

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Phytothérapie et prise en charge du cancer à différents niveaux
traitement, prévention et médiation des effets secondaires
- Revue systématique -

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Présenté par :

CHABANE ABDERRAHIM GHERDAOUI ABDELKADER KERKECH RAOUF

Devant le jury :

Président : Pr. GHOUINI, Professeur en physiologie

Examinatrice : Dr. MELIANI, Maitre assistante en pharmacognosie

Examinatrice : Dr. MERZOUGUI, Maitre assistante en Hydrobromatologie

Encadré par : Dr. ARAR KARIMA, Maître de conférences en Pharmacognosie

Session : 2023

Remercîments

Nous tenons avant tout à remercier Allah pour nous avoir donné la force, le courage et la patience pour mener à terme ce modeste travail.

Nous souhaitons adresser nos plus sincères reconnaissances et remerciements à notre promotrice Pr. KARAR pour sa gentillesse, sa patience et ses précieux conseil.

On espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude aux membres du jury :

A notre président de jury Pr. GHOUINI, pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse.

A Dr.MERZOUGUI, pour avoir accepté d'être membre de jury, pour le projet qu'elle nous a permis de mener auparavant en hydrobromatologie et pour ses enseignement.

A Dr. MELIANI, pour son enseignement et pour avoir accepté d'examiner notre modeste travail.

Dédicace :

Je remercie dieu de m'avoir accordé la force de finir ce travail.

A mes chers parents WASSILA et KAMEL, pour leur soutien et leur confiance. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui.

A ma sœur SELMA et au reste de ma famille pour leurs espoirs, leur amour et leur bonté.

A ma défunte tante MERIEM, à jamais dans mon cœur

A mes frères NAZIM, ZINO, CHERIF, YUCEF, RAFIK, MOHAMMED et RIAD pour avoir été présents durant mes hauts et mes bas.

A AHMED et RAOUF pour leur sagesse et leurs précieux conseils, j'ai eu l'honneur de travailler à leurs côtés.

A mes amis et camarade PAPOU, RAOUF, NABILE, MADJID, DJAFARE, ABDENOUR, ABDERRAHMEN et AMINE que j'ai eu le plaisir de connaître.

A l'équipe TOT pour nous avoir guidés durant notre internat.

Et a tous celles et ceux qui m'ont soutenu au long de mon parcours de près ou de loin. Je vous serai à jamais reconnaissant.

I offer you the best of my self.

ABDERRAHIM

Dédicace :

Je remercie dieu de m'avoir donné la force d'avancer.

À mes chers parents, Fadila et Fethellah, mes frères et sœurs Adel, Wassim et Baya, à ma tante Nora, à ma famille et à tous ceux qui ont été présents à mes côtés dans les moments de joie et de tristesse.

Ce mémoire de fin d'études vous est dédié avec une profonde gratitude. Votre soutien inconditionnel et votre amour ont été les fondements de ma réussite académique. Je vous suis reconnaissant pour votre présence constante et votre contribution précieuse à mon épanouissement personnel et professionnel.

Je rends également hommage à ma défunte grand-mère, Allah yarhamha. Elle aurait été fière de mes accomplissements.

Je dédie cette mémoire A mes chers Amis et collègues (Abdou, Papou, Nabil, Ahmed, Abderrahmane, Abdenour, Djaafer, Amine, Madjid) et A mes chers amis (Yacine, Djamel, Islem, Karim, Youcef, Djalil et RIAD). Je suis confiant que peu importe les circonstances on sera là l'un pour l'autre.

Cette dédicace est aussi pour la pharmacie Ennour, où j'ai effectué mon stage d'officine. Votre accueil chaleureux, votre encadrement bienveillant et les connaissances acquises ont joué un rôle essentiel dans ma formation. Je suis reconnaissant pour cette expérience enrichissante qui a façonné ma carrière.

Enfin, je souhaite dédier ce mémoire à l'équipe microbiologie et parasitologie des laboratoires du service TOT du CHU Frantz Fanon, où j'ai effectué mon internat. Je remercie particulièrement Docteur Chikhaoui pour sa générosité intellectuelle et sa bienveillance. Ses efforts infatigables pour nous éduquer dans le domaine de la microbiologie ont été inestimables et ont suscité en moi un profond respect pour sa brillante intelligence.

This thesis we consider as a master piece and We agreed for it to be the best or it'll not be.

RAOUF

Dédicace :

À mes chers parents, Boualem et Mahdia Vous avez été mes premiers enseignants, mes guides et mes inspirations tout au long de ma vie. Votre dévouement, votre patience et vos encouragements ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Vos sacrifices, tant sur le plan personnel que financier, ont rendu possible la réalisation de mes rêves.

À ma sœur Hydia et mes chers petits frères Kamel, Moatez et Karim, en terminant cette étape importante de ma vie, je souhaite vous encourager à suivre vos rêves et à croire en vous-mêmes. Sachez que vous avez un grand frère qui sera toujours là pour vous soutenir, vous guider et vous encourager dans toutes vos entreprises.

À tous les membres de ma famille élargie, je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien et votre présence constante ont été les piliers de ma réussite. Spécialement ma tante Isma.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à mes amis proches qui ont été à mes côtés depuis l'enfance : Aziz, Idir, El bedji, Bouha, ishak, malek, Lazreg. Nos moments ensemble sont devenus des souvenirs précieux qui resteront gravés dans ma mémoire pour toujours.

À mes chers collègues de pharmacie : Abdou, raouf, Nabil, Abdennour, Ahmed, Djaafar Amine et Abderrahman. En ce moment où nous terminons nos études, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mon admiration pour notre parcours commun.

À Docteur Chikhaoui, Je tiens à vous dédier cette sincère reconnaissance pour votre guidance précieuse, votre partage d'expérience inestimable et votre encouragement constant tout au long de mon parcours.

À l'équipe de microbiologie et parasitologie, merci pour votre travail exceptionnel, votre collaboration et votre esprit d'équipe.

Greatness requires sacrifices, and we for sure realised something great.

PAPOU

Table des matières

Liste des abréviations	V
Liste des figures	IX
Liste des tableaux	XI
Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur le cancer	2
1.1 Définition du cancer	3
1.2 Les types de cancer.....	4
1.3 Epidémiologie du cancer.....	5
1.4 Causes du cancer	7
1.5 Traitement du cancer	10
1.5.1 Définition de la chimiothérapie anticancéreuse.....	10
1.5.2 La chimiothérapie combinée	11
1.5.3 La chimiothérapie ciblée	13
Chapitre 2 : Phytothérapie	16
2.1 Définition de la phytothérapie	17
2.2 Histoire de la phytothérapie	18
2.3 Pharmacognosie et phytothérapie	19
2.4 Études pharmacologiques et identification des composés bioactifs.....	20
2.5 Sécurité de la phytothérapie.....	21
2.6 La pharmacologie en réseau « Network pharmacology ».....	21
2.7 « Network pharmacology » et phytothérapie.....	23
Chapitre 3 : Traitement et prévention du cancer par les Phytocomposés	25
3.1 La chimioprévention du cancer par les phytocomposés.....	26
3.1.1 Cancer et stress oxydatif	28
3.1.2 Les Phytochimiques antioxydants.....	31
3.1.3 Les phytochimiques antioxydants dans la prévention du cancer	33
3.1.3.1 Polyphénols	34
3.1.3.1.1 Classification des polyphénols	35
3.1.3.1.2 Biodisponibilité des polyphénols	38
3.1.3.1.3 Relation structure activité des polyphénols	39
3.1.3.1.4 Toxicités et Sécurité des polyphénols	41
3.1.3.1.5 Polyphénols utilisés en chimioprévention du cancer	42
3.1.3.1.6 Effets préventifs des polyphénols sur certains cancers.....	45
3.1.3.1.6.1 Cancers colorectaux	45
3.1.3.1.6.2 Cancer du sein	47

3.1.3.1.6.3	Cancer du poumon	49
3.1.3.2	Caroténoïdes.....	50
3.1.3.2.1	Sources alimentaires en Caroténoïdes.....	51
3.1.3.2.2	Biodisponibilité et bioaccessibilité des caroténoïdes.....	52
3.1.3.2.3	Activité antioxydante des caroténoïdes	54
3.1.3.2.4	Effets préventifs des caroténoïdes sur différents cancers	56
3.1.3.2.4.1	Cancer de la prostate.....	56
3.1.3.2.4.2	Cancer du sein	57
3.1.3.2.4.3	Cancer colorectal.....	57
3.1.3.2.4.4	Cancer du poumon	58
3.1.3.3	Terpènes.....	59
3.1.3.3.1	Classification des terpènes	60
3.1.3.3.2	Biodisponibilité des terpènes	63
3.1.3.3.3	Relation structure activité des terpènes	64
3.1.3.3.4	Métabolisme et toxicité.....	66
3.1.3.3.5	Effet préventif des terpènes sur différent type de cancer	69
3.1.3.3.5.1	Cancer du côlon.....	69
3.1.3.3.5.2	Cancer du sein	71
3.1.3.3.5.3	Cancer de la peau	72
3.2	Phytocomposés utilisées dans le traitement du cancer	74
3.2.1	Curcumine	74
3.2.1.1	Structure chimique et propriétés de la curcumine	75
3.2.1.2	Extraction de curcumine du curcuma et détection.....	77
3.2.1.3	Relation structure activité	78
3.2.1.4	Biodisponibilité	79
3.2.1.5	Métabolisme et Toxicité.....	80
3.2.1.6	Effet sur le cancer du pancréas	82
3.2.1.7	Cancer du Cerveau et glioblastome	86
3.2.1.8	Effet sur la prolifération	86
3.2.1.9	Effet sur le cycle cellulaire	89
3.2.1.10	Effet anti angiogénique	90
3.2.1.11	Effet sur l'apoptose	91
3.2.2	Kaempferol.....	93
3.2.2.1	Extraction du Kaempferol.....	93
3.2.2.2	Relation structure-activité du kaempferol	94
3.2.2.3	Métabolisme et toxicité du kaempferol	95
3.2.2.4	Effet inhibiteur du kaempferol sur le cycle cellulaire	96

3.2.2.5	Effet du kaempferol sur l'apoptose	97
3.2.2.6	Effet du kaempferol sur la métastase	98
3.2.3	Fucoxanthine	100
3.2.3.1	Extraction du fucoxanthine.....	100
3.2.3.2	Quantification et identification de la fucoxanthine.....	101
3.2.3.3	Relation structure-activité du Fucoxanthine	104
3.2.3.4	Métabolisme et toxicité du Fucoxanthine	105
3.2.3.5	Effet de la fucoxanthine sur l'apoptose	106
3.2.3.6	Effet de la fucoxanthine sur l'angiogenèse	109
3.2.3.7	Effet de la fucoxanthine sur les cytokines.....	110
3.2.3.8	Effet synergétique du fucoxanthine et du LY-294002	111
3.2.4	Silymarine.....	113
3.2.4.1	Structure chimique.....	114
3.2.4.2	Extraction	115
3.2.4.3	Relation structure activité	116
3.2.4.4	Biodisponibilité	116
3.2.4.5	Métabolisme et toxicité.....	117
3.2.4.6	Activités anticancéreuses	118
3.2.5	Acétogénines	122
3.2.5.1	Structure chimique.....	123
3.2.5.2	Relation structure-activité.....	124
3.2.5.3	Extraction	124
3.2.5.4	Toxicité	125
3.2.5.5	Activité anticancéreuse	126

Chapitre 4 : La Phytothérapie dans la gestion des effets secondaires de la chimio/radiothérapie et ses interactions avec le traitement 128

4.1	Effet de la Phytothérapie pour les effets secondaires des traitements	130
4.1.1	Effet sur la toxicité gastro-intestinal.....	130
4.1.2	Effet sur les Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie	132
4.1.3	Effet sur l'anorexie	133
4.1.4	Effet sur la toxicité hématologique	134
4.1.5	Effet sur la cardiotoxicité.....	138
4.1.6	Mucite orale	143
4.1.7	Néphrotoxicité des traitements anticancéreux	150
4.1.8	Dermatite radio-induite	152
4.2	Interactions néfastes de la phytothérapie	154
4.3	Facteurs contribuant au interactions herbes-médicaments	156
4.4	Facteurs limitant l'application clinique de la phytothérapie.....	159

Partie pratique	160
5.1 Objectif	161
5.2 Matériels et méthodes.....	161
5.2.1 Stratégie de recherche	161
5.2.2 Critères d’inclusion et d’exclusion	162
5.2.3 Sélection des études	162
5.2.4 Analyse de la qualité méthodologique.....	163
5.2.5 Extraction des données.....	163
5.2.6 Synthèse des données.....	164
5.3 Résultats	164
5.3.1 Caractéristiques des études interventionnels humaines	166
5.3.2 Analyse des résultats des études interventionnels humaines.....	173
5.3.2.1 Effet sur le traitement du cancer	173
5.3.2.2 Effet sur la prévention du cancer	175
5.3.2.3 Médiation des effets secondaires des traitements conventionnels	175
5.3.3 Caractéristiques des Etudes observationnels.....	177
5.3.4 Analyse des résultats des études observationnelles	178
5.3.5 Caractéristiques des Revues.....	179
5.3.6 Analyse des résultats de revues.....	180
5.3.7 Caractéristiques des revues systématique et Meta-analyses.....	181
5.3.8 Analyse des résultats des revues systématiques et méta-analyses.....	190
5.3.8.1 Effet sur le traitement du cancer	190
5.3.8.2 Effet sur la prévention du cancer	192
5.3.8.3 Effet sur la médiation des effets secondaires.....	193
5.3.9 Analyse du risque de biais méthodologique.....	195
5.4 Discussion des résultats	200
Conclusion	202
Références bibliographiques	203
Annexes	224

Liste des abréviations

AIF : le facteur induisant l'apoptose
ACGs : acétogénines annonacées
APH : Les Phytochimiques antioxydants
AKT : protéine kinase B
AG: acylated ghrelin
AM : l'Annona muricata
AGE : d'extrait d'ail vieilli
BAX : protéine X associée à Bcl-2
BID: BH3 interacting-domain death agonist
BAK: Bcl-2 Antagonist/Killer
BDMC : bisméthoxycurcumine
BMR: basal metabolic rate
BFI : Brief Fatigue Inventory
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
CSC : cellules souches cancéreuses,
CLHP : chromatographie en phase liquide à haute performance
CS : cancer du sein
CAT : catalase
CCR : Le cancer colorectal
CINV : nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
CTX : cardiotoxicité gardiha
CA : Calycosin
CP : cisplatine
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CRP : la protéine C-réactive
CHI : Chinese herbal injections
CRC : cancer colorectal
CHM : la médecine à base de plantes chinoises
DALY: disability-adjusted life years,
DISC : complexe de signalisation inducteur de mort
DIABLO : protéine de liaison directe IAP avec faible Pi
DMC : déméthoxycurcumine
DPPH : diphényl-β picrylhydrazyl
DTLs : lactones diterpéniques

DOX : doxorubicine
DCR : Direct Current Reversion
EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique,
ERO : Les espèces réactives de l'oxygène
EMT : transition épithéliale-mésenchymateuse
EGCG : épigallocatechine-3-gallate
ERK : extracellular signal-regulated kinase
EA : l'acide ellagique
FasL : ligand du Fas
FGF : fibroblast growth factor
F&V : fruit et légumes
FAK : adhésion focale kinase
GBM : Le glioblastome multiforme,
GER : germacrone
GSH : glutathion
GTP : glutathione peroxidase
GMA : l'activité myoelectrique gastrique
HLB : balance hydrophile-lipophile,
HtrA2 : protéine A à haute température requise
HBDC : hydrogen bond donor counts
HBAC : hydrogen bond acceptor counts
HUVEC : cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine
HST: Hangeshashinto
HOK: human oral keratinocytes
HP : Hypericum perforatum
IAP : l'inhibiteur des protéines d'apoptose
iNOS : oxyde nitrique synthase
ISI : Insomnia Severity Index
iCR : Cimicifuga racemosa extract
KMI : indice de ménopause de kupperman
KTS : Karnofsky performance status
LC : cancer du poumon
MCA : médecine complémentaire et alternative,
MAE : extraction assistée par micro-ondes
ME : extraction par macération

MMP : matrix metalloprotéinase
MAPK : la protéine kinase activée par les mitogènes
MO: mucite buccale
MOS : médiane de survie globale
mDOR: Median Duration of Response
MTC : médecine traditionnelle chinoise
NSCLC : Non-small cell lung cancer
NSO : *nigella sativa* oil
OMS : L'Organisation mondiale de la Santé
ORR: objectif response rate
OS : la survie globale
PLE : extraction par un liquide sous pression
PARP : poly ADP-ribose polymérase
PGE2: prostaglandine E2
P-gp : P-glycoprotéine
PSA : Prostate specific antigen
PFS : progression free survival
QOL: Quality of life
RB : rétinoblastome
RE : récepteurs des œstrogènes
RNS : espèces réactives d'azote
RSC : capture des radicaux libres
RES : resvératrol
RCTs: Randomized controlled trials
RT : radiothérapie
RR : rapport de risque
SNC : système nerveux central,
SFE : extraction par un fluide supercritique
Smac : deuxième activateur mitochondrial dérivé de caspase
SAR : la relation structure-activité
SULT : sulfotransferase
SOD : superoxide dismutase
STLs : lactones sesquiterpéniques
TNF : facteur de nécrose tumorale
TRAIL : ligand inducteur d'apoptose lié au TNF

TNFR : récepteur de TNF

TGF : facteur de croissance transformant

TNBC : cancer du sein triple négatif

TJ-48: Juzen-taiho-to gardiha

TQ : Thymoquinone

TJ-28 : Eppikajututo

TJ-100: Daikenchuto

UV : rayons ultraviolets

UPLC : chromatographie liquide ultra-haute performance,

UGT : uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

VEGF : facteur de croissance vasculaires endothéliale,

XIAP: x-linked inhibitor of apoptosis protein

ZED : zédérone

ZB : zérumbone

Liste des figures

Figure 1: Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages	6
Figure 2: Estimated epidemiologic trend of the fifth leading cause of death from years 2016 to 2060. COPD, chronic obstructive pulmonary disease	7
Figure 3: Estimated epidemiologic trend of the five leading causes of cancer death from years 2016 to 2060.....	7
Figure 4 : Étapes de la carcinogène et de la chimio-prévention	28
Figure 5: Diagram summarizing the classes of polyphenols and their basic chemical structures.....	36
Figure 6 : Structure des carotènes et des xanthophylles couramment présents dans les sources alimentaires	51
Figure 7 : Processus d'absorption des caroténoïdes à partir de la matrice alimentaire.....	54
Figure 8 : Les différentes classes de métabolites secondaires végétaux terpénoïdes/terpéniques en fonction des unités d'isoprène et de leurs caractéristiques structurales communes en fonction du nombre d'atomes de carbone.....	59
Figure 9 : Formes structurales des terpènes volatiles	61
Figure 10 : Formes structurales des terpènes semi-volatils et non volatils.....	62
Figure 11 : Le mécanisme de réaction proposé entre DPPH• et terpènes possédant liaisons doubles conjuguées.....	66
Figure 12 : Monoterpènes présentant une hépatotoxicité prouvée ou potentielle	68
Figure 13 : Les nutraceutiques peuvent modifier et inhiber les voies cellulaires et métaboliques spécifiques associées au développement du cancer du sein	71
Figure 14 : Curcumine et ses dérivés naturels	75
Figure 15 : Analyse de la structure chimique de la curcumine responsable de ses propriétés biologiques.....	76
Figure 16 : (A)Structure chimique de la curcumine. (B) Principales pharmacophores et positions de substitution potentielles	77
Figure 17 : Présentation schématique de l'extraction et de l'isolement de la curcumine avec différentes techniques d'extraction.....	78
Figure 18 : Le métabolisme de phase I et II de la curcumine dans un organisme vivant	81
Figure 19 : Une schématisation des cibles moléculaires dans le PC régulé par la curcumine... 84	84
Figure 20 : La curcumine inhibe la croissance tumorale dans le modèle orthotopique du cancer du pancréas chez la souris.....	85
Figure 21 : Cibles moléculaires de la curcumine sur les ROS, la prolifération, l'apoptose et l'arrêt de la phase cellulaire	88
Figure 22 : Structure du kaempferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone)	95

Figure 23 : Le mécanisme du kaempferol, lequel inhibe la prolifération des cellules cancéreuses du sein.....	97
Figure 24 : Le mécanisme d'apoptose induit par le kaempferol dans les cellules cancéreuses du sein.....	98
Figure 25 : Mécanisme d'inhibition de la migration et de l'invasion des cellules cancéreuses du sein par le kaempferol.....	99
Figure 26 : Aperçu général des sources de fucoxanthine, des techniques d'extraction et de quantification/identification, des systèmes de purification et des études de stabilisation en vue d'une application industrielle ultérieure de ce composé	101
Figure 27 : Isolation et purification de fucoxanthine à partir d'extrait de pigments bruts de <i>Phaeodactylum tricornutum</i>	103
Figure 28 : Teneur de fucoxanthine en différentes bandes de couleur (a), effet du solvant d'élution et volume sur le taux de récupération de la colonne d'extraction en phase solide HLB (b).....	103
Figure 29 : La structure chimique de la fucoxanthine	104
Figure 30 : Métabolisme de la fucoxanthine en fucoxanthinol et amarouciaxanthine A.....	105
Figure 31 : L'effet proposé du fucoxanthine sur les voies extrinsèques (récepteur de la mort) et intrinsèques (mitochondriales) de l'apoptose.....	107
Figure 32 : A) Courbes dose-réponse de LY-294002 et de fucoxanthine utilisant trois concentrations de fucoxanthine (10µM, 16 µM et 25 µM) avec 10 concentrations distinctes de LY-294002. B) Analyse de synergie Loewe.....	112
Figure 33 : Structure chimique de la silybine	115
Figure 34 : <i>Silybum marianum</i> présente des activités anticancéreuses en modulant le cycle cellulaire et l'apoptose, l'invasion et la métastase, ainsi que l'autophagie en interférant avec plusieurs voies de signalisation, telles que les voies STAT3, MMP-2/9 et Mtor.....	119
Figure 35 : Activation et régulation de la voie de signalisation STAT3.....	121
Figure 36 : La structure chimique de la bullatacine, l'une des trois principales molécules d'acétogénines annonacées comprenant également l'asimicine et la bullatalicine, est considérée comme la molécule la plus bioactive et anticancéreuse trouvée dans l'extrait de <i>Graviola</i>	123
Figure 37 : Le calycosin (CA) a inversé les effets de la doxorubicine (DOX) sur la viabilité et l'apoptose des cellules H9c2.....	140
Figure 38 : Le calycosin (CA) a inversé les effets de H ₂ O ₂ et de la doxorubicine (DOX) sur la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules H9c2	141
Figure 39 : Divers produits à base de plantes et phytochimiques présentant une activité protectrice contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine.....	142
Figure 40 : Le Hangeshashinto (HST) a inhibé la production de prostaglandine E2 (PGE2) par les cellules de kératinocytes oraux humains (HOK) stimulées par l'IL-1β.....	145
Figure 41 : Le Hangeshashinto (HST) a inhibé la production de prostaglandine E2 (PGE2) par les cellules de type macrophage stimulées par le lipopolysaccharide (LPS)	146

Figure 42: PGE2, PGD2, PGFX2 α , but not LTB4 production by IL-1 β -stimulated human oral keratinocyte (HOK) cells was inhibited by exposure to hst.....	146
Figure 43 : Effets du HST sur la migration induite par l'éraflure et la viabilité cellulaire des kératinocytes oraux humains (HOK)	147
Figure 44 : Diagramme Prisma du résultat de recherche	165
Figure 45 : Résultats d'évaluation selon l'outil MMAT des essais contrôlés randomisés quantitatifs.....	196
Figure 46 : Résultats d'évaluation selon l'outil MMAT des études quantitatives non randomisées.....	198
Figure 47 : Résultats d'évaluation selon l'outil SIGN pour les revues systématiques et Meta-analyses	199

Liste des tableaux

Tableau 1. Effets de certains caroténoïdes étudiés contre divers cancers	58
Tableau 2 : Essais cliniques sur l'utilisation de la TCM combinée à la chimiothérapie pour diminuer les toxicités hématologiques.....	135
Tableau 3 : Tableau des caractéristiques des études interventionnelles humaine	166
Tableau 4 : Tableaux des caractéristiques des études observationnels.....	177
Tableau 5 : Tableaux des caractéristiques des revues	179
Tableau 6 : Tableaux des caractéristiques des revues systématiques et méta-analyses.....	181
Tableau 7 : Résultats d'analyse du risque de biais des essais contrôlés randomisés quantitatif	197
Tableau 8 : Tableaux d'analyse du risque de biais des études quantitatives non randomisés.....	198
Tableau 9 : Tableaux d'analyse du risque de biais des revues systématique et méta-analyse	199
Tableau 10 : Résultats du premier tri.....	225
Tableau 11 : Grille d'évaluation MMAT	239
Tableau 12 : Grille d'évaluation SIGN	240

Introduction

Le cancer demeure l'une des maladies les plus dévastatrices et préoccupantes dans le monde entier. Malgré les avancées significatives réalisées dans les traitements conventionnels, il existe toujours un besoin constant d'approches thérapeutiques complémentaires et innovantes. Dans cette perspective, la phytothérapie, qui utilise les composés naturels extraits des plantes à des fins médicinales, a suscité un intérêt croissant en tant que méthode alternative pour la prise en charge du cancer.

La phytothérapie offre une approche complémentaire en intégrant les propriétés curatives des plantes dans la lutte contre le cancer. Elle permet non seulement le traitement de la maladie elle-même, mais également sa prévention et la gestion des effets secondaires des traitements conventionnels tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. Cette approche polyvalente vise à améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer tout en renforçant leur système immunitaire et en réduisant les risques de récurrence.

Cependant, la phytothérapie n'a pas encore été intégrée dans la prise en charge du cancer à ce jour, ce qui nous a amené à nous demander, qu'elle est l'efficacité réelle des composés phytothérapeutiques sur le cancer ? Comment la phytothérapie pourrait intervenir aux différents niveaux de la prise en charge du cancer ? Quelles sont les raisons qui entravent son application dans la prise en charge du cancer ?

Pour répondre à ses questions, nous avons dans un premier temps réalisé une partie théorique portant sur les généralités et les différentes recherches menées sur certains composés. Puis, nous avons entamé une revue systématique avec pour but de déterminer l'efficacité des interventions phytothérapeutiques sur les humains.

Chapitre 1 : Généralités sur le cancer.

1.1 Définition du cancer

Le cancer est un groupe de maladies caractérisées par une croissance et une prolifération anormale des cellules et la capacité d'envahir et se propagent au-delà des tissus d'origine. Le processus de cancérogenèse implique une accumulation progressive des altérations génétiques qui transforment progressivement une cellule normale en dérivés malins. Selon Hanahan et Weinberg, les cellules cancéreuses ont des traits spécifiques qui confèrent un comportement malin. Ces traits distinctifs comprennent la réduction de la dépendance aux signaux de croissance exogènes, l'insensibilité aux signaux suppresseurs de croissance, une résistance à l'apoptose, un potentiel de réplication illimité, une angiogenèse soutenue et une capacité invasive et métastatique. Les cellules cancéreuses peuvent atteindre une autonomie de croissance par la production de leurs propres facteurs de croissance, la modulation des récepteurs de facteurs de croissance ou l'activation des voies de signalisation de croissance intracellulaire. L'insensibilité aux signaux de croissance suppressive et l'évasion de l'apoptose se produit par des altérations du cycle de croissance cellulaire ou la dérégulation des circuits de mort cellulaire programmés. Les cellules cancéreuses sont capables de nombreux doublages cellulaires sans subir de sénescence. Ce potentiel reproductif illimité est atteint en maintenant la longueur des télomères, qui est habituellement perdue après un certain nombre de divisions cellulaires dans les cellules normales. La génération de nouveaux vaisseaux sanguins, ou angiogenèse, est essentielle pour fournir les nutriments et l'oxygène nécessaires à la croissance du cancer. Cette capacité angiogénique survient au stade précoce ou intermédiaire de la progression du cancer et est coordonné par un changement dans l'équilibre entre les molécules pro-angiogéniques et anti-angiogéniques, y compris le facteur de croissance vasculaires endothéliale (VEGF) et thrombospondine-1 (TSP-1). Le plus dangereux de ces traits est la capacité d'envahir et métastaser aux tissus éloignés. La majorité des décès par cancer sont attribuables à des métastases du cancer aux organes vitaux comme le foie, les os, le cerveau ou les poumons. Les cellules invasives perdent généralement l'adhésion cellulaire, modifient le contact avec la matrice extracellulaire (ECM), et acquièrent la capacité de dégrader l'ECM sous-jacente. L'accès au système vasculaire et la survie en circulation sont d'autres caractéristiques des cellules cancéreuses métastatiques. Eventuellement, les cellules cancéreuses arrivent à l'organe éloigné et sont capables de sortir du système vasculaire et de former de nouvelles colonies, complétant la cascade métastatique [1].

1.2 Les types de cancer

Pratiquement toutes les cellules appartenant à divers types de tissus dans le corps peuvent se développer en un cancer. Selon la cellule d'origine, les cancers peuvent être classés en différents types, y compris les carcinomes, les sarcomes, les cancers du système nerveux central (SNC) et le système hématopoïétique. Les carcinomes proviennent des cellules épithéliales, qui forment le revêtement des glandes et la surface des organes. Les carcinomes peuvent être subdivisés en fonction des caractéristiques morphologiques et des types de cellules épithéliales dont ils proviennent. Par exemple, les cancers ressemblant à des glandes ou produisant des produits glandulaires sont appelés adénocarcinomes, tandis que les carcinomes épidermoïdes ont des caractéristiques de tissu épithélial protecteur qui tapissent les cavités ou les canaux tels que la peau ou le col de l'utérus.

Les sarcomes sont des cancers qui proviennent de cellules qui composent le tissu conjonctif comme les fibroblastes, les os, les muscles et les cellules adipeuses. Il existe 50 différents types de sarcome qui comprennent l'ostéosarcome qui provient de l'os et de nombreux sarcomes des tissus mous, y compris la tumeur stromale gastro-intestinale, fibrosarcome, rhabdomyosarcome et angiosarcome. Les sarcomes sont rares et représentent environ 1 % des nouveaux cas de cancer aux États-Unis.

Les cancers hématopoïétiques comprennent divers types de leucémie, de lymphomes et de myélomes qui sont dérivés des globules blancs, y compris les cellules B et T et les plasmocytes. Les cancers hématologiques sont souvent appelés tumeurs liquides parce qu'ils sont présents dans les liquides corporels et sont souvent détectés par des analyses sanguines. La leucémie est un groupe de cancers qui découlent de globules blancs immatures ou progéniteurs qui peuvent être aigus ou chroniques selon le taux de croissance. Quatre grands types de leucémie ont été décrits et comprennent la leucémie lymphoblastique aiguë, la leucémie lymphocytaire chronique, la leucémie myélogène aiguë et la leucémie myélogène chronique. Les lymphomes sont des cancers qui se produisent dans les lymphocytes matures, y compris les cellules B et T. Les deux grandes catégories de lymphome comprennent le lymphome de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien (LNH), le LNH représentant environ 90% des cas [1].

Les cancers du système nerveux sont classés comme neuroectodermiques en raison de l'origine ectodermique de ce tissu. Le gliome et le médulloblastome sont des exemples de cancers causés par des cellules du système nerveux. Les gliomes proviennent de cellules gliales et peuvent être classés comme astrocytome, oligodendrogliome ou épendymome en fonction de leur apparence

morphologique. Les gliomes sont les tumeurs cérébrales les plus courantes et peuvent être de bas grade et bien différencié ou de haut grade et indifférencié avec un pronostic pire. Le glioblastome multiforme (GBM) est un astrocytome de haut grade avec une survie médiane de 12 à 18 mois [1].

1.3 Epidémiologie du cancer

Une connaissance approfondie et exacte de l'épidémiologie du cancer fournit des renseignements essentiels sur les causes possibles et les tendances démographiques de ces affections, ce qui permet d'établir en temps opportun des soins de santé appropriée visant à élaborer des politiques efficaces de prévention, de dépistage et de diagnostic.

Selon la mise à jour de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de l'année 2016 sur les 20 principales causes du fardeau de la maladie estimées comme espérance de vie corrigé de l'incapacité (EVCI) ou disability-adjusted life years (DALY), les cancers représentent le fardeau le plus lourd au niveau mondial (244,6 millions de DALY), tant chez les hommes (137,4 millions de DALY) que chez les femmes (107,1 millions de DALY), suivis des cardiopathies ischémiques (203,7 millions de DALY) et des accidents vasculaires cérébraux. (137,9 millions de DALY). Le fardeau lié au cancer est légèrement mais non significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (9,6 % contre 8,6 %). Le plus grand nombre de DALY est évidemment trouvé après l'âge de 60 ans (124,2 millions de DALY ; 50,8%). Les leucémies (37 %), suivies des cancers du cerveau et du système nerveux (16 %) et des lymphomes (13 %), sont les maladies malignes les plus répandues chez les sujets âgés de 14 ans ou moins. Dans la tranche d'âge de 15 à 49 ans, le cancer du sein (CS) (13 %) est la malignité la plus courante, suivi des cancers du foie (12 %) et du poumon (9 %). Dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans, le cancer du poumon (LC) est la maladie maligne la plus fréquente (18 %), suivi du cancer du foie (11 %) et du sein (9 %), tandis que les cancers du poumon (21 %), du cancer colorectal (CCR) (9 %), du cancer de l'estomac (9 %) et du foie (9 %) sont les plus fréquents chez les sujets de 60 ans et plus.

Selon la liste de 2018 de l'Observatoire mondial du cancer de l'OMS (GLOBOCAN) sur les cancers les plus fréquents, au total, 18,08 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en 2018, dont les trois plus fréquents sont le poumon (avec trachée et bronches, 2,09 millions de cas), le sein (2,09 millions de cas) et la prostate (1,28 million de cas) [2].

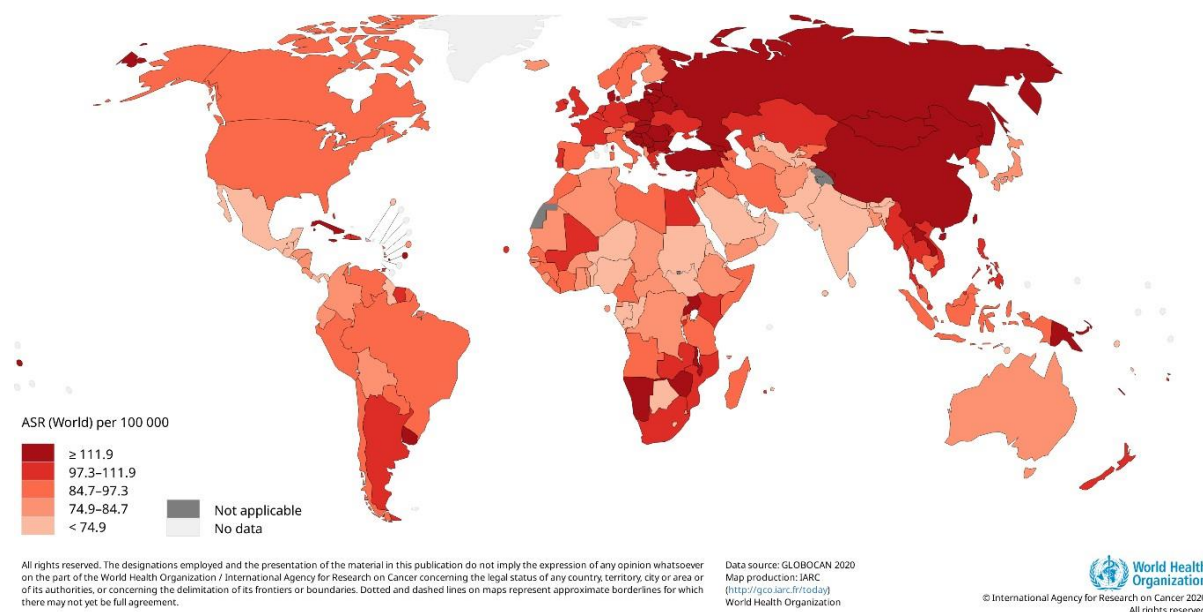


Figure 1: Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages [3].

Au cours des quatre prochaines décennies, on s'attend à ce que les décès par cancer surpassent ceux liés aux cardiopathies ischémiques, avec une augmentation de 2,08 fois (1,76 fois pour l'augmentation des cardiopathies ischémiques) d'ici 2060. Par conséquent, les cancers deviendront les principales causes de mortalité dans le monde immédiatement après 2030. Selon les estimations de l'OMS, seuls les décès par maladie pulmonaire obstructive chronique augmenteront plus rapidement que le cancer (2,32 fois plus), tandis que l'augmentation des accidents vasculaires cérébraux (1,86 fois) et des infections des voies respiratoires inférieures (1,56 fois) sera plus faible. Si ces projections sont confirmées, le taux global de décès par cancer passera de 0,12 % à 0,18 % au cours des quatre prochaines décennies, tandis que le taux de décès par cardiopathie ischémique passera de 0,13 % à 0,16 % au cours de la même période [2].

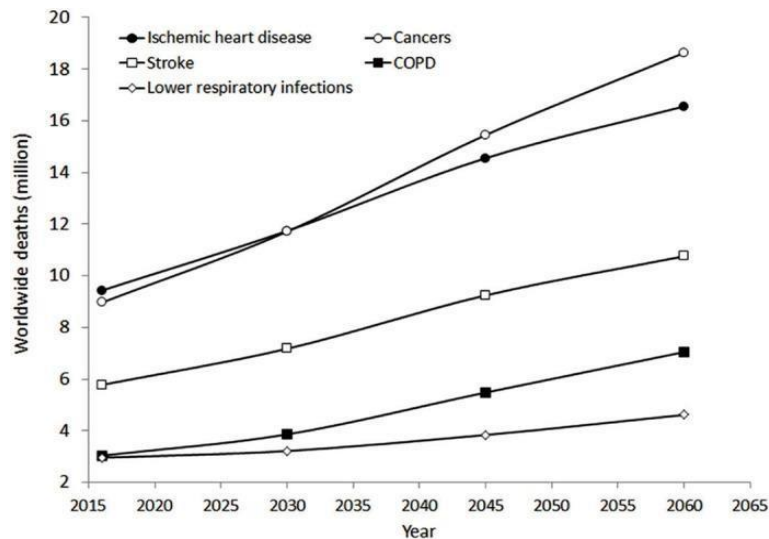


Figure 2 Estimated epidemiologic trend of the fifth leading cause of death from years 2016 to 2060. COPD, chronic obstructive pulmonary disease [2].

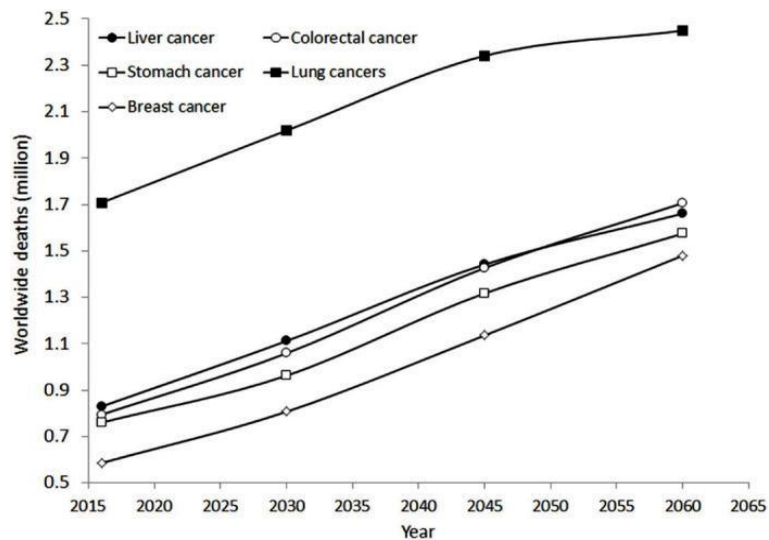


Figure 3 Estimated epidemiologic trend of the five leading causes of cancer death from years 2016 to 2060 [2].

1.4 Causes du cancer

Le cancer découle de la transformation de cellules normales en cellules tumorales dans un processus en plusieurs étapes qui progresse généralement d'une lésion précancéreuse à une tumeur maligne. Ces changements résultent de l'interaction entre les facteurs génétiques d'une personne et trois catégories d'agents externes, notamment :

Les cancérigènes physiques, comme les rayons ultraviolets (UV) et les rayonnements ionisants ; les cancérigènes chimiques, comme l'amiante, les composants de la fumée de tabac, l'alcool,

l'aflatoxine (un contaminant alimentaire) et l'arsenic (un contaminant de l'eau potable) ; et les cancérogènes biologiques, comme les infections de certains virus, bactéries ou parasites.

L'OMS, par l'intermédiaire de son Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), maintient une classification des agents cancérogènes.

L'incidence du cancer augmente de façon spectaculaire avec l'âge, probablement en raison de l'accumulation de risques pour certains cancers qui augmentent avec l'âge. L'accumulation globale du risque est combinée à la tendance des mécanismes de réparation cellulaire à être moins efficaces lorsqu'une personne vieillit [4].

Le tabagisme est la principale cause évitable de cancer dans le monde. Les cigarettes sont la forme prédominante et on a déterminé qu'elles causent au moins 20 types ou sous-types de cancer différents. D'autres formes de tabagisme sont de plus en plus importantes dans le monde, mais elles ont été moins étudiées que les cigarettes.

Bien que la prévalence du tabagisme ait diminué dans la plupart des régions du monde, on estime que 1,3 milliard de personnes utilisent des produits du tabac dans le monde et que 2,4 millions de décès par cancer liés au tabac surviennent chaque année. En l'absence de progrès accélérés, les produits du tabac devraient causer 1 milliard de décès au cours du siècle, dont beaucoup en raison du cancer.

Onze agents infectieux, ou groupes d'agents apparentés, sont des carcinogènes humains établis, dont une bactérie, sept virus et trois macroparasites. Environ 13 % des cancers dans le monde, soit 2,2 millions de cas par an, sont causés par des infections chroniques. Cette proportion varie selon la région géographique et le groupe de revenu de la Banque mondiale ; elle est la plus élevée dans les régions à faible revenu, en particulier pour les cancers du col de l'utérus causés par les virus du papillome humain. En Afrique subsaharienne, au moins un tiers des cas de cancer sont d'origine infectieuse, et la proportion peut être considérablement sous-estimée, car l'enregistrement du cancer est limité dans de nombreux pays de cette région. Quatre agents – *Helicobacter pylori*, papillomavirus humains, virus de l'hépatite B et virus de l'hépatite C – contribuent le plus au fardeau du cancer causé par les infections à l'échelle mondiale. Plusieurs agents infectieux cancérogènes, y compris *H. pylori*, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus Epstein-Barr, le VIH et les macroparasites, causent également une morbidité et une mortalité importante à cause de maladies non contagieuses [5].

Les monographies du CIRC et le projet de mise à jour continue ont identifié la contribution de l'alcool à la cancérogenèse dans de nombreux sites de cancer. La consommation d'alcool est associée de façon causale au développement de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, de l'œsophage (carcinome spinocellulaire), du côlon, du rectum, du foie et des voies biliaires intrahépatiques, du larynx et du sein féminin.

Le rayonnement UV solaire a des effets biologiques bénéfiques, y compris la synthèse de vitamine D, mais ses effets indésirables comprennent les coups de soleil et le développement des lentigos solaires, l'immunosuppression et les cancers de la peau. L'irradiation de souris par rayonnement UV induit un cancer de la peau, et le spectre d'action du modèle de photocarcinogénèse UV chez la souris tombe dans la gamme UVB. Le rayonnement UV génère des photolésions de l'ADN, et ces photoproduits de dipyrimidine comprennent des dimères de cyclobutane pyrimidine et des photoproduits (6-4), qui sont mutagènes et contribuent au développement du cancer.

L'exposition à la pollution de l'air extérieur provenant de multiples sources, y compris les gaz d'échappement des moteurs diesel et les processus industriels, cause le cancer du poumon, et l'utilisation continue de combustibles solides pour les ménages cause le cancer du poumon. La contamination de l'eau potable par l'arsenic cause le cancer du poumon, le cancer de la vessie et le cancer de la peau.

Certains essais contrôlés randomisés d'interventions d'exercice ont été menés pour étudier comment l'activité physique influence plusieurs mécanismes biologiques hypothétiques impliqués dans l'association entre l'activité physique et le risque de cancer, et ces études démontrent un impact sur l'adiposité, les hormones sexuelles endogènes, les facteurs métaboliques, la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique.

La recherche sur l'association entre l'obésité et le risque de cancer s'est accumulée au cours des 40 dernières années, et il existe maintenant de solides preuves d'une association entre l'obésité et l'augmentation du risque de plusieurs sièges de cancer [5].

1.5 Traitement du cancer

Il existe de nombreuses approches différentes pour traiter le cancer, selon le type de cancer, son degré de développement, les types de traitement disponibles et les objectifs du traitement.

De nombreuses procédures et médicaments sont disponibles pour traiter le cancer, et beaucoup d'autres sont à l'étude. Certains sont des traitements "locaux" comme la chirurgie et la radiothérapie, qui sont utilisés pour traiter une tumeur spécifique ou une zone du corps. Les traitements médicamenteux (comme la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la thérapie ciblée) sont souvent appelés des traitements "systémiques" parce qu'ils peuvent affecter l'ensemble du corps [6].

1.5.1 Définition de la chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie anticancéreuse désigne l'administration de produits chimiques cytotoxiques, c.-à-d. des produits chimiques ayant des propriétés de destruction cellulaire, dans le but, dans certains cas, d'éradiquer la tumeur ou réduire la charge tumorale et, par conséquent, réduire les symptômes liés à la tumeur et peut-être prolonger la vie. Les médicaments cytotoxiques sont principalement administrés par voie intraveineuse.

Cela s'est avéré être le moyen le plus sûr de protéger l'exposition tumorale aux médicaments cytotoxiques, mais l'administration orale est une solution de rechange pour certains médicaments. Dans le cas de tumeurs limitées à une région anatomique, les médicaments cytotoxiques ne sont parfois administrés que dans cette région, p.ex. la cavité abdominale, le liquide rachidien ou par l'intermédiaire de vaisseaux sanguins dans une extrémité. De cette façon, la dose utilisée peut être plus élevée, dans l'espoir d'obtenir un meilleur effet antitumoral.

Le choix d'un schéma chimio thérapeutique pour un patient individuel a été jusqu'à présent basé sur l'histologie tumorale et les données d'essais cliniques incluant de nombreux patients, indiquant quelle option thérapeutique est la meilleure pour le patient moyen. Selon ce concept, la réponse du patient au traitement ne peut être déterminée qu'après que certains cycles de chimiothérapie ont été tentés. Cette situation est problématique dans la mesure où un patient dont la survie attendue est souvent courte court un risque élevé de contracter des effets secondaires graves, entraînant une diminution de la qualité de vie avant qu'un gain possible de la thérapie puisse être évalué [7].

La chimiothérapie est actuellement utilisée dans 4 contextes principalement différents. Dans les cas de maladie avancée et parfois aussi localisée, la chimiothérapie est utilisée comme

traitement d'induction dans le but de réduire le plus possible le volume de la tumeur et d'obtenir des effets cliniques allant du soulagement des symptômes au traitement, selon le type de tumeur. En thérapie adjuvante, la chimiothérapie est ajoutée après le contrôle du noyau primaire avec, par exemple, la chirurgie ou la radiothérapie, dans le but d'éradiquer les cellules tumorales qui auraient pu s'échapper de la tumeur primaire et régresser pour former des métastases à l'avenir. Dans ce contexte, l'objectif est d'augmenter le nombre de patients guéris. En thérapie préopératoire, la chimiothérapie est administrée pour une tumeur inopérable localisée avant l'intervention chirurgicale, dans le but d'augmenter les chances de parvenir à un contrôle tumoral local. Dans le cadre de la thérapie néoadjuvante, qui est également administrée en mode préopératoire, l'objectif est d'obtenir un meilleur contrôle tumoral à long terme d'une tumeur qui est opérable par effet au niveau microscopique de la maladie. La chimiothérapie peut également être administrée en tant qu'instillations, habituellement en complément de la thérapie générale, dans des sanctuaires dans le but d'augmenter les chances d'éradication et de contrôle des cellules tumorales à ce site.

Un schéma de chimiothérapie est spécifié en ce qui concerne les médicaments cytotoxiques inclus, les doses à utiliser, principalement exprimées en mg/m^2 de surface corporelle, et les points de temps relatifs pour, et les méthodes d'administration. Le temps écoulé entre les jours de début de chaque traitement de chimiothérapie, c'est-à-dire le temps du cycle, est principalement de 21 ou 28 jours, mais l'administration hebdomadaire de diverses combinaisons de médicaments est fréquemment utilisée, p. ex., la chimiothérapie contre les lymphomes. Le temps de cycle fréquemment utilisé de 3 semaines est principalement basé sur les connaissances empiriques que le patient moyen a besoin de telle fréquence pour se remettre suffisamment des effets indésirables du traitement antérieur pour pouvoir gérer ceux de du prochain [7].

1.5.2 La chimiothérapie combinée

La thérapie combinée, une modalité de traitement qui combine deux ou plusieurs agents thérapeutiques, est un pilier de la thérapie du cancer. L'amalgamation de médicaments anticancéreux améliore l'efficacité par rapport à l'approche mono-thérapeutique parce qu'elle cible les voies clés d'une manière synergique ou additive caractéristique. Cette approche réduit potentiellement la résistance aux médicaments tout en offrant des avantages thérapeutiques anticancéreux, comme la réduction de la croissance tumorale et du potentiel métastatique,

l'arrêt des cellules mitotiques actives, la réduction des populations de cellules souches cancéreuses (CSC) et l'apoptose.

La thérapie combinée a d'abord été conceptualisée en 1965, où Emil Frei, James F. Holland et Emil J. Freireich ont postulé la possibilité de la première chimiothérapie combinée pour la leucémie aiguë. Les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphocytaire aiguë ont été traités avec la combinaison de méthotrexate, de 6-mercaptopurine, de vincristine et de prednisone (anciennement connu sous le nom de régime POMP) et ont réussi à réduire le fardeau tumoral et à prolonger la rémission. À la suite du succès du régime POMP, la recherche en cancérologie s'est concentrée sur l'étude des thérapies combinées ciblant différentes voies pour créer un effet synergique ou additif.

Bien que l'approche de la monothérapie demeure une modalité de traitement très courante pour de nombreuses formes différentes de cancer, cette méthode conventionnelle est généralement jugée moins efficace que l'approche de la thérapie combinée. Les techniques conventionnelles mono-thérapeutiques ne ciblent pas de façon sélective les cellules à prolifération active, ce qui mène finalement à la destruction des cellules saines et cancéreuses. La chimiothérapie peut être toxique pour le patient avec de multiples effets secondaires et risques, et peut également réduire fortement son système immunitaire en affectant les cellules de moelle osseuse et en augmentant la sensibilité aux maladies hôtes. Bien que la thérapie combinée puisse être toxique si l'un des agents utilisés est chimio thérapeutique, la toxicité est nettement moindre parce que différentes voies seront ciblées. En fin de compte, cela fonctionne de manière synergique ou additive, et donc une dose thérapeutique plus faible de chaque médicament individuel est nécessaire. De plus, la thérapie combinée peut prévenir les effets toxiques sur les cellules normales tout en produisant des effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses. Cela peut se produire si un médicament du régime combiné est antagoniste, en termes de cytotoxicité, à un autre médicament dans les cellules normales, protégeant essentiellement les cellules normales contre les effets cytotoxiques.

De plus, le traitement en monothérapie est plus sensible à la résistance aux médicaments du fait que le traitement constant avec un seul composé incite les cellules cancéreuses à recruter d'autres voies de récupération. Cependant, la thérapie combinée peut produire une réponse de traitement plus efficace en moins de cycles, et donc cette modalité de traitement réduit l'incidence de la résistance [8].

Enfin, la chimiothérapie n'élimine essentiellement pas les CSC avec succès en raison de leur approche thérapeutique non sélective. Il s'agit d'un inconvénient majeur parce que les néoplasmes abritent une sous-population de CSC qui donnent à la tumeur son potentiel d'auto-renouvellement, de différenciation et d'invasion. Toutefois, une thérapie combinée qui comprend des agents qui ciblent les CSC (par exemple, l'inhibiteur de l'encoche et l'inhibiteur de la gamma-sécrétase) réduirait la résistance aux médicaments et atténuerait la probabilité de rechute [8].

1.5.3 La chimiothérapie ciblée

Le problème avec la chimiothérapie classique standard est que les médicaments ne font pas une distinction suffisante entre les cellules normales et malignes de croissance. Tant que les cellules se divisent, elles sont attaquées par les drogues. Un nouveau concept consiste à rechercher les différences moléculaires entre les cellules normales et cancéreuses et à attaquer spécifiquement les cibles liées au cancer par les médicaments. Les médicaments ciblés sont conçus pour tuer les cellules cancéreuses en se liant à la cible. Comme cette cible n'est pas présente dans les cellules normales, les cellules ciblées ne devraient pas avoir d'effets secondaires sur les organes normaux [9].

La thérapie ciblée vise à fournir des médicaments à des gènes ou des protéines spécifiques aux cellules cancéreuses ou à l'environnement tissulaire qui favorise la croissance du cancer. L'efficacité du traitement réside dans la libération ciblée de produits thérapeutiques au site de la maladie tout en minimisant les effets secondaires hors cible causés aux tissus normaux. Il est souvent utilisé en conjonction avec la chimiothérapie et d'autres traitements du cancer. La thérapie ciblée consiste à développer des médicaments qui bloquent la prolifération des cellules cancéreuses, favorisent la régulation du cycle cellulaire ou induisent l'apoptose ou l'autophagie et l'administration ciblée de substances toxiques spécifiquement aux cellules cancéreuses pour les détruire. La thérapie ciblée implique l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou de petits médicaments oraux [10].

Des techniques sophistiquées sont utilisées pour identifier des cibles pour le traitement du cancer telles que les technologies « omiques », les méthodes cytogénétiques, etc. Fréquemment, les cellules tumorales portent des gènes amplifiés conduisant à une surexpression protéique qui ne sont pas présents dans les cellules normales. De plus, les translocations chromosomiques peuvent générer des gènes de fusion codant pour de nouvelles protéines de fusion qui n'existent

pas dans les cellules saines. Certains de ces gènes d'expression aberrante conduisent au développement du cancer s'ils contiennent des séquences oncogènes (gènes conducteurs).

Les médicaments ciblés conçus pour traiter spécifiquement les protéines codées par les gènes du conducteur constituent la base de la médecine individualisée ou de précision. Au lieu de régimes thérapeutiques normalisés pour tous les patients souffrant du même type de tumeur, les médicaments ciblés peuvent être utilisés individuellement en fonction de l'expression spécifique de cibles aberrantes chez chaque patient. Deux grandes catégories de médicaments ciblés ont été développées : (1) les anticorps monoclonaux qui traitent des protéines de surface cellulaire. Citons par exemple le cetuximab et le panitumumab contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le bevacizumab contre le VEGF et le rituximab contre le CD20. (2) Petites molécules chimiques qui peuvent facilement pénétrer dans les cellules tumorales pour attaquer les cibles intracellulaires (p. ex., kinases liées au cancer). L'imatinib mésylate est un exemple de pertinence historique comme preuve du principe de tout le concept de thérapie ciblée. Ce médicament lie et inhibe la protéine de fusion oncogène BCR/ABL.

Néanmoins, les médicaments ciblés présentent également des inconvénients considérables :

(1) Les tumeurs développent souvent une résistance aux médicaments ciblés. Les modifications de la structure cible (p. ex., mutations ponctuelles), les polymorphismes nucléotidiques uniques, l'arrêt du cycle cellulaire, l'utilisation d'autres voies de signalisation ou l'excrétion d'antigènes peuvent causer l'inefficacité du traitement.

(2) De façon inattendue, les médicaments ciblés révèlent également des effets secondaires dans les organes normaux. Bien que les cibles visées par ces médicaments ne soient pas présentes dans les cellules normales, il existe néanmoins d'autres effets non spécifiques. Les effets secondaires connus des thérapies ciblées comprennent l'hépatotoxicité, la dermatotoxicité (éruption cutanée, dépigmentation des cheveux, changements d'ongles), l'hypertension, etc.

Les produits naturels des plantes et d'autres origines naturelles fournissent une excellente ressource pour les thérapies ciblées.

(1) Le nombre de cibles d'intervention thérapeutique continue d'augmenter et de nouveaux médicaments pour de nouvelles cibles doivent être développés. Les produits naturels peuvent servir de composés de plomb qui peuvent être modifiés chimiquement pour produire des dérivés ayant des propriétés pharmacologiques améliorées.

(2) Produits naturels qui surmontent la résistance aux médicaments

(3) Les effets secondaires graves de la cytotoxicité classique (non ciblée) et de la thérapie ciblée peuvent être atténués ou supprimés par les produits naturels et les plantes médicinales (p. ex., PHY906) [9].

Chapitre 2 : Phytothérapie.

2.1 Définition de la phytothérapie

La phytothérapie, ou l'utilisation de plantes médicinales pour prévenir ou traiter une maladie, est une pratique médicale traditionnelle à base de plantes médicinales. C'est une branche de la médecine complémentaire et alternative (MCA) ou de la médecine traditionnelle, qui se réfère aux systèmes de médecine traditionnelle et diverses formes de médecine indigène. Différentes cultures ont développé des systèmes de plantes médicinales, par exemple, les plantes médicinales occidentales et chinoises, les médicaments ayurvédiques et unani, et médicaments indigènes australiens. La phytothérapie est la base de la science pharmaceutique moderne, avec environ 25% des médicaments prescrits aujourd'hui, tels que la digoxine, l'aspirine et le paclitaxel dérivées de plantes.

La phytothérapie occidentale et la médecine orthodoxe partagent dans une large mesure un système physiologique et diagnostique commun, mais ils sont différents à bien des égards importants également. Les herbes sont des mélanges complexes de produits chimiques, qui peuvent avoir plusieurs activités pharmacologiques distinctes et simultanées, alors que les médicaments pharmaceutiques sont pour la plupart des entités chimiques uniques. Les plantes médicinales modernes sont en train de devenir une partie intégrante de la gestion clinique dans les manuels médicaux comme illustré dans *Natural Standard Herbal Pharmacothérapie*.

L'OMS s'intéresse depuis longtemps à la promotion des médecines traditionnelles et a produit une série de publications sur l'atlas mondial, les bonnes pratiques agricoles et les monographies sur certaines plantes médicinales, fournissant des informations scientifiques sur l'innocuité, l'efficacité et le contrôle de la qualité des plantes médicinales largement utilisées. La dernière version de la stratégie de médecine traditionnelle de l'OMS (2014-2023) a été développée pour aider les États membres à exploiter la contribution potentielle de la médecine traditionnelle à la santé, au bien-être et aux soins de santé ; et promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médecines traditionnelles en réglementant, en recherchant, et en intégrant les produits, les praticiens et la pratique de la médecine traditionnelle au système de santé [11].

2.2 Histoire de la phytothérapie

La médecine à base de plantes, aussi appelée phytothérapie ou phytomédecine, a été pratiquée depuis le début de l'histoire. Des remèdes spécifiques ont été transmis de génération en génération.

Dans les temps anciens, les plantes médicinales étaient choisies pour leur couleur ou la forme de leurs feuilles. Par exemple, les feuilles en forme de cœur ont été utilisées pour les problèmes cardiaques, tandis que les plantes avec des fleurs rouges ont été utilisées pour traiter les troubles de saignements. Cette approche primitive est appelée la doctrine des signatures (The Doctrine of Signatures). Les praticiens ont déterminé la meilleure utilisation pour chaque plante par essais et erreurs.

L'étude formelle des herbes, appelée herbologie, remonte aux anciennes cultures du Moyen-Orient, la Grèce, la Chine et l'Inde. Ces cultures ont révéralé la puissance de la nature et développé des remèdes à base de plantes trouvées dans leur environnement. La preuve écrite de l'utilisation médicale des herbes a été trouvée sur des tablettes d'argile mésopotamienne et des papyrus égyptiens anciens.

La première compilation connue de remèdes à base de plantes a été commandée par le roi de Sumérie autour de 2000 avant le Christ et comprenait 250 substances médicinales, y compris l'ail. La Grèce antique et Rome ont produit leurs propres compilations, y compris *De Materia Medica* écrit au 1er siècle A.D. Sur les 950 médicaments décrits dans leur travail, 600 proviennent de plantes et le reste de sources animales ou minérales.

Les Arabes ont ajouté leurs propres découvertes aux textes gréco-romains pour aboutir à une compilation de plus de 2000 substances. Eventuellement, ce travail a été réintroduit en Europe par les médecins chrétiens voyageant avec les croisés. La phytothérapie est également un composant majeur de la médecine ayurvédique de l'Inde, la médecine traditionnelle chinoise, la médecine américaine native, l'homéopathie et la naturopathie.

Aux États-Unis, les remèdes à base de plantes transmis par les colons européens et appris des Amérindiens ont été un pilier des soins médicaux jusqu'au début des années 1900. La montée de la technologie et l'approche biomédicale des soins de santé ont fini par entraîner le déclin de la médecine à base de plantes médicinales [12].

La renaissance des plantes que nous voyons aujourd'hui a plusieurs causes :

Désillusion générale avec la médecine moderne

Le coût élevé et les effets secondaires des médicaments prescrits

La disponibilité généralisée des médicaments à base de plantes

La croyance que les remèdes naturels sont supérieurs aux drogues artificielles [12].

2.3 Pharmacognosie et phytothérapie

La pharmacognosie est l'étude des matériaux médicinaux, principalement des plantes, utilisant la théorie et les méthodes des sciences modernes comme la botanique, la zoologie, la chimie, la pharmacologie et les médicaments traditionnels pour étudier l'origine, la production, la récolte et la transformation, l'identification et l'évaluation, les composantes chimiques, les propriétés physiques et chimiques, le développement des ressources, la pharmacologie, la toxicologie et l'application thérapeutique des plantes médicinales pour assurer la qualité des plantes et développer de nouvelles ressources à base de plantes. Son principal objectif est l'étude de l'authentification et du contrôle de la qualité des herbes.

Les descriptions des plantes sont utilisées pour l'identification des matières végétales. Ils sont d'abord classés par les parties végétales d'origine, telles que les racines et les rhizomes, les tiges, les feuilles, les fleurs, les fruits ou les herbes entières. Ensuite, les descriptions macroscopiques et microscopiques sont incluses dans chaque monographie. Certaines caractéristiques microscopiques reflètent les métabolites secondaires, les granules d'amidon, les canaux de résine et les cellules d'huile. Les caractéristiques macroscopiques sont encore très utiles pour l'authentification ; par exemple, les couleurs des herbes telles que la copte jaune, la rhubarbe brune et la valériane noire sont liées à leur alcaloïde, anthraquinone, et iridoid contenu, respectivement.

La pharmacognosie, particulièrement l'identification correcte et la haute qualité de l'herbe, est le fondement de l'innocuité, de l'efficacité clinique et de la recherche sur la phytothérapie. Il s'agit d'un sujet particulièrement pertinent pour les professionnels des laboratoires d'essai, de la distribution d'herbes médicinales et des organismes de réglementation. La pharmacognosie est la principale discipline employée dans la pharmacopée nationale et internationale sous la forme des sujets suivants : identification des espèces par taxonomie végétale, identification macroscopique par morphologie, identification microscopique par anatomie, et le contrôle de la qualité avec des méthodes analytiques. Les monographies de l'OMS sont des exemples de

monographies complètes, tandis que la British Pharmacopoeia utilisée comme norme légale en Europe et en Australie se concentre sur l'analyse chimique pour le contrôle de la qualité [11].

2.4 Études pharmacologiques et identification des composés bioactifs

La pharmacologie à base de plantes est l'étude de la fonction et du mécanisme d'action des plantes médicinales dans les systèmes biologiques et la pharmacocinétique des composés à base de plantes avec des méthodes scientifiques modernes pour comprendre la nature sous-jacente de l'application clinique probable. Les plantes médicinales sont uniques en ce qu'elles contiennent de multiples composants et peuvent agir sur de multiples cibles pharmacologiques. Les principaux types de recherche pharmacologique à base de plantes sont les études *in vitro* au niveau cellulaire ou tissulaire pour découvrir le mécanisme d'action des composants à base de plantes au niveau moléculaire, par exemple, la cytotoxicité dans les lignées cellulaires cancéreuses; des modèles animaux entiers pour tester les propriétés précliniques des plantes médicinales et pour déterminer les propriétés pharmacocinétiques, par exemple, des rats à diabète induit par la streptozotocine et des études cliniques humaines pour confirmer l'efficacité et l'innocuité des plantes médicinales. Par exemple, des preuves précliniques et cliniques limitées ont montré que des triterpénoïdes pentacycliques, y compris les groupes oléane, ursane et lupane, ont de multiples activités biologiques et peuvent contribuer à leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète et des complications diabétiques.

Des preuves de plus en plus nombreuses ont également démontré que des composants chimiques courants comme l'acide gallique, un composé phénolique commun, jouent un rôle dans les bienfaits potentiels des aliments et des nutraceutiques pour la santé. La quercétine est utilisée cliniquement comme nutraceutique pour les maladies cardiovasculaires, et la berbérine a été utilisée pour la gestion du diabète.

Dans l'ensemble, pour la plupart des plantes médicinales, le mécanisme d'action et la nature des constituants actifs ne sont pas encore bien définis. En outre, la plupart des recherches sur les plantes médicinales se concentrent sur l'établissement d'activités biologiques de composés simples purifiés ou d'extraits bruts sans empreinte définie de l'extrait ou de la formulation. Les nouvelles plateformes de recherche doivent être de nature multidisciplinaire pour couvrir la recherche, de l'activité d'un seul constituant à de multiples activités biologiques liées à divers extraits normalisés [11].

2.5 Sécurité de la phytothérapie

Les phytothérapies sont généralement bien tolérées dans les études cliniques. Selon les revues Cochrane, les études cliniques ne font souvent état d'aucun effet secondaire supplémentaire par rapport au placebo, comme le montrent l'échinacée, le ginkgo, le millepertuis et les plantes médicinales chinoises. Cependant, certaines plantes médicinales présentent une toxicité et des effets indésirables graves. Par exemple, l'éphédra cause de l'hypertension, des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux à cause de l'éphédrine alcaloïde, et l'aristoloche entraîne une toxicité rénale.

Bien qu'il existe de nombreux rapports et études sur la toxicité des plantes médicinales, les critères standard et de classement de la toxicité utilisés pour l'inscription des plantes médicinales ne sont pas claires. Les données scientifiques sur la toxicité proviennent de revues systématiques, d'essais cliniques randomisés, de rapports de cas, d'études animales, d'études cellulaires et d'études chimiques. Une plateforme de planification a été proposée en fonction de l'analyse de toutes les données disponibles. Les herbes à toxicité élevée entraînant des blessures ou la mort, par exemple, l'aristoloche devrait être interdite pour usage médical, tandis que certaines herbes toxiques devraient être restreintes pour usage médical prescrit par des praticiens qualifiés. Cela permettra d'améliorer la réglementation et la planification des médicaments chinois à base d'herbes médicinales à l'échelle internationale [11].

2.6 La pharmacologie en réseau « Network pharmacology »

En raison de la complexité des actions des drogues, un autre nouveau concept, appelé polypharmacologie, se concentre sur les médicaments attaquant plusieurs cibles plutôt qu'une seule pour perturber les réseaux associés aux maladies. Pour lutter contre les maladies systémiques complexes comme le cancer, il a été prouvé que les médicaments à cible unique sont moins efficaces que les composés multi-cibles qui influencent plusieurs cibles et qui exercent une efficacité maximale et une toxicité minimale. L'analyse d'un réseau de signalisation complexe peut révéler de nouvelles cibles pour le développement de médicaments. Les approches fondées sur le réseau émergent rapidement depuis quelques années. La polypharmacologie pourrait également offrir de nouvelles occasions de lutter contre les cellules tumorales résistantes aux médicaments. La pharmacologie en réseau facilite l'établissement de modèles de réseau pragmatiques et la prédiction de cibles de drogues basées sur des bases de données publiques. En outre, il aide à construire des modèles de réseau prédictifs de « maladies cibles médicamenteuses » utilisant le dépistage à haut débit et la bio-informatique. Ces

approches aident à étudier les mécanismes sous-jacents des actions antidrogue sur les réseaux biologiques en comparant l'action d'une drogue à sa cible.

La pharmacologie des réseaux facilite l'identification de nouveaux réseaux de signalisation qui sont altérés dans divers types de cancer. Récemment, Jaeger et al, ont découvert plusieurs voies connues mais inattendues et inconnues dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) et dans le carcinome ovarien. L'analyse pan-cancer des réseaux mutés aide à identifier les sous-réseaux mutés dans le cancer et ouvre la voie à de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques pour des sous-types de cancer spécifiques.

Au cours des dernières années, de nombreux nouveaux réseaux de signalisation ont été découverts qui contribue à la cancérogenèse et la progression de la tumeur. Il devient de plus en plus clair que la nature complexe des altérations des cellules cancéreuses peut difficilement être attaquée par des médicaments visant des cibles ou des voies uniques. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être conçues pour inhiber des réseaux entiers de régulation de la malignité. Les chercheurs espèrent que la pharmacologie en réseau fournira une plateforme pour le développement d'une nouvelle génération de médicaments répondant à cette exigence.

La pharmacologie en réseau est devenue un outil puissant pour révéler systématiquement les relations biologiques complexes. Dans le cas du cancer et d'autres maladies, la pharmacologie de réseau repose sur des approches « omiques » pour détecter les variables aux unités cellulaires et moléculaires fondamentales en réponse à la physiopathologie et/ou au traitement médicamenteux. L'ensemble de données générées des variables aide à générer des réseaux du niveau génomique au niveau métabolomique pour classer les processus moléculaires dans les conditions de maladie. La grande disponibilité de bases de données multiomiques sur le cancer ouvre de nouvelles possibilités d'intégration des données qui promettent une compréhension approfondie du cancer et de la stratification clinique et biologique significative des tumeurs.

Les technologies « omiques » permettent de mesurer non seulement l'ensemble des voies de signalisation et des réseaux biologiques bien connus, mais aussi de détecter des voies et des mécanismes nouveaux qui n'ont pas été décrits auparavant dans un contexte expérimental donné. Un autre avantage considérable est que les altérations cellulaires causées par des mélanges de plantes très complexes peuvent être mesurées. Souvent, l'approche holistique de la phytothérapie ne peut pas être étudiée de manière satisfaisante par les méthodes réductionnistes de la science occidentale. De nouvelles méthodes de pharmacologie en réseau peuvent offrir de nouvelles solutions pour des approches holistiques [9].

2.7 « Network pharmacology » et phytothérapie

Les approches avec les produits naturels pléiotropes qui ciblent de multiples protéines et voies dans les réseaux associés aux cancers peuvent être prometteuses. Les plantes médicinales traditionnelles jouent un rôle important dans le maintien de la santé dans le monde entier. Les plantes médicinales sont considérées comme une ressource précieuse pour les nouveaux composés actifs dans la découverte de médicaments en raison de leur multiplicité dans la structure, la bioactivité et la tolérabilité. Le concept de « une maladie - un médicament - une cible » évolue vers « une maladie - un médicament - une cible multiple ». Les stratégies fondées sur le réseau faciliteront la conception de médicaments structurés, prévoiront les effets secondaires néfastes des médicaments et prédiront les effets de la drogue sur les biomolécules et les voies de signalisation.

Les tumeurs développent fréquemment une résistance aux médicaments monospécifiques. Les mutations dans la protéine cible correspondante peuvent facilement conduire à l'inefficacité d'un tel médicament. En revanche, les médicaments ciblant plusieurs cibles ne sont pas compromis dans leur activité, si des mutations dans l'une des cibles apparaissent. La plupart des produits naturels exercent leur bioactivité en attaquant plusieurs cibles plutôt qu'une seule. On peut supposer qu'au cours de l'évolution de la vie la pression sélective a favorisé l'émergence de composés spécifiques multi-cibles, car ils rendent les organismes plus efficaces et compétitifs dans la lutte pour la vie.

La pharmacologie en réseau peut offrir des possibilités uniques d'identification systématique des cibles et des possibilités de les aborder au moyen de composés naturels spécifiques multi-cibles. Les nœuds très connectés dans les réseaux de protéines complexes sont plus vulnérables à l'inhibition pharmacologique de l'ensemble du réseau que les autres nœuds. Cependant, tous les nœuds protéiques d'un réseau ne peuvent pas être inhibés par les médicaments. Il a été estimé que seulement environ 15% des nœuds de protéines dans un réseau donné sont drogués. Pour générer des phytothérapies rationnelles basées sur des informations de réseau, plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

(1) Les plantes ou mélanges à base de plantes peuvent être pris en considération si leurs constituants chimiques bioactifs sont connus. Cette approche est fondée sur leur utilisation dans les médecines traditionnelles et repose en grande partie sur l'expérience. D'une certaine façon, les mélanges à base de plantes sont comparables à la thérapie multimédicamenteuse combinée aux médicaments de synthèse et à la polypharmacologie.

(2) Le traitement spécifique multi-cibles peut également être atteint avec des produits phytochimiques uniques avec des approches polypharmacologiques sélectives. La promiscuité de beaucoup de drogues à réagir avec plus d'une cible a été négativement discutée dans le passé comme des activités hors cible. Dans le contexte de la pharmacologie en réseau, les effets hors cible peuvent être réinterprétés sous forme de profils polypharmacologiques plus larges.

(3) Les concepts récents de pharmacologie en réseau mettent l'accent sur le potentiel de la létalité synthétique. Les protéines qui ne sont pas essentielles dans les cellules normales peuvent atteindre la pertinence thérapeutique, si connecté dans un réseau de cancer. Leur élimination ou inhibition combinée peut conduire à l'éradication améliorée voire synergique des cellules tumorales. De nombreuses suppressions de gènes ou de protéines uniques n'ont aucun ou un effet marginal sur la croissance tumorale, même si des cibles pertinentes liées au cancer sont affectées. Dans les tissus normaux, des fonctions protéiques redondantes et des voies de transduction de signaux compensatoires conduisent à des phénotypes robustes. Ce qui fait beaucoup de sens en ce que cette physiologie normale des organismes, pose de graves obstacles dans le traitement du cancer. Une solution conceptuelle à ce problème n'est peut-être pas d'éliminer des protéines causant une seule maladie, mais de perturber des réseaux pathogènes entiers par polypharmacologie avec des composés phytochimiques ou des mélanges d'herbes complexes visant de multiples cibles dans les réseaux de cancer [9].

Chapitre 3 : Traitement et prévention du cancer par les Phytocomposés.

3.1 La chimioprévention du cancer par les phytocomposés

La caractéristique des cellules cancéreuses est leur capacité à croître plus rapidement que les cellules normales. La plupart des agents chimiothérapeutiques sont conçus de manière à cibler ces cellules à croissance rapide et à bloquer, tuer ou ralentir leur croissance. Néanmoins, ces médicaments de chimiothérapie affectent ou tuent les cellules saines normales aussi. Pour cette raison, le patient subit des effets secondaires graves, et l'efficacité du traitement sera réduite ou limitée. La cancérogenèse progresse à travers divers mécanismes moléculaires et molécules de signalisation. La chimioprévention du cancer favorise l'utilisation de médiateurs naturels et artificiels pour perturber la cancérogenèse en arrêtant ou en détruisant les mécanismes de signalisation moléculaire précis. Ces médiateurs sont principalement classés en deux : les agents de blocage et de suppression. La chimioprévention utilisant des composés dérivés de plantes médicinales est un domaine de recherche avancé sur le cancer qui se concentre sur la prévention par des médiations nutritionnelles [13].

L'intérêt pour le domaine de la chimioprévention s'est grandement accru avec la compréhension croissante de la biologie du cancer, l'identification des cibles moléculaires et le succès dans la prévention du cancer du sein, de la prostate et du côlon [14].

Plusieurs études épidémiologiques ont indiqué qu'un apport constant en fruits et légumes réduit considérablement la possibilité d'incidence de nombreux cancers. Les composés bioactifs de plantes médicinales ou de régimes à base de plantes et aliments phytochimiques ont récemment montré leur rôle important dans la chimioprévention du cancer, conduisant au développement d'une nouvelle et alternative méthode de prévention et de thérapie du cancer. Plusieurs produits phytochimiques ont fait l'objet d'essais cliniques pour étudier leurs effets chimiopréventifs possibles [13].

Récemment, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé dix nouveaux agents pour traiter les lésions précancéreuses et réduire le risque de cancer.

Cliniquement, la chimioprévention a été catégorisée en primaire, secondaire et tertiaire. La chimioprévention primaire convient à la population générale sans cancer, ainsi qu'aux populations à risque élevé de développer un cancer au cours de leur vie. La chimioprévention secondaire est destinée aux patients atteints de lésions pré-malignes, qui peuvent évoluer vers un cancer invasif. En général, la chimioprévention primaire et la chimioprévention secondaire ont été classées dans la catégorie de la chimioprévention primaire. Les médicaments phytochimiques alimentaires et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des

exemples d'agents chimiopréventifs primaires. D'autre part, la chimioprévention tertiaire est de prévenir la récurrence du cancer. Par exemple, l'administration de tamoxifène est un exemple de chimioprévention tertiaire dans le CS [14].

La carcinogenèse est un processus en plusieurs étapes impliquant plusieurs gènes et plusieurs altérations génétiques qui sont attendus dans une cellule normale saine pour se développer en une cellule tumorale. Le processus de cancérogenèse, ou de formation de cellules cancéreuses, est souvent divisé en trois étapes telles que l'initiation, la promotion et la progression. Le nombre de changements héréditaires engagés dans ces différentes étapes n'est pas encore entièrement vérifié. La première étape implique l'initiation d'une cellule irréversiblement déformée et est souvent associée à une mutation et à différentes voies d'initiation. Au cours de la deuxième étape, les cellules mutées initiées se développent et forment une masse visible de cellules, qui sont probablement une lésion non maligne. La phase de promotion implique certainement des facteurs épigénétiques qui affectent la multiplication des cellules initiées. Le mécanisme détaillé impliqué dans le deuxième stade de cancérogenèse n'est pas bien compris. Le produit final de la promotion est généralement des cellules non malignes ou bénignes, ou parfois des cellules paranéoplasiques. Ces cellules bénignes subissent quelques altérations génétiques supplémentaires au cours de la phase de progression dans les cellules néoplasiques. Le stade final de la cancérogenèse, c'est-à-dire, la progression implique la formation de tumeurs malignes à partir de tumeurs bénignes non malignes, et est différent des deux étapes précédentes. Les cellules souches jouent un rôle vital dans le déclenchement de la cancérogenèse par divers facteurs tels que physique, chimique ou biologique, y compris les virus. Ces cellules initiées seront alors exposées à un facteur favorisant pour stimuler la formation totale de cellules néoplasiques, et les étapes séquentielles sont importantes dans la transformation maligne des cellules paranéoplasiques. Le processus de cancérogenèse chez un animal multicellulaire est la conséquence de divers changements chimiques, physiques, biologiques ou génomiques dans les cellules. Bien que la cancérogenèse soit principalement causée par la mutation, plusieurs autres facteurs sont également impliqués dans ce développement. La chimioprévention est une approche d'intervention pharmacologique pour arrêter ou inverser le processus de cancérogenèse. La chimioprévention influence et arrête le processus de cancérogenèse à chaque étape, comme le montre la figure 4 [13].

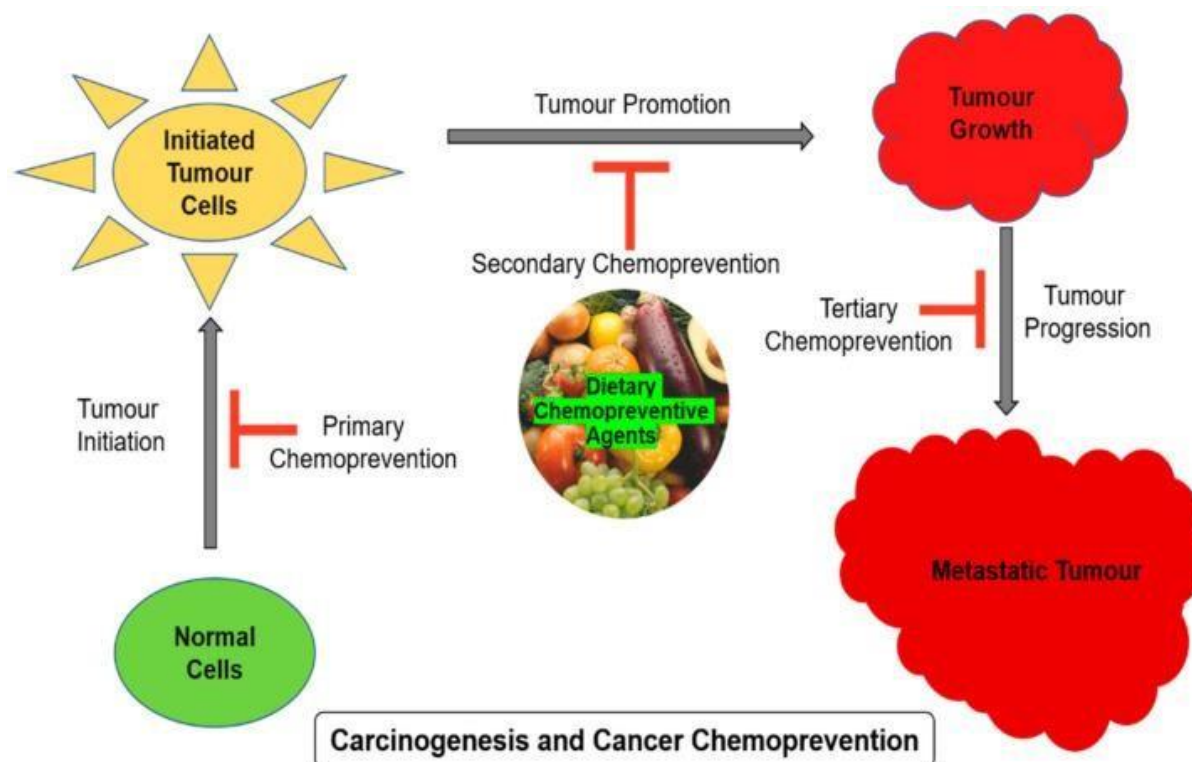


Figure 4 : Étapes de la carcinogénèse et de la chimio-prévention [13].

3.1.1 Cancer et stress oxydatif

De nombreux facteurs favorisent le développement du cancer, et l'un d'entre eux est les radicaux libres. Ces radicaux libres appartiennent fondamentalement aux espèces réactives d'azote (RNS) et aux espèces réactives d'oxygène (ROS). On sait que l'oxygène simple, les radicaux superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et l'oxyde nitrique (NO) peuvent avoir un impact sur les mécanismes cellulaires. Ces radicaux libres causent des dommages à la bicouche lipidique perturbant la membrane cellulaire, altérant également les acides aminés et l'ADN, activant ainsi une série de réactions enzymatiques et non enzymatiques à l'intérieur de la cellule, conduisant à des expressions génétiques irrégulières. Dans les cellules, certains des ROS produits sont neutralisés par des antioxydants endogènes dans l'organisme. Cependant, le déséquilibre entre les pro et les antioxydants entraîne l'accumulation de radicaux libres favorisant la malignité et la métastase. Les dommages oxydatifs de l'ADN induisent des mutations génétiques et des aberrations chromosomiques, conduisant à l'échec dans l'arrêt du cycle cellulaire dans G1 et la diminution de la capacité de réparation de l'ADN. Cela favorisera les erreurs de réplication, l'inactivation du gène suppresseur de tumeur, l'activation des oncogènes et la malignité. L'épuisement de la population cellulaire normale est plus évident avec la résistance induite par les radicaux libres dans les cellules en raison de la réplication

incorrecte de l'ADN et des réarrangements chromosomiques menant à la cancérogenèse. Des études ont signalé l'activation des oncogènes C-Raf-1 et K-RAS par les radicaux hydroxyles. Cette activation s'amorce par délétion N-terminale des gènes et mutations de paires de bases GC [13].

Le stress oxydatif doit être compris comme la production déséquilibrée d'espèces oxydantes (élevées) et d'espèces antioxydantes (faibles). Cet équilibre serré définit l'intégrité génomique, la signalisation interne-externe, l'immunité et le métabolisme intégratif des cellules normales et cancéreuses.

La plupart des ROS proviennent de la chaîne respiratoire (complexes I et III), mais des facteurs de stress environnementaux tels que l'hypoxie et les radiations UV/ionisantes induisent également la production de ROS cellulaires. Dans des circonstances normales, les ROS régulent des voies de signalisation importantes telles que la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et les voies de signalisation du facteur de réduction-1 (Ref1)/facteur de transcription NFE2-like 2 (Nrf2). Les RNS interagissent avec les ROS pour effectuer des modifications spécifiques des protéines (par exemple, la nitrosation, la nitrosylation), passant des participants moléculaires inactifs aux participants actifs dans les voies de MAPK/PI3K/phosphatase et tensine homologue (PTEN), et les voies de facteur nucléaire- κ B (NF- κ B)/inhibiteur α de NF- κ B (I κ B) et Nrf2/Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1). Les effets des ROS et des RNS dans de telles voies affectent la prolifération cellulaire, le métabolisme, l'état redox, la différenciation et la survie des cellules normales.

Les cellules humaines disposent également d'un appareil antioxydant bien orchestré pour contrer les facteurs de stress oxydatif internes, qui est complété par un noyau protecteur externe de molécules antioxydantes d'origine interne (par exemple, le glutathion) et externe (par exemple, la vitamine C). Les cellules sont protégées des ROS initialement par la capacité de RSC des vitamines C et E qui interfèrent avec des réactions oxydatives séquentielles sur les bicouches lipidiques.

Une cellule cancéreuse utilise la machinerie cellulaire normale pour soutenir sa croissance et sa prolifération anormales en activant des voies médiées par les facteurs de croissance et en séquestrant les nutriments des cellules normales. Le cancer regroupe plusieurs néoplasmes malins d'origine épithéliale, mésenchymateuse ou hématologique dont la nature moléculaire et l'activité métabolique sont différentes les unes des autres, et certains sont plus agressifs que d'autres. De tous les cancers, 90 % sont liés à des mutations somatiques et à des facteurs

environnementaux (y compris l'alimentation), tandis que seuls 10 % sont causés par des mutations germinales. Néanmoins, tous les cancers sont caractérisés par une multiplication rapide de cellules mutées qui dépassent leurs limites habituelles, envahissant les tissus normaux adjacents ou distants.

Les caractéristiques du cancer comprennent six capacités biologiques au cours de son développement et de sa progression : (A) signalisation proliférative soutenue, (B) évasion des suppresseurs de croissance, (C) activation de l'invasion et des métastases, (D) immortalité répllicative accrue, (E) angiogenèse et (F) résistance à la mort cellulaire. De plus, l'instabilité génomique et l'inflammation favorisent d'autres réarrangements métaboliques nécessaires à la progression et à l'établissement du cancer. Des cartes métaboliques exhaustives décrivant les stades du cancer, les acteurs moléculaires et les voies de signalisation ont permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, y compris celles associées au stress oxydatif. Par exemple, la pathogenèse du CCR implique l'activation de la voie de signalisation Wnt/EGF/EGFR, la perte de la fonction P53, la transition épithéliale-mésenchymateuse (MET)/les MMP/les molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM) et la réponse du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β).

Le stress oxydatif est intrinsèquement lié à toutes ces étapes. Les cellules cancéreuses subissent un stress oxydatif beaucoup plus important que les cellules normales en raison de la transformation induite par l'oncogène, de l'activité métabolique plus élevée, de la dysfonction mitochondriale et d'une production beaucoup plus élevée de ROS à partir de mitochondries, de réticulum endoplasmique et de NADPH oxydases. Les ROS préservent les signaux mitogènes en servant de commutateur "économe en énergie" lorsque des tumeurs hautement prolifératives dépassent leur apport sanguin en nutriments. Ils ont également été associés à l'autophagie, à l'apoptose et à la réponse immunitaire cellulaire des cellules cancéreuses ; heureusement, plusieurs participants moléculaires dans le cancer sont des cibles pour les phytochimiques antioxydants (APH) à de nombreux niveaux "omiques" [15].

Pour contrer ces radicaux libres et favoriser la mort cellulaire dans les tissus tumoraux, les antioxydants sont largement étudiés car ils neutralisent les radicaux libres qui favorisent la progression du cancer. Les antioxydants endogènes et exogènes sont les principales formes classées en fonction de leur source. Cela comprend des enzymes, des phénoliques, des caroténoïdes, des minéraux et des vitamines. Malgré la disponibilité d'antioxydants synthétiques, les antioxydants d'origine naturelle sont abondants avec d'immenses avantages

pour la santé. Les antioxydants alimentaires sont parmi les plus explorés car ils peuvent être inclus dans l'alimentation quotidienne, ce qui peut atténuer le stress oxydatif induit par les radicaux libres et les maladies. Les antioxydants d'origine végétale ont montré un potentiel explicite dans la prévention des maladies d'où l'intérêt des chercheurs pour l'identification de nouveaux antioxydants à partir de plantes.

Le cancer et ses sous-types sont une préoccupation difficile pour la plupart des experts médicaux et des chercheurs du monde entier. Cependant, les composés d'origine végétale, en particulier ceux qui ont des propriétés antioxydantes pour contrer les radicaux libres et le stress oxydatif, sont des solutions prometteuses dans la chimioprévention du cancer. De plus, il est prouvé que ces phytochimiques possèdent une toxicité nulle à minimale envers les cellules normales, ce qui en fait des agents privilégiés dans la chimioprévention [13].

3.1.2 Les Phytochimiques antioxydants

Les fruits et légumes comestibles (F&V) sont des sources de différents APH (type et quantité) ayant une capacité antioxydante variable. Carlsen et al. (2010) ont publié la nature antioxydante de plus de 3000 aliments consommés dans le monde entier, démontrant que les aliments d'origine végétale contribuent 8 à 9 fois plus à la capacité antioxydante de l'alimentation humaine que les aliments d'origine animale (médiane de 0,88 contre 0,1 mmol/100 g). Les plantes médicinales traditionnelles (14,2), les épices et herbes (11,3), les baies et produits à base de baies (3,34), et les suppléments vitaminiques et diététiques (3,27), étaient des sources majeures d'APH (mmol/100 g), mais les boissons étaient peut-être les contributeurs les plus importants à l'apport quotidien d'APH, en particulier le café et ses sous-produits.

Les aliments végétaux peuvent être regroupés en fonction du niveau d'enrichissement en APH. Les agrumes sont riches en acide ascorbique, les tubercules et les légumes en caroténoïdes, les fruits secs oléagineux et les graines en tocols (tocophérols + tocotriénols), et les petits fruits en composé phénoliques (PC) monomères.

Au départ, plus la teneur en APH est élevée, plus le pouvoir antioxydant des aliments végétaux est élevé. Par exemple, Olivas-Aguirre et al. (2017) ont démontré que la capacité antiproliférative de la mangue est supérieure à celle de la papaye et de l'ananas contre le carcinome épithélioïde du col de l'utérus humain (HeLa) et les macrophages murins transformés par le virus de la leucémie d'Abelson (RAW 264.7) était lié à l'activité antioxydante [α,α -diphényl- β picrylhydrazyl (DPPH) radical : EC₅₀= 4,7, 14,3, 28,0mg/mL] et à leur teneur (par 100 g) en phénols totaux (9,9, 3,0, 2,7 mg GAE) et en acide ascorbique (959,

614, 18 mg), respectivement. La même tendance a été signalée par Wang et al. (2011) pour les légumes, les graines de légumineuses et les fruits, en observant un schéma différent de RSC avec le radical DPPH, la capacité d'absorption des radicaux oxygénés (ORAC) et les méthodes de réduction ferrique du pouvoir antioxydant (FRAP). Il est à noter que les vitamines A, C et E sont des antioxydants beaucoup plus efficaces que les autres vitamines tandis que les composés phénoliques ont une capacité antioxydante différente selon la distribution spatiale et le nombre de groupes aromatiques et hydroxyles.

La capacité antioxydante des aliments végétaux dépend également des interactions moléculaires entre toutes les espèces d'APH présentes dans des aliments végétaux identiques et différents (combinés).

On suppose généralement que la capacité antioxydante globale des denrées alimentaires résulte des effets additifs de tous ses APH, mais ce n'est pas toujours le cas. Palafox Carlos et al. (2012) ont évalué les capacités antioxydantes individuelles et binaires de quatre principaux PCs présents dans la mangue Ataulfo. Ils ont constaté chez le radical DPPH surtout des effets synergiques, bien que la combinaison acide gallique + acide vanillique soit antagoniste. Selon Wang et al. (2011), la combinaison de différents aliments végétaux a plus de chances d'avoir des effets synergiques que la combinaison d'aliments du même groupe alimentaire ; lorsqu'on combine des aliments dans la même catégorie (légumes, graines de légumineuses ou fruits) 68%, 21% et 13% de toutes les combinaisons binaires ont montré des interactions additifs, antagonistes et synergiques, respectivement. Un fruit combiné avec une légumineuse ou un légume était la combinaison synergique la plus efficace. Guimaraes et al. (2011), ont également signalé que 96 combinaisons binaires d'infusions et de décoctions préparées avec de l'abronie citronnée, du fenouil et des herbes de menthe verte et entreposées pendant 0, 30, 60 et 120 jours ont donné lieu à 60 %, 3 % et 26 % de combinaisons synergiques, additifs et antagonistes, respectivement [15].

Enfin, le RSC de tout APH est lié à ses caractéristiques physico-chimiques (Tableau 11.2). La surface polaire topologique (TPSA) et le coefficient de partage octanol-eau XLogP3 sont des indicateurs importants de la nature hydrophile/hydrophobe d'une molécule, ce qui influence à son tour son comportement d'absorption à travers la barrière intestinale. Pour les composés inclus dans le tableau 11.2, XLogP3 (degré d'hydrophobicité) est inversement lié à TPSA ($\rho = -0,92$) et le nombre de donneurs (HBDC ; $\rho = -0,84$) et accepteurs (HBAC ; $\rho = -0,91$) de liaison hydrogène, et TPSA, HBDC et HBAC sont à leur tour associés à la capacité antioxydante. Les

APH hydrophobes (XLogP3 élevé), tels que les caroténoïdes et les tocots, ont une RSC plus faible que les APH hydrophiles tels que l'ascorbate-DHA et les composés phénoliques monomères (PCs). Kim et al. (2002), en utilisant le radical ABTS, ont démontré que la capacité antioxydante relative de l'acide gallique et de la quercétine était plus élevée que celle de la vitamine C, de la rutine et de l'acide chlorogénique, tandis que Palafox-Carlos et al. (2012) ont montré la tendance suivante pour quatre acides phénoliques en utilisant le radical DPPH : acide gallique > protocatéchique > chlorogénique > vanillique. Enfin, la contribution antioxydante des PCs et de l'ascorbate est généralement supérieure à celle des tocots et des caroténoïdes, lorsque tous sont présents en quantités suffisantes, comme c'est le cas des jus de fruits [15].

3.1.3 Les phytochimiques antioxydant dans la prévention du cancer

Plusieurs organismes de santé dans le monde recommandent un apport de 400 g de F&V par jour pour prévenir certains types de cancer et de néoplasmes. En 1997, le World Cancer Research Fund et l'American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR, 2007) ont jugé "convaincant" le niveau de preuves scientifiques qui associent une faible consommation de F&V à un risque élevé de souffrir de plusieurs types de cancer, recommandant la prise quotidienne d'au moins cinq portions de F&V non amylicées comme mesure préventive. En 2007, cette généralisation est devenue probable-convaincante pour les cancers du tractus gastro-intestinal supérieur et des preuves limitées mais possibles pour les cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du poumon, du foie, du pancréas et du côlon-rectum.

Plusieurs études observationnelles telles que l'Enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) confirment les bienfaits des fruits, mais pas des légumes, pour les cancers des voies GI et du poumon, bien que les deux (F&V) semblent inefficaces pour les reins, les cancers gastriques, pancréatiques, biliaires et génito-urinaires. L'étude EPIC et le WCRF/AICR recommandent la prise de F&V spécifiques pour des types spécifiques de cancer tels que les agrumes pour l'estomac (cardia), les tubercules et l'ail pour les intestinaux, et les crucifères pour les cancers du sein. De plus, les APH purs sont de plus en plus utilisés comme suppléments dans la prévention et le traitement de plusieurs cancers. La chimioprévention est l'utilisation de médicaments, d'aliments ou de suppléments alimentaires pour prévenir la maladie et son but dans le cancer est d'inverser ou de bloquer le processus de cancérogenèse. Les actions individuelles et complémentaires de certains HPA en matière de prévention du cancer ont également été documentées à partir d'études épidémiologiques transversales et prospectives. L'acide folique pour le cancer du pancréas ; les caroténoïdes pour le cancer de la bouche, du

pharynx, du larynx et du poumon ; le lycopène et les PCs (phenolic compounds) pour le cancer de la prostate ; et la vitamine C, la pyridoxine et le sélénium pour le cancer de l'œsophage et du sein ne sont que quelques exemples [15].

3.1.3.1 Polyphénols

Les composés polyphénoliques sont des substances bioactives largement répandues dans le règne végétal. Ils agissent comme antioxydants naturels et leur présence contribue à la couleur, la saveur et l'arôme des aliments. Par conséquent, ils sont considérés comme des antioxydants alimentaires avec des avantages intéressants pour la santé.

Les composés phénoliques ou polyphénoliques sont des métabolites végétaux largement répandus dans tout le règne végétal. Les composés phénoliques sont essentiels à la croissance et à la reproduction des plantes et sont produits comme réponse pour défendre les plantes contre les pathogènes et le stress en général. Chimiquement, ce sont des composés dont le cycle aromatique est lié à un ou plusieurs groupes hydroxyles. Ils constituent un groupe important avec de nombreuses substances, y compris des structures de différents groupes. Ils comprennent des composés simples, tels que les acides phénoliques et aussi des molécules plus complexes comme les tanins hydrolysables et condensés. Le groupe le plus répandu est le groupe des flavonoïdes, y compris les anthocyanes, les flavonols, les flavones, les chalcones, les dihydrochalcones, les isoflavones et les flavan-3-ols. Ils sont composés de deux cycles aromatiques (A et B) liés par un hétérocycle oxygéné (C). Différentes sous-classes dépendent du degré d'hydrogénation et de substitution de l'hétérocycle. Un autre sous-groupe important est celui qui comprend les phénylpropanoïdes, p.ex. les acides hydroxycinnamiques (acides caféique, férulique et p-coumarique). Les stilbénoloïdes (resvératrol et piceatannol) et les dérivés de l'acide benzoïque (acides gallique et ellagique) sont également importants.

Ces composés sont présents en quantités importantes dans les fruits et légumes. Ils sont considérés comme des composés non nutritifs bioactifs en raison de leurs propriétés, y compris leurs fonctions antioxydantes. L'importance des activités antioxydantes des composés phénoliques et leur utilisation possible dans les aliments transformés comme antioxydants naturels ont atteint un nouveau rôle ces dernières années [16].

Biogénétiquement, les composés phénoliques procèdent de deux voies métaboliques : la voie de l'acide shikimique où, principalement, les phénylpropanoïdes sont formés et la voie de l'acide acétique dans laquelle les principaux produits sont les phénols simples.

On estime que 100.000 à 200.000 métabolites secondaires existent et qu'environ 20% du carbone fixé par photosynthèse est canalisé dans la voie phénylpropanoïde. La plupart des composés phénoliques des plantes sont synthétisés par la voie phénylpropanoïde. La combinaison des deux voies conduit à la formation de flavonoïdes, le groupe le plus abondant de composés phénoliques dans la nature. Par les voies biosynthétiques de synthèse des flavonoïdes, parmi les phases de condensation et de polymérisation peu élucidées, se forment les tanins condensés ou non hydrolysables. Les tanins hydrolysables sont des dérivés de l'acide gallique ou de l'acide hexahydroxydiphénique. En plus de la diversité chimique, les polyphénols peuvent être associés à divers glucides (existant sous forme de glycosides avec différentes unités de sucre et des sucres acylés à différentes positions des squelettes de polyphénols) et des acides organiques ou entre eux [17].

3.1.3.1.1 Classification des polyphénols

Plusieurs milliers de composés polyphénoliques différents (dont plus de 8150 flavonoïdes) ont été identifiés avec un large éventail de structures. La diversité et la grande distribution des polyphénols dans les plantes ont conduit à différentes façons de catégoriser ces composés naturels.

Les polyphénols ont été classés selon leur origine, leur distribution naturelle, leur fonction biologique et leur structure chimique [17].

Dans la nature, les polyphénols sont généralement conjugués avec des acides et des sucres organiques et, par conséquent, peuvent être classés en deux catégories principales : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes, comme le montre la figure 5 [18].

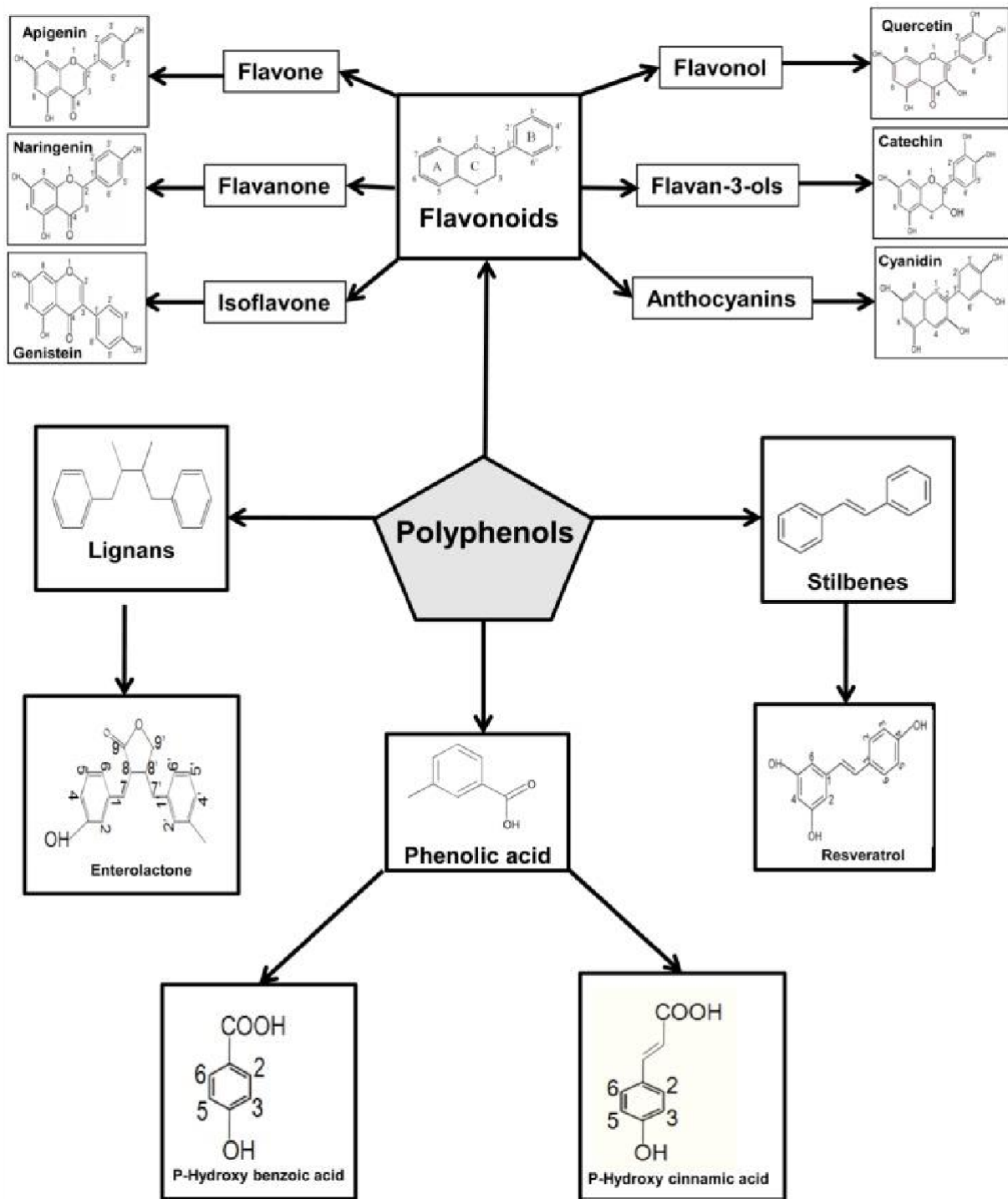


Figure 5: Diagram summarizing the classes of polyphenols and their basic chemical structures [18].

La classification la plus courante des polyphénols est celle basée sur les structures chimiques des aglycones. Cependant, en suivant ce principe, les composés polyphénoliques peuvent être classés de plusieurs manières différentes. Selon leur chaîne carbonée, Harborne (1989) a divisé les composés phénoliques en 16 grandes classes : les phénols simples (squelette C6), les benzoquinones (squelette C6), les acides phénoliques (squelette C6_C1), les acétophénones

(squelette C6_C2), les acides phénylacétiques (squelette C6_C2), les acides hydroxycinnamiques (squelette C6_C3), les phénylpropènes (squelette C6_C3), les coumarines et isocoumarines (squelette C6_C3), les chromones (squelette C6_C3), les naphtoquinones (squelette C6_C4), les xanthones (squelette C6_C1_C6), les stilbènes (squelette C6_C2_C6), les anthraquinones (squelette C6_C2_C6), les flavonoïdes (squelette C6_C3_C6), les lignines ((C6_C3)_n), les lignanes et néolignanes ((C6_C3)₂ squelette).

Les flavonoïdes sont les composés phénoliques les plus largement distribués dans les aliments végétaux et aussi les plus étudiés. Selon le degré d'hydroxylation et la présence d'une double liaison C2_C3 dans l'anneau pyronique hétérocyclique, les flavonoïdes peuvent être divisés en 13 classes, la plus importante étant représentée par les flavonols, flavanols, flavones, isoflavones, anthocyanidines ou anthocyanines, et les flavanones. Dans ces classes, il existe de nombreuses variations structurelles selon le degré d'hydrogénation et d'hydroxylation des systèmes à trois cycles de ces composés. Les flavonoïdes sont également présents sous forme de dérivés sulfatés et méthylés, conjugués avec des monosaccharides et des disaccharides, et forment des complexes avec des oligosaccharides, des lipides, des amines, des acides carboxyliques et des acides organiques, environ 8000 composés étant connus [17].

Les acides phénoliques sont des composés caractérisés par un cycle benzénique, un groupe carboxylique et un ou plusieurs groupes hydroxyle et/ou méthoxyle dans la molécule. Ces composés peuvent être divisés en deux groupes : les acides benzoïques et les acides cinnamiques et leurs dérivés. Les acides benzoïques ont sept atomes de carbone (C6_C1) et sont les acides phénoliques les plus simples trouvés dans la nature. Les acides cinnamiques ont neuf atomes de carbone (C6_C3) et sont rarement présents sous leur forme libre dans les plantes. Ils sont généralement sous forme d'esters, avec un acide alcoolique cyclique, comme l'acide quinique pour former l'acide isochlorogénique, l'acide néochlorogénique, l'acide cryptochlorogénique, et l'acide chlorogénique, un ester de caféoylé, qui est la combinaison la plus importante. Selon Yang et al. (2001), les acides phénoliques constituent environ un tiers des composés phénoliques dans l'alimentation humaine et sont caractérisés par une activité antioxydante remarquable. Bien que d'autres caractéristiques contribuent également à l'activité antioxydante des acides phénoliques et de leurs esters, cette activité est généralement déterminée par le nombre de groupes hydroxyles présents dans la molécule. En général, les acides hydroxylés de cannelle sont plus efficaces que leurs homologues de l'acide benzoïque.

Les lignanes sont formés de deux unités de phénylpropane. La source alimentaire la plus riche est la graine de lin, qui contient du secoisolariciresinol (jusqu'à 3,7 g/kg de poids sec) et de faibles quantités de matairesinol. D'autres céréales, grains, fruits et certains légumes contiennent également des traces de ces mêmes lignanes, mais les concentrations dans les graines de lin sont jusqu'à 1000 fois plus élevées que dans ces autres sources alimentaires.

Les stilbènes ne sont présents qu'en faibles quantités dans l'alimentation humaine. L'un d'eux, le resvératrol, pour lequel des effets anticarcinogènes ont été démontrés lors du criblage des plantes médicinales et qui a été étudié en profondeur, se trouve en faibles quantités dans le vin (0,3-7 mg d'aglycones/L et 15 mg de glycosides/L dans le vin rouge) [17].

Il existe une vaste documentation qui décrit l'impact des polyphénols sur la santé humaine et la prévention des maladies. Les polyphénols sont présents dans les aliments sous forme de combinaisons complexes de diverses formulations chimiques de plusieurs composés polyphénols, tels que les oligomères, l'acide chlorogénique, les acides hydroxycinnamiques et l'épicatechin (dans les pommes). De plus, ces polyphénols alimentaires sont présents en combinaison avec des résidus de sucre qui se conjuguent avec des groupes hydroxyles et des carbones aromatiques, peuvent être combinés avec des acides organiques et carboxyliques, et avec des amines. Dans les céréales, les polyphénols sont conjugués avec des polysaccharides de la paroi cellulaire, et dans les fruits, la quantité de polyphénols conjugués est beaucoup plus élevée que la quantité de polyphénols libres.

Les polyphénols possèdent des activités spéciales bénéfiques pour la santé humaine, comme des effets antioxydants, anti-infectieux, anticancéreux, neuroprotecteurs et anti-inflammatoires. Leur vaste activité pourrait être attribuée à plusieurs mécanismes, y compris l'interaction avec, ainsi que la modulation d'une large gamme de protéines, enzymes et récepteurs membranaires, la régulation de l'expression des gènes, l'induction de l'apoptose, la vasodilatation, et modulation des voies de signalisation cellulaire [18].

3.1.3.1.2 Biodisponibilité des polyphénols

La biodisponibilité de tout composé pris avec les aliments varie en fonction de sa digestion, de son absorption et de son métabolisme. C'est précisément pour cette raison qu'il n'existe aucune corrélation entre les quantités de composés consommés dans les aliments et leur biodisponibilité dans le corps humain.

Les polyphénols, une fois ingérés, doivent également être absorbés et transformés en composés bioactifs. En général, après ingestion, les polyphénols rencontrent un clivage enzymatique de la portion glucidique (lorsqu'ils sont présents) et ses aglycones pénètrent dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle par diffusion passive. Si les composés polyphénoliques ne peuvent être absorbés dans ce district, ils atteignent le côlon où ils sont métabolisés par le microbiote. Il est donc probable qu'une altération du microbiote intestinal contribuera à réduire l'absorption de polyphénols et à aggraver la santé humaine. Cependant, il convient également de noter que les polyphénols pourraient avoir des effets bénéfiques sur la composition du microbiote intestinal, agissant comme prébiotiques. Bien que les mécanismes moléculaires par lesquels les polyphénols peuvent se comporter comme prébiotiques n'aient pas été entièrement clarifiés, on suppose qu'ils exercent une activité antimicrobienne sélective contre les bactéries pathogènes.

Par la suite, les dérivés finaux absorbés sont conjugués par des réactions de méthylation, de sulfatation et de glucuronidation et atteignent le foie par la circulation sanguine, où ils peuvent être soumis au métabolisme de phase II, transportés dans les tissus appropriés, et enfin, excrétés par l'urine ou les selles. Avec ces informations, nous pouvons conclure que les effets bénéfiques des polyphénols pour la santé dépendent à la fois de la quantité prise et de la biodisponibilité. En effet, une certaine quantité de polyphénols doit être consommée par l'alimentation afin que les concentrations de leurs métabolites présents dans le sang ne soient pas trop faibles, pour assurer leurs effets bénéfiques. La biodisponibilité des polyphénols varie selon les classes et dépend de la structure chimique. Les études menées ont permis de construire une échelle de biodisponibilité pour les différents polyphénols qui, par ordre de taille du plus grand au plus petit, peuvent être rapportés comme : acides phénoliques > isoflavones > flavonols > catéchines > flavanones, proanthocyanidines > anthocyanes. En raison de cette caractéristique des polyphénols, il serait intéressant de standardiser leur extraction, afin de connaître la quantité de l'apport initial, et de quantifier les principaux métabolites présents avant leur élimination. De cette façon, nous aurions une meilleure connaissance des quantités de polyphénols nécessaires pour assurer l'exécution de leurs activités [19].

3.1.3.1.3 Relation structure activité des polyphénols

La structure chimique des polyphénols leur donne la capacité d'agir comme des capteurs de radicaux libres ; cependant, le type de composé, le degré de méthylation, et le nombre de groupes hydroxyles sont quelques-uns des paramètres qui déterminent l'activité antioxydante.

Il y a beaucoup de discussions et de contradictions concernant les relations entre la structure et l'activité antioxydante des polyphénols. Sur la base de nombreuses découvertes antérieures et récentes, il semble que les exigences structurelles générales favorables pour un balayage efficace des radicaux et/ou le potentiel antioxydant des flavonoïdes suivent les fameux critères des trois Bors :

- La structure o-dihydroxy (3,4 -diOH, c.-à-d., catéchol) dans l'anneau B, qui confère une stabilité élevée aux radicaux phénoxyliques flavonoïdes par liaison hydrogène ou par délocalisation d'électrons expansés ; le radical aryloxy correspondant, appelé semiquinone dans ce cas, est particulièrement stabilisé par une combinaison d'effets électroniques et intramoléculaires de liaison H.

- La double liaison C2_C3 (en conjugaison avec le groupe 4-oxo), qui détermine la coplanarité de l'hétéro-anneau et participe à la stabilisation radicale par délocalisation des électrons sur les trois systèmes d'anneau ;

- La présence des groupes 3-OH et 5-OH pour une capacité de balayage des radicaux maximale et une plus forte absorption des radicaux.

De plus, un critère supplémentaire pourrait être ajouté :

- En l'absence de structure d'o-dihydroxy dans l'anneau B, les substituants hydroxyles dans une structure de catéchol sur l'anneau A peuvent compenser et devenir un déterminant plus important de l'activité antiradicalaire flavonoïde.

L'activité antioxydante in vitro des polyphénols peut être augmentée par polymérisation de monomères flavonoïdes, entraînant la formation de proanthocyanidines ou de tanins condensés. En raison du nombre accru de groupes hydroxyles, ces polymères sont des antioxydants très puissants in vitro. La glycosylation diminue considérablement la capacité antioxydante des polyphénols, et l'effet antioxydant le plus fort a été observé dans un cas de glycosylation du groupe 3-OH [17].

Il existe des similitudes entre certains groupes de flavonoïdes, tels que les isoflavones et les lignanes, et les œstrogènes, et, par conséquent, ils sont considérés comme un phytoestrogène. Leur activité anti-œstrogénique a été exploitée et appliquée dans un large éventail d'études. En particulier, l'activité anticancéreuse des polyphénols peut être attribuée à leur ciblage de l'aromatase, des mécanismes antioxydants, des mécanismes anti-inflammatoires et des mécanismes anti-œstrogènes [18].

3.1.3.1.4 Toxicités et Sécurité des polyphénols

Certaines études ont examiné l'évaluation de l'innocuité de l'utilisation de ces composés naturels. Il a été démontré que les polyphénols sont inoffensifs et bien tolérés, et les cas de toxicité associés à leur consommation sont rares. Les plus remarquables sont 2 rapports de réactions de toxicité de grade 4 associées à la consommation de polyphénols de thé vert et de quercétine. La toxicité a été évaluée mensuellement selon les Critères communs de toxicité (CTC). La toxicité de grade 4 s'est avérée grave ou médicalement significative, mais pas immédiatement mortelle, avec une hospitalisation ou une hospitalisation prolongée indiquée. Le premier rapport concernait la consommation quotidienne de 6 g d'extrait de thé vert. Un patient atteint d'un cancer de la prostate avancé a présenté une toxicité de grade 4, qui s'est manifestée comme une confusion nécessitant un séjour de 5 jours à l'hôpital. Le second a été observé lors d'une étude avec des doses croissantes de quercétine, administrées par voie intraveineuse. Un épisode de néphrotoxicité de grade 4 s'est produit à la dose hebdomadaire de 1,4 mg/m². Les doses de quercétine associées à la toxicité étaient considérablement plus élevées que l'apport alimentaire moyen, estimé à ~16 mg/jour. Cette toxicité pourrait s'expliquer par la plus faible absorption de quercétine par rapport à d'autres composés polyphénoliques, ce qui a entraîné des taux de circulation élevés [20].

Peu d'études portent sur la toxicité ou l'innocuité de la consommation de polyphénols. Parmi celles-ci, certaines études indiquent que la consommation régulière de thé vert et d'extraits de thé vert semble sans danger, en particulier sous la forme de l'infusion traditionnelle, mais l'utilisation d'extraits concentrés avec des doses de constituants individuels, consommés sous forme posologique solide, peut nécessiter une étude supplémentaire pour garantir leur utilisation sécurisée. L'administration directe de doses modérées de resvératrol semble être sûre et cardioprotectrice. Par conséquent, l'utilisation d'un supplément de resvératrol (Longevinex) ne semblait pas provoquer d'effets indésirables dans une étude sur les animaux, indiquant des effets bénéfiques et une utilisation sécuritaire. Dans le même temps, l'extrait de pépins de raisin semble également être sans danger pour les rats sains, même à fortes doses répétées, et a révélé des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Inversement, l'administration intrapéritonéale de fortes doses d'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) à des souris diabétiques peut révéler une cardiotoxicité.

L'efficacité des polyphénols peut être améliorée par leur inclusion dans de nouvelles formulations pharmaceutiques qui les dirigent vers des cibles spécifiques, en évitant

apparemment les effets indésirables, comme le montre une étude récente utilisant l'auto curcumine nanomicellisant a dispersion solide dirigée vers le traitement d'Alzheimer. Toutefois, de mauvaises contraintes réglementaires des suppléments de polyphénol commerciaux et des formulations non pharmaceutiques sont préoccupantes pour leur utilisation sécurisée, comme c'est le cas pour les produits de grenade médicinale contre le cancer [21].

3.1.3.1.5 Polyphénols utilisées en chimioprevention du cancer

Les catéchines

Les catéchines sont des polyphénols naturels et des phytochimiques alimentaires présents dans le thé vert et d'autres boissons. Une plus faible incidence de cancer associée à la consommation alimentaire de polyphénols présents dans les plantes a été signalée. Catéchine, épicatechin, épigallocatechine et EGCG sont les principaux composants du thé vert. Leur concentration en infusion de thé vert varie de 9,03 à 471 mg/L. La catéchine est un antioxydant et prévient les maladies cardiovasculaires. De plus, les catéchines offrent une protection contre le stress oxydatif induit par le tertbutylhydroperoxide. L'EGCG est l'une des catéchines les plus abondantes présentes dans le thé vert. De plus, il a été démontré que l'EGCG sensibilise les cellules cancéreuses à l'apoptose induite par les médicaments anticancéreux et protège les cellules non cancéreuses contre les effets nocifs de l'exposition aux UV.

Il a été démontré que le dextran-catéchine, une forme conjuguée de catéchine, avait une meilleure stabilité sérique et était plus actif contre le neuroblastome que la catéchine non conjuguée. Mécaniquement, on a observé que la dextran-catéchine induit un stress oxydatif en diminuant le niveau de glutathion (GSH) intracellulaire et en perturbant l'homéostasie du cuivre. De plus, il a été démontré que l'extrait de catéchine et la nanoémulsion de catéchine inhibent les cellules cancéreuses de la prostate en arrêtant le cycle cellulaire en phase S, la concentration inhibitrice médiane étant de 15,4 µg/mL et de 8,5 µg/mL respectivement.

De plus, les catéchines, en particulier l'EGCG, inhibent la prolifération des cellules cancéreuses du sein en générant des ROS. Il a été démontré que l'EGCG a une efficacité relative maximale de bris d'ADN cellulaire, tandis que la catéchine a une efficacité minimale. Dans une autre étude, la protéine ribosomale S6 kinase (RSK)-2 a été établie comme nouvelle cible moléculaire de l'EGCG à l'aide de méthodes de criblage informatisées. D'autres études ont suggéré que la combinaison d'EGCG et d'extraits de thé vert inhibe la croissance tumorale dans un modèle de souris xéno greffe de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines. En outre, des études ont révélé que le thé vert a des propriétés chimiopréventives. Dans une étude de cohorte

prospective de 10 ans, les Drs Nakachi et Imai ont montré que la consommation quotidienne de 10 tasses (120 mL/tasse) de thé vert retarde l'apparition du cancer de 7,3 ans et de 3,2 ans chez les femmes et les hommes, respectivement. Il a été établi que la surexpression de l'ErbB sous des formes normales et mutantes joue un rôle dans les métastases du cancer. L'étude a démontré que l'EGCG agit directement ou en aval des signaux ErbB tels que MAPK, STAT et phosphoinositide 3-kinases (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways. Les effets secondaires et la résistance acquise associés à la chimiothérapie conventionnelle à base de platine contre le cancer de l'ovaire constituent un inconvénient majeur. Il est intéressant de noter que le monomère 3,3-digallate (TF3), présent dans le thé noir, a un effet inhibiteur puissant sur les cellules cancéreuses ovariennes résistantes au cisplatine. De plus, il a été démontré que l'arrêt G2 était impliqué dans l'apoptose induite par TF3 dans le cancer de l'ovaire résistant. La régulation ascendante de p53 par voie Akt/souris double minute 2 homologue (MDM2) pourrait être impliquée dans l'arrêt et l'apoptose induits par TF3 G2 [14].

L'Apigénine

Un flavonoïde riche en fruits et légumes à action chimiopréventive est l'apigénine (4, 5, 7, -trihydroxyflavone). Les propriétés antiangiogéniques de l'apigénine sont liées à la régulation des voies de signalisation, à l'induction de l'apoptose, à la prévention de la transformation des cellules cancéreuses et à l'arrêt du cycle cellulaire. L'apigénine a un effet inhibiteur sur les cancers liés à la fumée de tabac et les infections au papillomavirus humain (HPV). Ils ont considérablement réduit les cellules prostatiques humaines altérées par le HPV par modification du cycle cellulaire et induction apoptotique, et cet effet était dû à l'action inhibitrice de l'apigénine sur NNK (Nicotine-derived nitrosamine ketone), un cancérigène spécifique du tabac par l'adhésion focale kinase (FAK) et les signaux de protéine kinase régulée extracellulaire (ERK). En outre, ils inhibent spécifiquement les cellules HeLa et SiHa positives pour le HPV, tandis que des effets toxiques réduits sont observés dans les cellules C33A et HaCaT négatives pour le HPV.

De nombreuses études *in vivo* ont signalé le rôle chimiopréventif de l'apigénine. Les dosages, les différents modes d'administration, la fréquence des traitements, etc., ont été étudiés sur différents modèles animaux. Les résultats *in vivo* ont montré l'inhibition du phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/Forkhead box O-signaling pathway, et l'apigénine réduit l'expression de la protéine Her2/neu dans les modèles de souris cancéreuses du sein. Dans un modèle de tumeur xénographique, l'apport d'apigénine a également réduit la concentration sérique-

immunoglobuline F-I, et stimulé la mort des cellules apoptotiques et l'arrêt du cycle cellulaire à différentes phases. L'interruption de l'apigénine dans la voie NF-kB est responsable de l'inhibition du cancer de la prostate. Une étude clinique a été menée pour étudier l'absorption systémique de l'apigénine après la prise d'un régime riche en persil, dont les résultats ont montré une amélioration des niveaux d'antioxydants biologiques, tels que la superoxyde dismutase (SOD) et la GR, tandis que la GPx (Glutathione peroxidase), les activités de la catalase (CAT) semblaient être réduites dans les cellules sanguines. L'apigénine a également montré d'autres bioactivités, comme la réduction des LDL plasmatiques, l'agrégation plaquettaire et la prolifération cellulaire [13].

Les Isoflavones

Les isoflavones sont des isoflavonoïdes naturels présents dans les plantes de la famille des légumineuses. Les isoflavones sont abondamment présents dans le soja, les lentilles, les haricots et les pois chiches et ont une grande importance comme phytoestrogènes chez les mammifères. Le soja est une source abondante d'isoflavones, comme la génistéine, la glycitéine et la daidzéine, dont la concentration varie entre 560 et 3810 mg par kg de soja. Les isoflavones sont présentes sous forme inactive sous forme de glycosides dans les plantes et sont activées en aglycones bioactives par hydrolyse en bêta-glucosidases dans l'intestin. Les aglycones sont conjugués aux glucorinides du foie et excrétés dans l'urine. Fait intéressant, la forme active des isoflavones a un taux d'absorption plus élevé que la forme inactive.

Les isoflavones ont des effets bénéfiques potentiels sur la santé et sont largement utilisées dans le traitement de maladies hormonales comme la ménopause, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et le cancer. Il a été établi que les isoflavones dérivées du soja, comme la génistéine, ont des effets anticancéreux importants contre la leucémie, le lymphome, le cancer gastrique, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le LC non à petites cellules. Plusieurs études ont fait état des effets anticancéreux de la génistéine dans divers modèles de cancer comme le cancer de la prostate, le cancer du sein, le LC et le carcinome spinocellulaire de la tête et du cou, le cancer du col de l'utérus, le cancer de l'ovaire, le cancer du rein., cancer de la vessie, cancer du foie. L'induction de l'apoptose par le traitement à la génistéine a été démontrée par l'inhibition de l'IGF-1R/p-Akt dans la signalisation du cancer du sein. Une autre étude a démontré les effets anti-angiogènes et anti-métastatiques de la génistéine en inhibant le c-erbB-2, le MMP-2 et le MMP-9 dans le carcinome du sein. La génistéine a été signalé pour induire la différenciation dans les cellules souches du CS par interaction avec les cellules ER+.

Cet effet de différenciation de la génistéine est médié par la voie PI3K/Akt. Les isoflavones de soja sont capables de sensibiliser les cellules à la radiothérapie, améliorant ainsi l'efficacité du traitement actuel. Il a été démontré que les isoflavones de soja surmontent la résistance à la radiothérapie en inhibant l'activation modifiée de APE1/Ref-1, NF- κ B et HIF-1 α . De plus, la génistéine induit également des propriétés antioxydantes. Les isoflavones comme la génistéine et la daidzéine ont une toxicité clinique minimale.

Un essai clinique utilisant des isoflavones purifiées a débuté en 2009 (NCT01036321) et s'est terminé en 2018. L'objectif principal de cet essai était de comparer l'innocuité, l'efficacité et le mécanisme d'action des isoflavones purifiées dans le Mento d'Afrique américaine et caucasienne avec le cancer de la prostate. La variation du pourcentage de Ki-67 a été évaluée dans les tissus tumoraux de la prostate après 3 à 6 semaines d'intervention avec des isoflavones purifiées (40 mg par jour) par rapport au placebo. Sur la base de ce résultat d'essai clinique, les isoflavones pourraient être développées comme agent chimiothérapeutique et chimiopréventif potentiel [14].

3.1.3.1.6 Effets préventifs des polyphénols sur certains cancers

3.1.3.1.6.1 Cancers colorectaux

Le CCR est le troisième type de cancer le plus courant dans le monde, avec une incidence et une mortalité élevée. Le CCR est reconnu comme une maladie multifactorielle qui dépend de variables environnementales et de facteurs intrinsèques individuels. En particulier, les habitudes alimentaires ont été liées à des changements dans le microbiote intestinal qui pourraient également contribuer à la physiopathologie sous-jacente au CCR et à ses complications métaboliques et psychologiques. Le microbiote intestinal a un rôle bien défini dans l'homéostasie du corps, en fait plusieurs maladies gastro-intestinales très répandues ont été associées à des déséquilibres dans la composition du microbiote (dysbiose) et en particulier le lien avec l'apparition du cancer a été suggéré.

Parmi les composés bioactifs de l'alimentation, les polyphénols exercent des effets favorables sur le microbiote intestinal, sur les radicaux libres et sur l'inflammation. Les polyphénols sont biotransformés par le microbiote intestinal et finalement métabolisés en acides carboxyliques aromatiques relativement simples, communément appelés acides phénoliques. Ces métabolites biodisponibles peuvent être encore plus bioactifs que leurs précurseurs. Cependant, seulement 5 à 10% de l'apport total en polyphénols peut être absorbé dans l'intestin grêle.

La modification de la composition du microbiote intestinal peut influencer de manière significative la biodisponibilité des polyphénols. En fait, le microbiote intestinal humain présente une importante activité hydrolytique, par conséquent, lorsque les polyphénols atteignent le côlon, leur biodisponibilité peut être considérablement augmentée. En outre, les polyphénols peuvent se décomposer en acides phénoliques plus petits pour une absorption facile par la muqueuse intestinale.

L'EGCG peut être méthylé par la catéchol-O-méthyltransférase et peut exercer un effet inhibiteur sur la DNMT (ADN méthyltransférase). L'inhibition de la DNMT empêche l'hyperméthylation des brins d'ADN nouvellement formés, ce qui entraîne un processus de réversion des gènes silencés. L'EGCG peut également supprimer l'action de la DNMT en activant des gènes réprimés par les cellules cancéreuses par méthylation.

Une étude *in vitro* réalisée sur les cellules SW480 et SW620 du cancer du côlon AK4-knockdown a démontré que le resveratrol (RES) peuvent inhiber l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses du côlon en inversant l'expression des marqueurs de EMT à travers les marqueurs AKT/GSK-3 β /Voie de signalisation Snail. En fait, l'AKT1 peut être un régulateur clé de l'EMT dans les cellules cancéreuses du côlon et servir de cible thérapeutique potentielle pour cette maladie.

Les djulis, une culture céréalière riche en polyphénols et en fibres alimentaires, peuvent également prévenir la CCR. Lee et al ont en effet réalisé une étude sur les rats montrant que les polyphénols peuvent protéger les rats du stress oxydatif et réguler les protéines liées à l'anti-apoptose, la proapoptose et la prolifération pour prévenir la progression du CCR. Par conséquent, les djulis pourraient s'avérer prometteurs à l'avenir.

Il a été démontré que la cancérogenèse induite par l'inflammation est associée au stress oxydatif, à l'instabilité génomique, aux effecteurs immunitaires, à la dysrégulation des cytokines et à la modulation de la voie de signalisation NF- κ B. Il a été démontré que des aliments comme les fraises et les framboises noires jouent un rôle synergique dans de multiples événements moléculaires, y compris la suppression de la libération de cytokines, la réduction du stress oxydatif, la réduction de l'instabilité génomique et l'inhibition de la NF- κ B et voies connexes [22].

Une étude menée par Hu et al a démontré une action synergique de la ginkgétine et de la SER dans la prévention de l'angiogenèse médiée par le VEGF dans plusieurs modèles expérimentaux, suggérant que cette combinaison peut jouer un rôle dans le traitement

antitumoral. La réduction de la formation de vaisseaux sous-intestinaux a été observée chez les embryons de poissons zèbres et la germination microvasculaire dans l'anneau aortique du rat ; la réduction de la phosphorylation de VEGFR2, Akt, eNOS et Erk, ainsi que l'expression des métalloprotéinases matricielles (PM) a été trouvée dans les HUVEC. La combinaison de ginkgétine et de RES a également été efficace sur les souris nues xéno greffes du cancer du côlon HT-29 et a soulagé la réponse inflammatoire induite par le 5-fluorouracile en supprimant les niveaux d'expression de la COX-2 et des cytokines inflammatoires [22].

3.1.3.1.6.2 Cancer du sein

La CS est le deuxième type de cancer le plus fréquent dans le monde ; en particulier, chez les femmes, elle est considérée comme le type de cancer le plus couramment diagnostiqué, constituant environ 25 % de toutes les tumeurs diagnostiquées.

Les nutriments présents dans un régime méditerranéen typique ont montré un impact positif sur les biomarqueurs de l'inflammation, les dommages à l'ADN, le stress oxydatif et les altérations génétiques, tous des facteurs qui peuvent influencer les résultats du CS. De plus, plusieurs études ont signalé qu'une forte observance de régime méditerranéen est associée à un risque plus faible d'incidence du CS chez les femmes ménopausées. Une étude de cohorte prospective menée en Méditerranée a porté sur 10 713 femmes diplômées d'une université espagnole d'âge moyen et a révélé une association inverse entre l'absorption totale de polyphénols et le risque de CS chez les femmes ménopausées.

L'un des polyphénols étudiés pour ses effets inhibiteurs sur le CS est le carnosol. Une étude in vivo a démontré que ce composé peut réduire la prolifération des lignées cellulaires du CS (MDA-MB-231) et inhiber considérablement l'invasion et les métastases in vitro et in vivo ; en particulier, il a été démontré que le carnosol exerce son effet contre le CS par la diminution de l'activité et de l'expression du MMP-9, et par l'inhibition de la voie de signalisation STAT3 par la dégradation protéasique dépendante du ROS de la protéine STAT3 [22].

Les propriétés antioxydantes des RES, un composant naturel des plantes telles que les arachides, le cacao, les raisins, les baies et le vin rouge, sont attribuées à sa structure en stilbène polyphénolique. Les RES et leurs analogues ont été classés comme des phytoestrogènes capables de gripper les récepteurs œstrogènes, et les résultats des recherches dans les sous-types ER-positifs suggèrent fortement leur utilisation dans le traitement anticancéreux hormonal. En fait, la majorité des auteurs s'accordent sur la capacité des RES à moduler l'expression ER α et p53 dans ER-positif CS : Il inhibe l'expression des gènes liés au cycle cellulaire majeur, par

la diminution de la transcription ER α mRNA. Récemment, un site de récepteur de membrane pour RES sur un intégrin a été révélé dans les deux ER-positif et ER-négatif CS sous-types : Lors de la liaison de RES avec ce récepteur, l'induction p53-dépendante de l'apoptose se produit.

Par conséquent, les SER et les autres dérivés du stilbène auraient des effets cytotoxiques et pro-apoptotiques importants dans les cellules ER-négatives et TNBC, sans récepteurs pour les œstrogènes, la progestérone et le facteur de croissance épidermique humain. Bien que les effets potentiels contre le CS des RES et d'autres polyphénols comme la curcumine (CUR), la génistéine, la quercétine et la silibinine aient été largement étudiés, l'intérêt pour l'activité anticancéreuse potentielle de la lutéoline est plus récent. Les mécanismes considérés comme responsables de l'activité de prévention du cancer de la lutéoline sont les altérations réduites de l'ADN, l'action antioxydante, anti-inflammatoire et antioestrogénique. De plus, l'effet pro-apoptotique (par exemple, en inhibant PI3K/Akt et en induisant l'activation FOXO3a) et chimiosensibilisant (principalement par l'activation JNK) peut lui conférer un potentiel thérapeutique. La lutéoline inhibe la survie, la prolifération et la migration des cellules du CS et réduit l'angiogénèse, en modulant les voies de signalisation multiples et les miRNAs.

L'EGCG et l'oleuropéine (OLE) ont été proposées comme suppléments potentiels contre le CS. Zan et al ont démontré que l'EGCG bloquait la progression du cycle cellulaire à la phase G2/M dans la MCF-7. L'EGCG a également induit une apoptose en inhibant l'expression miR-25 et en augmentant l'expression PARP et pro-caspase. L'oleuropéine (OLE), un polyphénol naturel, a également montré des effets apoptotiques et anti-invasifs potentiels sur les cellules MCF-7. En fait, l'OLE a réduit l'invasivité et la viabilité des cellules néoplasiques tout en provoquant une apoptose dans les cellules cancéreuses du MCF-7 ; en particulier, l'OLE agit sur le contrôle du cancer par un mécanisme épigénétique, comme l'inhibition de l'histone déacétylase (HDAC) [22].

Enfin, une étude *in vitro* a rapporté les effets antiprolifératifs et cytotoxiques d'un complexe polyphénol (catéchine et lysine, 1:2) dans les lignées cellulaires du CS. En particulier, il a été démontré que ce complexe agit en interférant avec l'absorption de glucose et la production de lactate par les cellules tumorales. Il exerce des effets anti-migrateurs sélectifs (induits par l'inhibition des voies JAK2/STAT3 et WNT) et pro-apoptotiques sur les lignées cellulaires du cancer du sein, du pancréas et colorectal. Néanmoins, les études épidémiologiques sur les

flavonoïdes et le CS ont certaines limites : Le plan d'étude, un échantillon de faible taille, des doses variables de flavonoïdes et le sous-type du CS sont les plus courants [22].

3.1.3.1.6.3 Cancer du poumon

Le LC est le deuxième type de cancer le plus courant chez les deux sexes, avec un taux de mortalité élevé dans le monde. Les petites cellules (SCLC) et les non petites cellules (NSCLC) représentent respectivement environ 15 et 85 % de tous les cas.

La consommation de fruits, légumes et produits naturels est considérée comme utile dans la prévention et la lutte contre les LC. Certains polyphénols naturels ont des activités anticancéreuses potentielles en raison de leurs propriétés antiprolifératives, anti-migratoires, anti-métastases, anti-angiogènes et pro-apoptotiques. Un examen exhaustif récent a résumé des études précliniques portant sur les mécanismes moléculaires des polyphénols naturels ou analogues pouvant jouer un rôle dans la LC. RES, curcumine et EGCG sont apparus comme les composés les plus étudiés.

Dernièrement, la recherche a fait d'immenses progrès dans la compréhension des mécanismes par lesquels RES inhibe la prolifération cellulaire, induit apoptose et arrêt du cycle cellulaire, et supprime l'invasion et les métastases. En particulier, RES a été montré pour induire l'apoptose par de multiples voies de signalisation, y compris les kinases, AKT, STAT3, PKC, p38, JNK, ERK, AMPK et PFK; divers cyclins (A, D, E et CDK) agissent également comme régulateurs du cycle cellulaire. Des facteurs de croissance et de transcription multiples sont également impliqués, comme VEGF, FGF, TGF β , EGFR, AhR, Nrf2, NF- κ B et p53. La majorité de ces voies ont été identifiées pour jouer un rôle dans les effets pro-apoptotiques de curcumine et de l'EGCG. En outre, plusieurs études ont montré que la modulation des miRNAs représente un mécanisme clé pour l'activité antitumorale des RES dans la LC : >70 miRNAs liés à l'apoptose, au cycle cellulaire et à la différenciation ont montré des changements considérables dans leurs niveaux d'expression dans les cellules A549 traitées par RES. Il a également été démontré que la curcumine exerce un effet anticancéreux dans la LC par des altérations épigénétiques et la régulation de l'expression du miRNA.

Bien que l'induction de l'apoptose semble être le principal mécanisme sous-jacent aux activités antitumorales des polyphénols dans la LC, il existe des preuves que d'autres mécanismes sont impliqués dans leurs effets inhibiteurs sur la survie et la progression des tumeurs pulmonaires. Il a été démontré que les RES entraînent une réduction et un déséquilibre importants dans les pools de triphosphates désoxyribonucléosides (dNTP), qui suppriment la synthèse subséquente

de l'ADN. En outre, l'inhibition de la synthèse d'ADN bloque la progression à travers la phase S dans les cellules A549, ce qui peut contribuer partiellement à l'effet cytotoxique des RES [22].

3.1.3.2 Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des terpénoïdes (isoprénoïdes) lipophiles [23], à quelques exceptions près, comme la crocine et ses dérivés qui sont des composés hydrosolubles [24], Ces composés sont classés en deux grands groupes :

- (I) Les carotènes, comme le b-carotène et le lycopène, qui contiennent de l'hydrogène et du carbone et pourraient être cycliques ou linéaires.
- (II) Oxycaroténoïdes (xanthophylles), par exemple, xanthophylles et lutéine qui contiennent de l'hydrogène, du carbone et de l'oxygène [23].

Les principaux avantages des caroténoïdes peuvent s'expliquer par leur potentiel antioxydant. Cependant, des caroténoïdes spécifiques peuvent également agir par des mécanismes supplémentaires. Par exemple, le β -carotène a des avantages supplémentaires en raison de sa capacité à être converti en vitamine A [25].

L'ensemble des pigments caroténoïdes est omniprésent dans la nature et compte plus de 600 caroténoïdes différents qui ont été identifiés et caractérisés. Ils sont responsables de la pigmentation chez les animaux, les plantes et les micro-organismes, mais ils jouent aussi des rôles importants, souvent critiques, dans les systèmes biologiques [26].

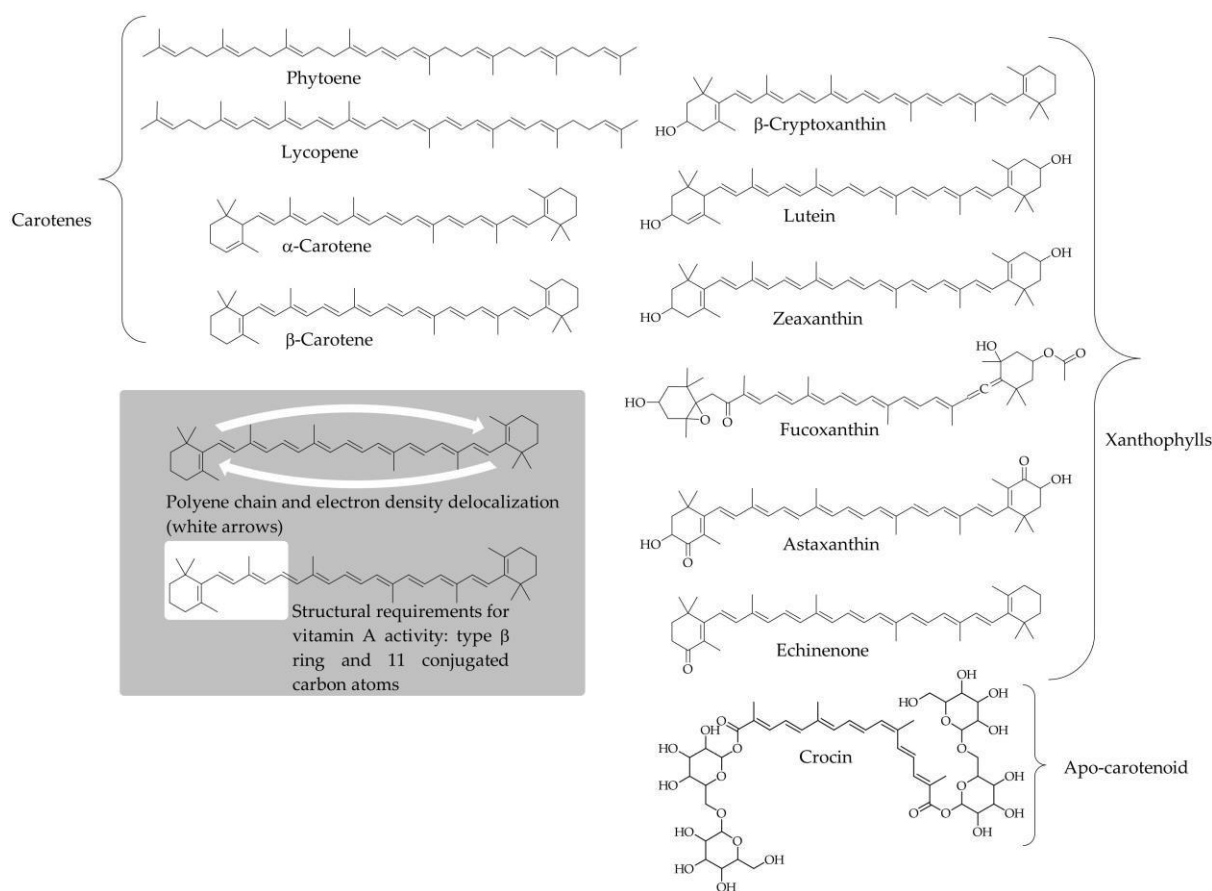


Figure 6 : Structure des carotènes et des xanthophylles couramment présents dans les sources alimentaires. Le médaillon représente le système conjugué à double liaison à travers la chaîne centrale des atomes de carbone, et les exigences structurales qu'un caroténoïde doit remplir pour produire une activité de vitamine A [24].

3.1.3.2.1 Sources alimentaires en Caroténoïdes

Le type et la disponibilité des caroténoïdes dans les fruits et légumes peuvent être prédits par leur couleur, par exemple, les légumes et fruits jaune-orange sont généralement riches en β -carotène et en α -carotène. α -Cryptoxanthine et la zéinoxanthine se trouvent dans les fruits oranges, tels que la mandarine, l'orange et la papaye. De même, le pigment de lycopène (responsable de la couleur rouge vif) est le principal constituant des tomates et des produits à base de tomates. La lutéine (près de 45 %) et le β -carotène (25-30 %) suivis de la violaxanthine (10-15 %) et la néoxanthine (10-15 %) sont les formes prédominantes de caroténoïdes dans les légumes-feuilles verts. Bien que la concentration absolue de chaque caroténoïde varie considérablement d'un légume à l'autre, l' α -carotène, la β -cryptoxanthine, la zéaxanthine, l'antheraxanthine et la 5,6-époxyde de la lutéine (la luteoxanthine) sont également présents dans les légumes-feuilles verts en faibles concentrations. Dans la plupart des fruits et légumes, le β -carotène est généralement dominant par rapport à son isomère géométrique, l' α -carotène. Des

teneurs significativement élevées en α -carotène peuvent être trouvées dans un nombre limité de fruits et légumes, tels que la patate douce, les carottes, la citrouille et les légumes vert foncé, tels que les haricots verts, les épinards et le brocoli [27].

La majorité des caroténoïdes alimentaires consommés par les humains proviennent d'aliments d'origine végétale. Grace aux aliments habituels présents dans la diète quotidienne, l'homme a accès à environ 50 caroténoïdes. Cependant, dans le plasma sanguin humain, le nombre de caroténoïdes est réduit à six, à savoir, a-carotène, b-carotène, lycopène, b-cryptoxanthine, zéaxanthine et lutéine [28].

L'analyse du plasma humain a montré qu'il contient ces caroténoïdes et quelques autres, selon les habitudes alimentaires de la population étudiée, alors que même un petit nombre des pigments mentionnés ci-dessus peuvent s'accumuler dans d'autres tissus, comme la lutéine et la zéaxanthine dans la macula lutea, le lycopène dans la prostate ou les esters de xanthophylle dans le lait humain [24].

Les fruits couramment cultivés et consommés (y compris les agrumes, la mangue, la papaye, les abricots ou les pêches, entre autres) et les légumes (y compris les légumes verts, les carottes, le poivron rouge, les tomates, entre autres) sont des sources bien connues de caroténoïdes [28].

3.1.3.2 Biodisponibilité et bioaccessibilité des caroténoïdes

La biodisponibilité désigne la partie du caroténoïde qui est absorbée dans le corps, pénètre dans la circulation systémique et devient disponible pour l'utilisation dans les fonctions physiologiques normales ou pour le stockage dans le corps humain. En revanche, la bioaccessibilité renvoie à la proportion de caroténoïdes ingérés qui est libérée de la matrice alimentaire et incorporée dans les micelles dans le tractus gastro-intestinal, et donc disponible pour l'absorption intestinale.

La biodisponibilité du β -carotène provenant de sources végétales est généralement faible (10-65 %), en raison de la résistance des complexes carotène-protéine, des fibres et des parois cellulaires des plantes à la digestion et à la dégradation pour obtenir une libération adéquate des caroténoïdes.

Il a été démontré que les protéines solubles inhibent l'incorporation de β -carotène dans l'émulsion gastrique et les sels biliaires, ce qui indique que les caractéristiques interfaciales de l'émulsion gastrique déterminent l'ampleur de l'absorption des caroténoïdes dans l'intestin. De plus, un facteur qui n'est souvent pas pleinement pris en compte est le phénomène de transfert

de masse, qui est le plus crucial et limitation de taux dans ce contexte. Le phénomène de transfert de masse est le transport des caroténoïdes de l'environnement aqueux dans les matrices de fruits et de légumes à la phase lipidique de l'aliment. La matrice alimentaire joue un rôle important dans la biodisponibilité car la libération de la matrice alimentaire est un facteur primaire limitant la biodisponibilité des caroténoïdes.

La libération des caroténoïdes dépend du niveau de digestion et de dégradation de la matrice alimentaire, qui peut être facilité par un traitement mécanique avant la digestion. Le traitement mécanique aide à réduire la taille des particules, ce qui donne une plus grande surface en contact avec les lipases pancréatiques et les sels biliaires pour améliorer la digestion et la libération.

L'absorption des caroténoïdes se produit uniquement lorsqu'ils sont mélangés à des micelles, donc les facteurs qui affectent la formation de micelles affectent également la biodisponibilité des caroténoïdes. Étant donné que des lipides sont nécessaires pour leur incorporation dans les micelles et stimulent également la libération de bile pour faciliter la formation de micelles, l'ajout de graisse alimentaire améliore la biodisponibilité des caroténoïdes.

Les quantités de lipides naturellement présentes sont plutôt faibles dans la plupart des fruits et légumes, il est donc évident que l'ajout de lipides supplémentaires pendant le traitement et/ou la digestion peut jouer un rôle clé dans ce contexte. L'ajout d'huile est plus bénéfique pour les caroténoïdes non polaires (carotènes) par rapport aux caroténoïdes polaires (xanthophylles). L'addition d'acides gras à longue chaîne, tels que l'acide oléique (C18 :1), est également plus bénéfique par rapport aux graisses à chaîne courte [27].

La supplémentation en caroténoïdes est bien tolérée par la plupart des personnes [29].

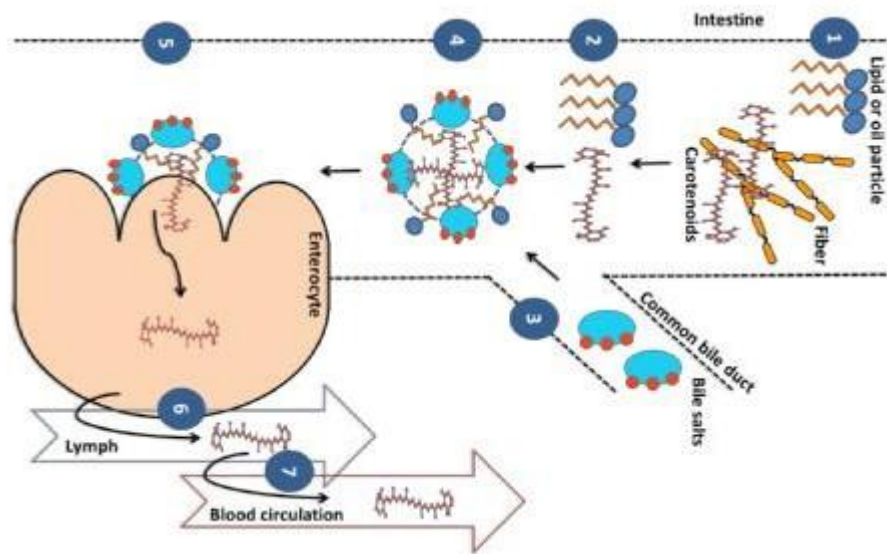


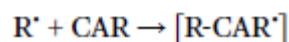
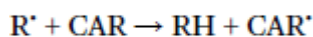
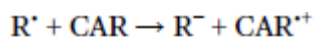
Figure 7 : Processus d'absorption des caroténoïdes à partir de la matrice alimentaire. 1, 2) Perturbation de la matrice alimentaire, 3) libération de sels biliaries du canal cholédoque commun, 4) absorption de la molécule de caroténoïde dans une gouttelette lipidique et formation de micelle, 5) absorption de la molécule de caroténoïde dans l'entérocyte, et 6) libération de la molécule de caroténoïde dans la circulation sanguine [27].

3.1.3.2.3 Activité antioxydante des caroténoïdes

Le groupe de caroténoïdes comprend plus de 800 composés ayant en commun un squelette formé par deux unités d'isoprène liées de manière à ce que la molécule soit linéaire et présente une symétrie inversée au centre ainsi que plusieurs doubles liaisons conjuguées dans la chaîne. Ce squelette de base de 40 atomes de carbone peut être modifié par l'hydrogénation, la déshydrogénation, la cyclisation, le raccourcissement ou l'allongement de la chaîne, l'isomérisation, l'introduction de substituants ou des combinaisons de ces processus.

Les caroténoïdes sont capables de neutraliser les ROS/RNS et d'inhiber la formation d'espèces oxydantes. Comme discuté précédemment, la structure des caroténoïdes avec différents groupes terminaux et doubles liaisons conjuguées rend ces composés très réactifs et ces caractéristiques sont responsables de leurs propriétés antioxydantes associées.

Les mécanismes par lesquels les caroténoïdes peuvent exercer leur action peuvent être divisés en trois voies principales : le transfert d'électron unique, transfert d'atome d'hydrogène ou addition radicalaire.



Où R^{\bullet} est le radical oxydant et CAR est la molécule de caroténoïde. Dans ces réactions, les radicaux nouvellement formés, après l'action antioxydante, sont plus stables et moins réactifs que R^{\bullet} .

Actuellement, on sait que les propriétés antioxydantes des caroténoïdes sont étroitement liées à leurs structures chimiques, notamment des aspects tels que le nombre de doubles liaisons conjuguées, le type de groupes terminaux et les substituants contenant de l'oxygène.

En ce qui concerne la capacité antioxydante des caroténoïdes contre les ROS dans les essais cellulaires *in vitro*, on peut trouver dans la littérature des études qui décrivent la SAR, généralement liées aux radicaux peroxydes (ROO^{\bullet}). Les résultats renforcent l'idée que le lycopène présente l'efficacité de neutralisation la plus élevée en raison de sa structure de chaîne polyène linéaire. Dans une étude ayant étudié les caroténoïdes généralement détectés dans le plasma sanguin humain en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'hémolyse induite par ROO^{\bullet} des érythrocytes humains, le lycopène est le plus efficace ($IC_{50} = 0,24 \mu M$), suivi du β -carotène ($0,32 \mu M$), de la lutéine ($0,38 \mu M$) et de la zéaxanthine ($0,43 \mu M$) [30].

L'activité antioxydante des caroténoïdes est associée à leur capacité à piéger les radicaux libres et à éteindre les radicaux lipidiques peroxydes [31]. L'élément structurel "central" des caroténoïdes est une chaîne polyénique constituée d'une série de liaisons $C=C$ conjuguées. Cette caractéristique particulière est principalement responsable à la fois de leurs propriétés pigmentaires et de la capacité de nombreux composés de ce type à interagir avec les radicaux libres et l'oxygène singulet. Les modifications de cette chaîne polyénique, en modifiant le nombre de doubles liaisons conjuguées ainsi que l'ajout de groupes fonctionnels oxygénés, altèrent à leur tour la réactivité des caroténoïdes. Il est important de noter que la fonction des caroténoïdes est également substantiellement affectée par leur environnement immédiat, qui dépend, à son tour, de leur structure [26].

3.1.3.2.4 Effets préventifs des caroténoïdes sur différents cancers

La compréhension des caroténoïdes en tant que composés antioxydants a changé au cours des dernières années, passant de simples molécules qui interagissent avec des espèces radicales à des biomarqueurs associés à une diminution de différentes maladies dégénératives, y compris le cancer du poumon, du tractus gastro-intestinal, du pancréas, du sein et de la prostate [24].

Des études épidémiologiques ont démontré que la consommation de régimes riches en caroténoïdes est associée à une incidence plus faible de cancer, de maladies cardiovasculaires, de dégénérescence maculaire liée à l'âge et de formation de cataractes [27].

3.1.3.2.4.1 Cancer de la prostate

Le développement du cancer de la prostate est complexe et influencé par une combinaison de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux, y compris l'alimentation. Les androgènes sont une hormone importante dans la croissance et la progression du cancer de la prostate. Une étude sur le modèle d'adénocarcinome Transgénique de la souris prostatique a évalué l'impact de l'alimentation au lycopène sur plus de 200 gènes liés au cancer de la prostate. Cette étude a révélé que les gènes impliqués dans les voies de métabolisme et de signalisation des androgènes étaient significativement régulés à la baisse avec l'alimentation au lycopène. Parmi les gènes modifiés, l'expression du gène prostatique de *Srd5a1* (codant le stéroïde 5 α -réductase) a été réduite de 2,5 fois. Le produit de ce gène est une enzyme qui est responsable de la conversion de la testostérone en 5 α dihydrotestostérone (l'activateur endogène le plus puissant du récepteur d'androgène). Une réduction de l'expression des récepteurs androgènes entraîne une réduction de la signalisation du facteur de croissance en aval. Une revue systématique récente d'études cellulaires et animales a également suggéré que le lycopène pourrait réguler le métabolisme et la signalisation des androgènes. Deux autres études en culture cellulaire ont révélé que les cellules traitées au lycopène ont considérablement réduit la prolifération cellulaire et la progression du cycle cellulaire. Les caroténoïdes sont également des antioxydants qui pourraient réduire l'inflammation favorisant les tumeurs [29].

3.1.3.2.4.2 Cancer du sein

Les caroténoïdes sont proposés pour avoir des mécanismes d'action similaires dans les cancers du sein et de la prostate. Une étude en culture cellulaire suggère que 1 μM β -carotène est suffisant pour diminuer l'expression de la protéine anti-apoptotique, Bcl-2 et PARP. De plus, une protéine proinflammatoire et de survie, la NF-kB, a également été réduite dans cette étude. β -carotène a également diminué l'activation des protéines de signalisation de croissance, Akt et ERK1/2 dans cette étude. De même, le lycopène à des concentrations de 2 μM ou plus a entraîné une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose dans les cellules du CS MCF-7. De plus, il a augmenté de façon significative l'expression de Bax et de l'ARNm p53 en fonction de la dose. Les caroténoïdes réduisent également l'inflammation qui peut favoriser la croissance du cancer du sein. Combinés, les caroténoïdes ont le potentiel de réduire la croissance des cellules cancéreuses du sein [29].

3.1.3.2.4.3 Cancer colorectal

La consommation de fruits et légumes a été associée avec un risque réduit de cancer colorectal. En particulier, lycopène et autres caroténoïdes sont corrélés avec la consommation de fruits et légumes. Dans une étude de culture cellulaire, le lycopène à des concentrations de 2 μM ou plus a réduit la prolifération des cellules cancéreuses du côlon HT-29. Cette réduction de la prolifération pourrait être partiellement attribuable à une inhibition de PI3K et d'Akt. Une étude a étudié cette association dans un modèle xénographique. La consommation de lycopène a supprimé la croissance tumorale et la progression dans ce modèle xéno greffe. Le lycopène a également augmenté l'expression du PCNA et du p21, tout en supprimant la COX-2, le PGE2 et la protéine phosphorylée ERK1/2 chez les souris porteuses de tumeurs. De plus, les concentrations plasmatiques de MMP-9 étaient inversement corrélées avec le lycopène alimentaire. Ensemble, ces résultats suggèrent que le lycopène et d'autres caroténoïdes peuvent réduire la croissance tumorale et la progression du CCR [29].

3.1.3.2.4.4 Cancer du poumon

Les caroténoïdes pourraient protéger les poumons contre les événements cancérigènes précoces grâce à leur capacité d'antioxydants à des concentrations qui peuvent être atteintes par l'alimentation [29].

Tableau 1 : Effets de certains caroténoïdes étudiés contre divers cancers [23].

Type caroténoïde	Cible cancéreuse	Résultats
Crocine	Cancer du sein	Inhiber la prolifération et l'induction de l'apoptose
B-carotène	Cancer du sein	Diminution du risque de cancer du sein
Astaxanthine	Cancer du sein	Réduction des taux de prolifération et inhibition de la migration des cellules cancéreuses du sein
Crocétine	Cancer colorectal	Réduction des taux de prolifération
Lycopène	Cancer de la prostate	Réduction du risque de cancer de la prostate
B-cryptoxanthine	Cancer du larynx	Réduction du risque de cancer
Lutéine	Cancer du sein	Inhiber la croissance des cellules cancéreuses du sein grâce à une génération accrue de ROS spécifiques aux types de cellules
Fucoxanthine	Cancer du côlon	Induire l'apoptose et améliorer les effets antiprolifératifs et inhiber la croissance des cellules cancéreuses du côlon humain

3.1.3.3 Terpènes

Le terme terpène, proposé par Dumas en 1866, provient du mot latin « térébenthine » (*Balsamum terebinthinae*) [32]. Les terpènes constituent le groupe de métabolites secondaires végétaux le plus abondant et structuralement diversifié. Les terpènes sont principalement étudiés dans les plantes et sont composés structurellement d'unités d'isoprène (2-méthyl-1,3-butadiène) connectées les unes aux autres par des milliers de combinaisons. Les termes « terpènes » et « terpénoïdes » sont souvent utilisés de manière interchangeable. Les terpènes sont des hydrocarbures organiques simples qui contiennent des squelettes qui sont des multiples exacts des unités de construction d'isoprène, tandis que les terpénoïdes sont les terpènes modifiés qui incluent une fonctionnalité oxygénée ou un réarrangement. En d'autres termes, les terpénoïdes contiennent des groupes fonctionnels supplémentaires et des groupes méthyles oxydés remplacés ou supprimés à diverses positions. Les terpénoïdes ont des structures variées (acycliques, monocycliques et polycycliques) et des groupes fonctionnels, généralement des groupes contenant de l'oxygène. Selon de nombreux auteurs, le terme « terpène » est largement utilisé et inclut les terpénoïdes [33].

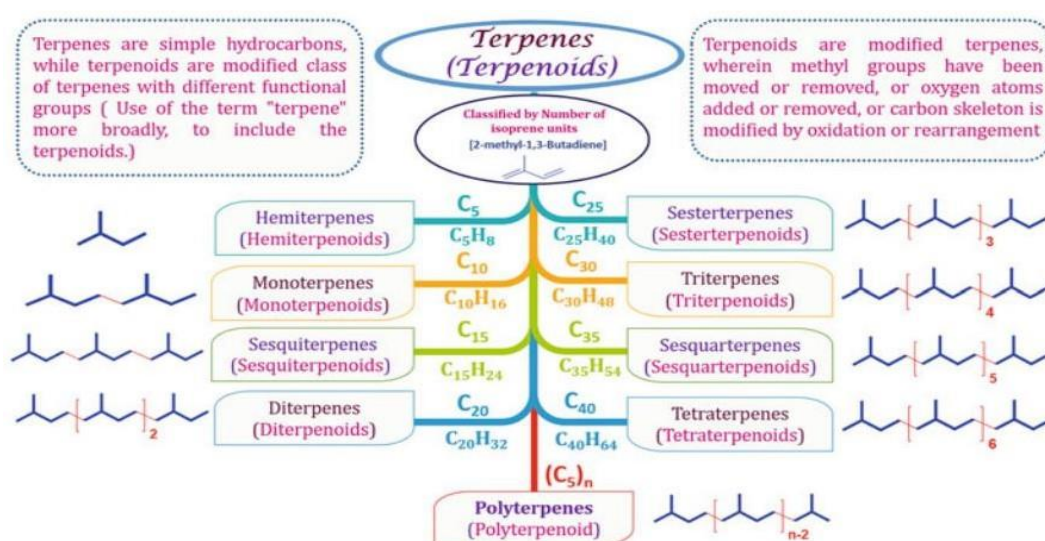


Figure 8 : Les différentes classes de métabolites secondaires végétaux terpénoïdes/terpéniques en fonction des unités d'isoprène et de leurs caractéristiques structurales communes en fonction du nombre d'atomes de carbone [33].

3.1.3.3.1 Classification des terpènes

Les terpènes ont été classés en fonction du nombre d'unités d'isoprène dans une molécule. De même, les terpénoïdes ont également été classés sur la base du nombre d'unités d'isoprène impliquées dans les terpènes parentaux. De plus, chaque classe de terpénoïdes a également été classée en fonction des cycles présents dans les molécules : acycliques, ayant une structure en chaîne ouverte ; monocycliques, ayant un cycle dans leur structure ; bicycliques, ayant deux cycles dans leur structure ; tricycliques, tétracycliques et pentacycliques [33]. L'unité d'isoprène qui définit le terpène se compose d'une tête et d'une queue. Les terpénoïdes se lient par une liaison tête-queue des unités d'isoprène. Les tetraterpènes, tels que les caroténoïdes, dérogent à cette règle en formant une liaison queue-queue (4-4) de manière centrale. Certains terpènes ont une forte teneur en vapeur et sont donc classés comme volatils (VTs), par exemple les hémiterpènes, les monoterpènes et les sesquiterpènes. D'autres sont semi-volatils ou non volatils, comme les diterpènes. Le nombre d'unités d'isoprène sur un squelette de terpène est généralement lié à leur volatilité. Les terpènes ayant moins d'unités d'isoprène sont hautement volatils [32].

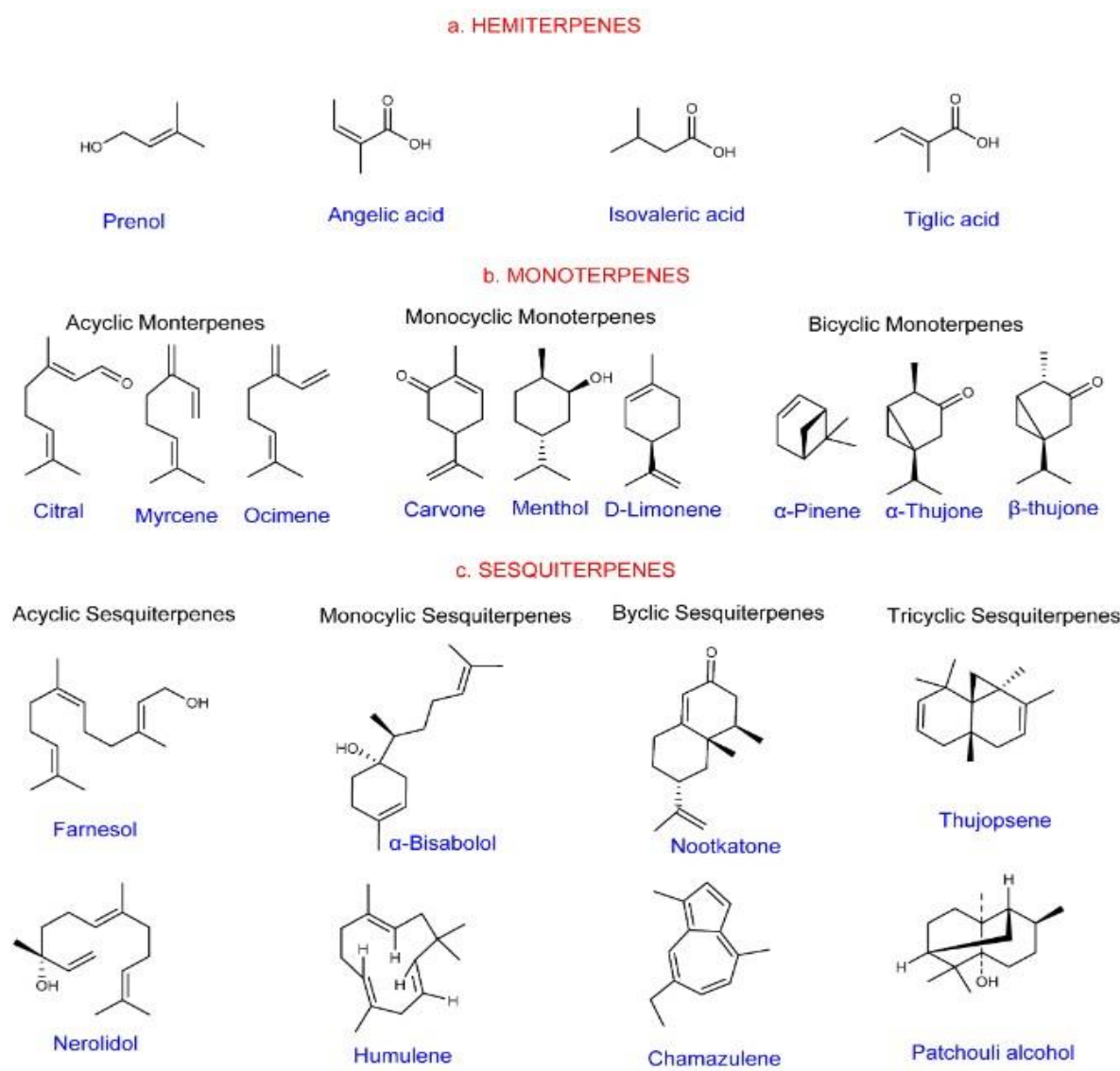


Figure 9 : Formes structurales des terpènes volatiles (les structures ont été dessinées et analysées avec le ChemDraw software, version 20.0.0.41). (a) Hemiterpènes; (b) Monoterpènes; (c) Sesquiterpènes [32].

Les hemiterpènes sont les plus simples, avec une seule unité d'isoprène. Les dérivés contenant de l'oxygène de l'unité d'isoprène forment d'autres hemiterpènes (figure 9a).

Les monoterpènes sont très divers et se trouvent dans les angiospermes monocotylédones et dicotylédones, les champignons, les bactéries et les gymnospermes. Ils ont deux unités isopréniques. Ce sont des composés odorants qui contribuent en partie au parfum de nombreuses fleurs et fruits. Les monoterpènes comprennent des formes acycliques, monocycliques et bicycliques (figure 9b).

Le sesquiterpène (figure 9c) est un composé naturel abondant avec 3-isoprène. Ils partagent une classification en cycles avec les monoterpènes, à l'exception de quelques terpènes tricycliques.

La diversité de ce terpène découle de l'agencement des squelettes à 15 carbones, de l'enchevêtrement des groupes fonctionnels et des substituants sur leur structure de base. Certains membres sont des hydrocarbures (humulène, farnésène), des aldéhydes (farnésal et lépidozénal), des dérivés hydroxylés ou carbonyles oxygénés, et des esters (torilin et ejaponines). Certains sont également des alcools, tels que le δ -élémanol et le β -germacrénol. Ce sont des agents antimicrobiens, antifongiques, antitumoraux et anti-inflammatoires.

Les diterpènes sont des hydrocarbures C₂₀ non volatils dérivés de quatre unités d'isoprène et sont structuralement diversifiés. Ils comprennent des formes linéaires, bicycliques, tétracycliques, pentacycliques ou macrocycliques (figure 10a).

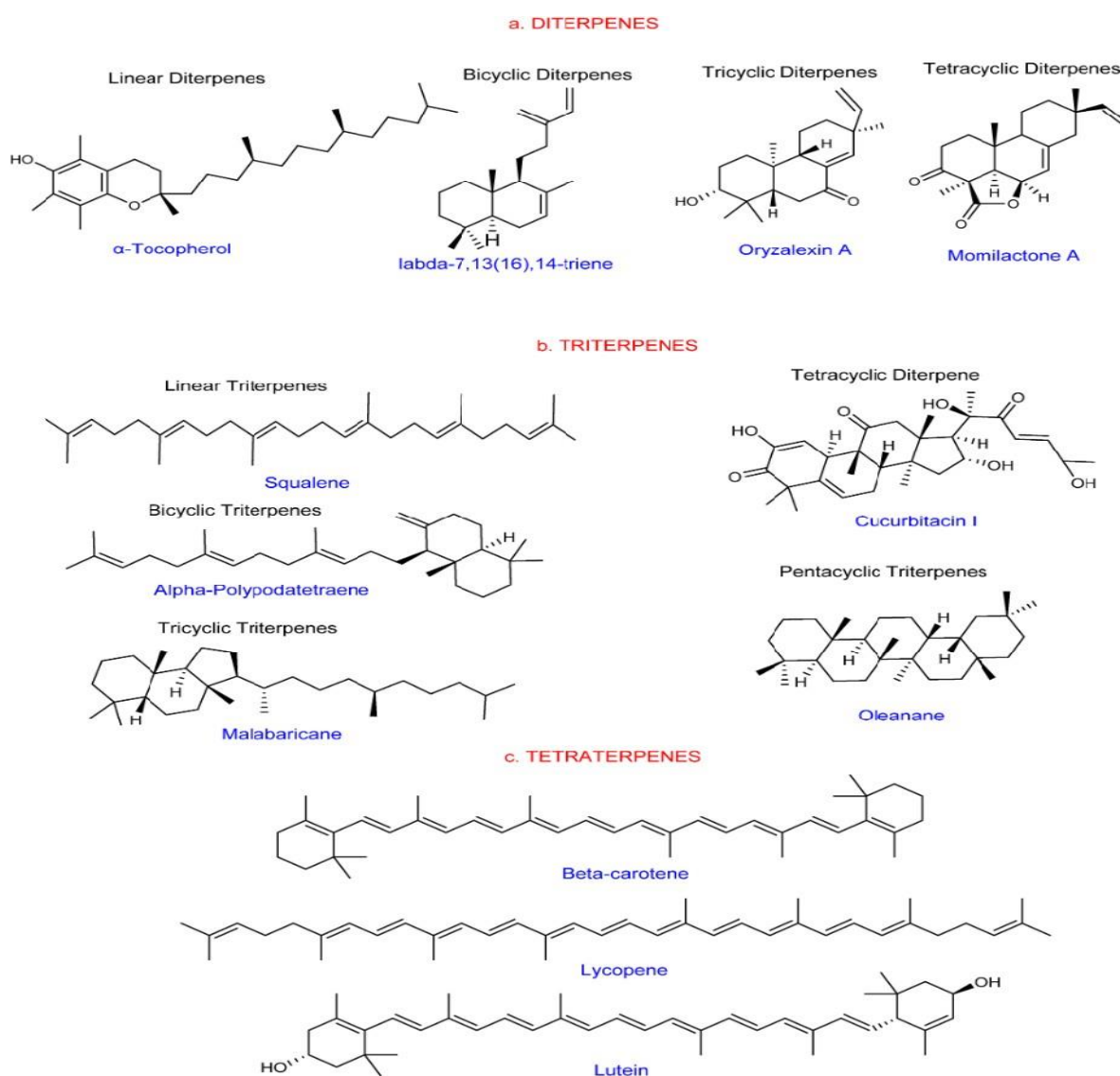


Figure 10 : Formes structurales des terpènes semi-volatils et non volatils (les structures ont été dessinées et analysées avec ChemDraw software, version 20.0.0.41) a. diterpènes b. triterpènes c. tetraterpènes [32].

Les triterpènes (figure 10b) sont des dérivés du précurseur C₃₀, le squalène, avec plus de 20000 membres connus. La plupart sont membres du règne végétal. Les triterpènes cycliques (1 à 5 cycles) sont les membres les plus importants. Il s'agit principalement d'alcools, d'aldéhydes ou d'acides carboxyliques. Un système cyclique de pérhydrophéanthrène cyclopentane définit les stérols et les phytostérols comme des triterpènes.

Les tétraterpènes (caroténoïdes) sont des unités de 8-isoprène constituées de formules moléculaires C₄₀ et C₄₀H₆₄ (figure 10c). Les caroténoïdes sont les tétraterpènes les plus étudiés, avec plus de 750 membres. Leurs rôles biologiques comprennent le piégeage de la lumière, la fonction antioxydant et la protection des plantes contre les radicaux libres. Ils participent également à la synthèse des hormones végétales et forment les composantes structurelles des membranes cellulaires [32].

3.1.3.3.2 Biodisponibilité des terpènes

Afin d'assurer un effet thérapeutique accru des médicaments, la biodisponibilité du terpène devrait être déterminée. On a signalé que, bien que les terpènes volatils naturels du 1,8-cinéole de la capsule non écrasée du plasma aient produit relativement 100 % de biodisponibilité, le limonène et la α -pinène n'étaient détectables que pour quelques sujets [34].

Il a été découvert aussi que les terpènes présentent une faible solubilité dans l'eau et une faible biodisponibilité, et que certains terpènes tels que le mastihadiénique, l'isomastihadiénique, l'acide moronique et l'acide oléanonique sont déjà biodisponibles, juste après 0,5 heure d'ingestion, pour atteindre leur pic entre 2 et 4 heures. Certaines recherches ont découvert que la biodisponibilité des terpènes est significativement corrélée aux matrices des plantes médicinales en raison de leur digestion préalable dans la bouche et l'estomac avant d'accéder à l'intestin grêle, tout en subissant des actions mécaniques et enzymatiques, des conditions de pH, etc. Des études ont également remarqué que les terpènes se caractérisent par un comportement hautement lipophile qui influence leur solubilité dans la phase aqueuse de la lumière intestinale, et donc leur biodisponibilité en fonction de leur incorporation à une phase lipidique, que ce soit pendant la digestion ou lors du traitement des aliments [35].

La biodisponibilité des terpènes a été étudiée sur les humains dans un essai postprandial ouvert et à bras unique. Cet essai a été mené sur dix-sept volontaires masculins en bonne santé (âgés de 20 à 40 ans) suivant un régime faible en phytochimie pendant cinq jours. Ensuite, après le jeûne nocturne, les volontaires consomment de la poudre de mastiha (une résine naturelle riche en terpènes) dispersée dans l'eau. Les échantillons de sang sont prélevés aux points 0 h (avant

l'ingestion) et 0,5, 1, 2, 4, 6 et 24 h (après l'ingestion). La chromatographie liquide à ultra-haute pression à haute résolution MS (UHPLC-HRMS/MS) est appliquée pour l'analyse à haut débit du plasma. La résistance sérique à l'oxydation et les niveaux de LDL oxydé (oxLDL) sont mesurés. L'analyse UHPLC-HRMS/MS montre que les terpènes majeurs sont biodisponibles depuis 0,5 h après l'administration, atteignant un pic entre 2 h et 4 h. La résistance sérique à l'oxydation, exprimée en différence de tLAG (point de temps-0 h), commence à augmenter à partir de 0,5 h. Cette augmentation atteint une signification statistique à 4 h (402,3 65,0 s), culmine à 6 h (524,6 62,9 s), et demeure statistiquement significative jusqu'à 24 h (424,2 48,0 s). Les niveaux d'oxLDL, exprimés en pourcentage de changement à partir de 0 h, sont réduits de façon significative à partir du point de temps-1 h jusqu'au point de temps-6 h [36].

Ce goulot d'étranglement (bottleneck) de biodisponibilité des herbes médicinales en général, y compris les terpènes, s'est cependant amélioré depuis l'arrivée de la technologie phytotome. On a signalé que la biodisponibilité de l'extrait de Ginkgo biloba, qui parmi ces constituant un terpène, la lactone, s'était améliorée de façon significative avec une concentration plasmatique de 2 à 4 fois supérieure à celle d'une méthode d'administration de non-phytotome [34].

3.1.3.3.3 Relation structure activité des terpènes

Les ERO se forment normalement chez les organismes photosynthétiques et respirant de l'oxygène. Les plantes photosynthétiques doivent gérer la quantité excessive d'énergie captée par leurs systèmes photosynthétiques dans les chloroplastes. En tenant compte du niveau cellulaire des processus de respiration, ils ont lieu dans les mitochondries ; par conséquent, les cellules possédant de nombreuses de ces organites sont très vulnérables aux effets délétères du stress oxydatif. Au cours de l'évolution, les organismes ont développé différents mécanismes de protection de leurs cellules contre la quantité excessive de radicaux libres. Ces systèmes sont généralement divisés en deux sous-groupes : les agents antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. Dans des conditions physiologiques, les enzymes tels que SOD ou la CAT gèrent facilement les ROS nocifs. Les agents antioxydants non enzymatiques entrent en jeu pour dissiper les radicaux nocifs lorsque l'organisme est sous l'influence de différentes conditions adverses, par exemple, environnementales. Plusieurs groupes de métabolites végétaux secondaires sont reconnus comme des antioxydants directs (agents antiradicalaires) : les polyphénols (par exemple, les acides phénoliques, les flavonoïdes et les coumarines), les terpénoïdes (mono-, di-, sesquiterpénoïdes et caroténoïdes).

L'activité élevée de RSC des huiles essentielles est souvent attribuée aux phénols simples présents dans les fractions volatiles. Cependant, il a également été constaté que les huiles essentielles riches en composés non phénoliques exercent une activité antioxydante directe. L'activité de RSC des phénols dépend de la présence et de la position des groupes hydroxyle attachés au noyau phényle. Par conséquent, la capacité antioxydante des terpènes doit être expliquée par d'autres facteurs structuraux. Une étude a été réalisée et les auteurs ont conclu que les hydrocarbures monoterpéniques avec un groupe méthylène fortement activé sont de puissants antioxydants dans les essais de peroxydation lipidique, par exemple, le terpinolène, l' α -terpinène, le γ -terpinène et la sabinène.

Les diterpènes, par exemple, le carnosol ou l'acide carnosique, des métabolites secondaires couramment rencontrés dans la famille des Lamiacées, ont également été caractérisés comme de puissants antioxydants. Cette activité peut indéniablement être attribuée à la présence de deux groupes hydroxyle attachés au noyau phényle dans leur structure. Dans le cas des composés avec un groupe hydroxyle, les substances les plus actives sont celles sans groupes retirant des électrons dans leur structure, comme l'ont conclu Wang et al. Les groupes retirant des électrons éliminent la densité électronique du système π conjugué, le rendant ainsi plus électrophile et conduisant par conséquent à une activité antioxydante directe plus faible. Les triterpènes ont été considérés comme des antioxydants plutôt faibles, car seuls quelques composés possèdent des éléments structuraux qui peuvent, par exemple, capter les radicaux libres. Carvalho et al, ont signalé des triterpènes de quinonéméthide, avec une fraction diénone-phénol, caractérisés par une activité notable de capture des radicaux DPPH•. Le radical quinonéméthide (antioxydant résultant), formé lors de la réaction avec le DPPH•, présente une grande stabilité, mettant ainsi fin à la réaction en chaîne des radicaux. Il peut être surprenant de constater que les triterpènes de type ursane sans noyaux phénoliques ni doubles liaisons conjuguées possédaient également une activité de capture des radicaux DPPH•, comme décrit par D'Abrosca et al [37].

Dans le cadre de la tentative de développement d'un modèle de pharmacophore pour les antioxydants à chaîne de monoterpènes, les expériences visaient à identifier les éléments structuraux responsables de l'activité de RSC. La littérature couvre largement le problème des relations structure-activité des polyphénols ; cependant, en ce qui concerne les monoterpènes, ces données sont rares et aucune preuve n'a été apportée quant à la partie de la molécule responsable de l'activité antioxydante directe ou de son amélioration. Vingt composés (17 monoterpènes, 1 sesquiterpène, 1 phénol monoterpénique et 1 phénylpropanoïde) couramment

présents dans les huiles essentielles ont été utilisés dans une étude. Pour chaque échantillon, la même quantité (0,003 mol) du composé a été ajoutée à 2,5 mL d'une solution de DPPH(2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) à 0,1 mM. L'activité de RSC des composés analysés a été déterminée par spectrophotométrie en utilisant le test au DPPH. Tous les composés analysés qui ont été trouvés pour capturer les radicaux libres du DPPH possédaient une double liaison dans leur molécule. Les terpènes avec des doubles liaisons conjuguées capturaient rapidement le radical DPPH. Il a été également constaté que le blocage des liaisons π à l'aide des ions d'argent Ag(I) conduit à une diminution de l'activité antioxydante à chaîne des terpènes. La diminution est plus importante pour les terpénoïdes possédant des doubles liaisons conjuguées (citral, myrcène, α -phellandrène) que pour ceux sans conjugaison de doubles liaisons, par exemple le citronellal. Ces résultats prouvent que les liaisons π conjuguées sont essentielles pour l'activité de RSC des monoterpènes [38].

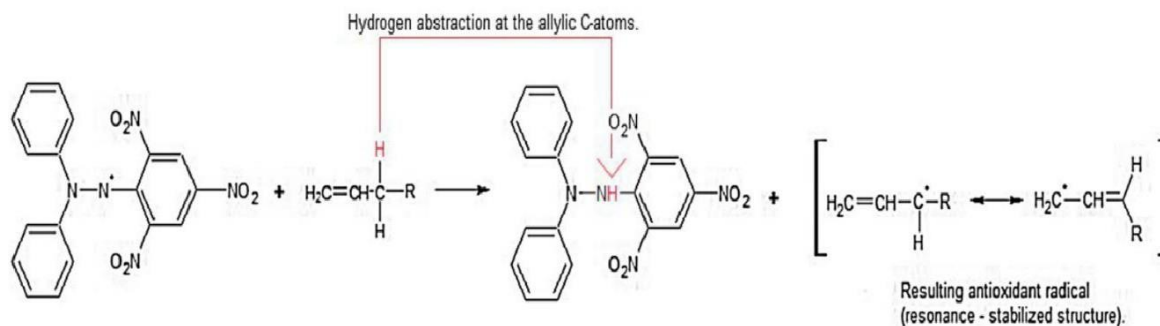


Figure 11 : Le mécanisme de réaction proposé entre DPPH• et terpènes possédant liaisons doubles conjuguées [37].

3.1.3.3.4 Métabolisme et toxicité

Artemisia argyi est couramment utilisée comme remède pour les maladies gynécologiques et respiratoires dans la médecine traditionnelle chinoise. L'huile essentielle est considérée comme le principal ingrédient actif d'*A. argyi*, et c'est un mélange complexe composé de divers monoterpènes, sesquiterpènes et composés aromatiques, parmi lesquels ces 8 phytochimiques (eucalyptol, α -thujone, camphor, borneol, bornyl acetate, eugenol, β -caryophyllène et caryophyllène oxide) sont considérés comme les principaux composants efficaces en raison de leur teneur relativement élevée dans l'huile essentielle et de leur bioactivité. Dans une étude *in vivo*, une méthode rapide, sensible et sélective de chromatographie en phase gazeuse spectrométrie de masse (GC-MS/MS) a été développée et validée pour la quantification de ces huit constituants volatils dans le plasma et les tissus de rats après administration orale de l'huile

essentielle d'*Artemisiae Argyi Folium* en utilisant le naphthalène comme étalon interne. Les données de l'étude ont révélé que les analytes étaient rapidement absorbés et transférés vers les tissus, avec une exposition maximale dans le tractus gastro-intestinal, suivi du foie, du cœur, des reins, des poumons et de la rate, et une élimination rapide après administration orale. Les propriétés de ces composants favorisant l'absorption et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique conduisent à une exposition plus élevée dans le plasma et les principaux organes, mais elles comportent également un risque potentiel d'hépatotoxicité, néphrotoxicité et de neurotoxicité [39].

Les lactones sesquiterpéniques (STLs) et les lactones diterpéniques (DTLs) sont largement répandues chez les plantes en tant que métabolites secondaires. Tous deux dérivent de l'acétyl CoA, appartiennent à la famille des lactones terpéniques et diffèrent seulement par une unité isoprène. Comparées à d'autres lactones terpéniques, les STLs et les DTLs ont un fort potentiel thérapeutique. À l'heure actuelle, en particulier dans le domaine de la thérapie contre le cancer, les médicaments à base de STLs se développent rapidement. Différents schémas de traitement et sujets affectent leur absorption instable et leur métabolisme étendu, ce qui entraîne une variabilité de la pharmacocinétique. La plupart des STLs et des DTLs ont les caractéristiques de la classe BCS II (perméabilité élevée, faible solubilité dans l'eau). Après leur entrée dans le tractus gastro-intestinal, les STLs et les DTLs sont souvent mal absorbées en raison de leur sensibilité au pH et de l'efflux de P-gp. En tant que groupe fonctionnel caractéristique, le rôle principal de l'anneau lactone dans le métabolisme n'est pas évident et il se peut même qu'il ne participe pas à la biotransformation. Pour la plupart des substances thérapeutiques liposolubles et hydrosolubles, le métabolisme des phases I et II est assez important. Les CYP450 peuvent induire une biotransformation significative, en particulier le CYP3A4. Les futurs essais cliniques doivent prêter attention à la corrélation entre l'absorption et le métabolisme, et établir une thérapie de traitement personnalisée basée sur la forme efficace des médicaments [40].

Dans l'organisme humain, certains monoterpènes (voir Fig. 12) présentent des effets toxiques dans divers organes, principalement dans le foie. Par exemple, la cétone monoterpénique R-pulégone (PUL) est un composant monoterpénique majeur de l'huile de pouliot (80 à 90 %), extraite de *Mentha pulegium* (pouliot) et de *Hedeoma pulegoides*, et un composant mineur de certaines autres espèces de menthe, telles que *Mentha piperita* (menthe poivrée). Le thé ou l'huile préparés à partir des feuilles de ces plantes sont utilisés depuis des décennies comme stimulant aromatique, carminatif, remède contre les maux de tête, abortif, pour aromatiser et comme essence parfumée. On a signalé qu'ils étaient toxiques pour l'homme à fortes doses,

causant des lésions au foie, aux reins, aux poumons et au SNC. La toxicité hépatique de la pulégone chez l'homme a été classée comme une nécrose centrolobulaire et a également été observée chez les souris et les rats. Des cas ont été décrits où la consommation orale a entraîné la mort. Actuellement, l'huile de pouliot est utilisée en aromathérapie, comme additif de bain et comme répulsif contre les insectes, mais il est déconseillé de l'ingérer [41].

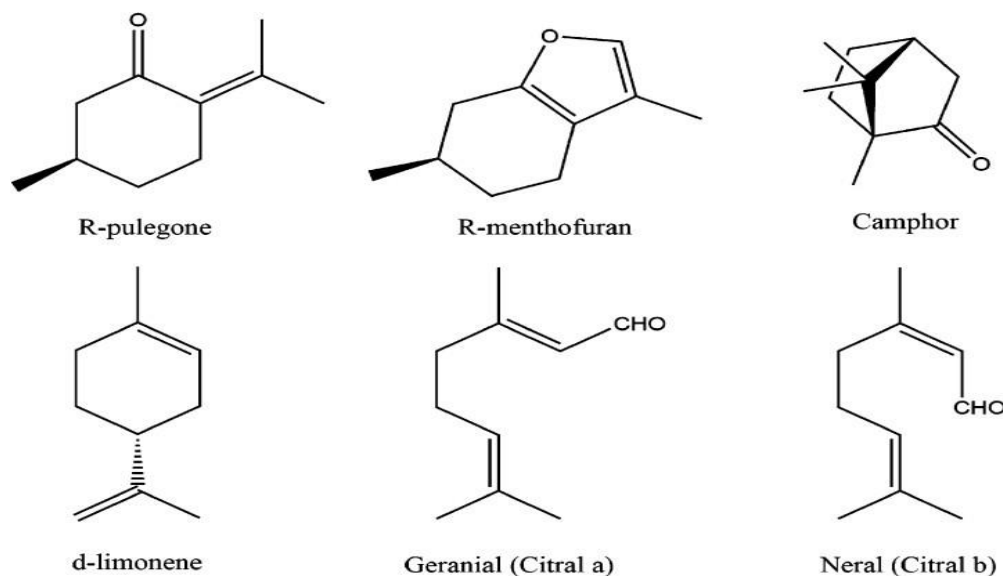


Figure 12 : Monoterpènes présentant une hépatotoxicité prouvée ou potentielle [41].

Et dans un autre article, il a été reporté que le limonène et d'autres ingrédients à saveur d'agrumes riches en terpène, tels que l'huile, l'huile essentielle, l'extrait de fruits entiers et l'extrait de peau, sont généralement reconnus comme sûrs (GRAS). La dose sans effet nocif observé de R-(+)-limonène chez les rongeurs à des doses de 75 à 500 mg/kg et la DL50 de 4,40 à 6,60 g/kg [42].

Plusieurs plantes du genre *Curcuma* de la famille des Zingiberaceae sont largement distribuées dans la région tropicale, en particulier dans les pays d'Asie du Sud-Est et sont couramment utilisées comme suppléments alimentaires et médecine traditionnelle. Mauvaise identification des espèces de *Curcuma*, par exemple *C. comosa* Roxb. Largement cultivé en Thaïlande comme source de la médecine traditionnelle wan chak motluk, couramment utilisé pour le traitement des symptômes de la ménopause (contient des diarylheptanoïdes oestrogéniques), peut conduire à une exposition humaine indésirable à *Curcuma elata*, dont le rhizome contient une forte proportion de sesquiterpènes zederone et de germacrone.

La toxicité hépatique du sesquiterpène zédérone (ZED), un céto-époxyde insaturé avec un noyau furane fusionné, isolé de *Curcuma elata*, a été démontrée chez les souris. Vingt-quatre

heures après une dose unique (50-300 mg/kg), le ZED a entraîné une augmentation du poids du foie et des foyers blancs dispersés à partir de la dose de 100 mg/kg et plus. Sur le plan histopathologique, des foyers de dégénérescence hydropique des hépatocytes entourant la veine centrale ont été observés à la dose de 50 mg/kg. En augmentant la dose de ZED, une nécrose centrolobulaire plus étendue avec inflammation et hémorragie était observable. À une dose de 200 mg/kg, la nécrose des hépatocytes s'étendait vers la zone portale et était accompagnée d'une hémorragie importante. Le germacrone (GER), une structure bicyclique ouverte avec un groupe céto, est une autre lactone sesquiterpénique provenant des espèces de Curcuma qui a également provoqué des modifications de l'expression des CYP. Il a été vérifié que le ZED et le GER étaient convertis par les enzymes microsomaux hépatiques humaines en composés électrophiles réactifs qui pourraient être à l'origine des lésions hépatiques signalées. Le ZED a formé un métabolite di-époxy après incubation, et cinq conjugués dérivés d'époxy ont été détectés par piégeage du GSH. Le GER a formé deux métabolites oxydés et quatre conjugués de GSH. L'expression des CYP a été étudiée plus en détail, et il a été constaté que le ZED et le GER (1-30 μM) induisaient l'expression des ARNm CYP2B6 et CYP3A4, mais pas de l'ARNm CYP1A2 dans les hépatocytes primaires humains. Une étude d'inhibition avec des microsomes hépatiques humains groupés a indiqué que le ZED et le GER inhibaient modérément les activités des CYP2B6 et CYP3A4 in vitro [41].

3.1.3.3.5 Effet préventif des terpènes sur différents types de cancer

3.1.3.3.5.1 Cancer du côlon

Le limonène est un monoterpène cyclique et est la principale composante des huiles d'écorces d'agrumes. Il est démontré que le limonène exerce une efficacité chimiopréventive ou chimiothérapeutique contre divers types de cancer, y compris le cancer du côlon. L'effet anticancéreux du d-limonène a été attribué à l'induction de l'apoptose et à la modulation du métabolisme de la polyamine. Augmentation du rapport Bax/Bcl2 avec régulation ascendante de caspase-3 clivées, caspase-9, PARP, cytochrome C a démontré que le d-limonène présentait une apoptose mitochondriale dépendante dans les cellules cancéreuses du côlon LS174T. [43]. Le limonène s'est également révélé chimiopréventif par un autre mécanisme dans les cellules cancéreuses du côlon. Le D-limonène a supprimé la viabilité cellulaire par l'induction de l'apoptose par la voie intrinsèque et la suppression de la voie PI3K/Akt [44].

Le carvacrol ou cymophénol est un phénol monoterpénoïde que l'on trouve dans un certain nombre de plantes et d'herbes telles que la bergamote sauvage, le thym et l'anémie poivrée,

mais il est plus abondant en origan. L'effet anticancéreux du carvacrol, un isomère du thymol, a été attribué à ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Arigesevan et Sudhandiran (2015) ont signalé que l'effet protecteur du carvacrol sur les rats atteints d'un cancer du côlon associé à la colite était dû à sa capacité d'améliorer les antioxydants endogènes. SOD, la CAT et le GSH et leur contre-action sur la peroxydation et l'inflammation des lipides, quantifiée par les niveaux de peroxydes lipidiques, de myéloperoxydes (myloperoxidase), d'oxyde nitrique, d'oxyde nitrique synthase (iNOS) et IL-1 β [43].

D-carvone, un monoterpène anti-nociceptif que l'on trouve en abondance dans l'huile de graines de carvi et de menthe poivrée, s'est avéré cytotoxique pour le cancer du côlon grâce à sa capacité à moduler le stress oxydatif et le potentiel de détoxification (Vinothkumar et Nalini, 2013a). En plus d'induire l'effondrement du potentiel de membrane mitochondriale ($\Delta\psi_m$) et de moduler les niveaux de marqueurs de stress oxydatif (TBARS, SOD, CAT et GPx), le D-carvone a déclenché l'apoptose caractérisée par une condensation de la chromatine et une fragmentation nucléaire dans les lignées cellulaires de cancer du côlon HT-29 et SW480, de manière dose-dépendante et dépendante du temps. Les auteurs de l'étude précédente ont étendu leur preuve de concept en testant l'effet du D-carvone sur la carcinogenèse du côlon induite par le DMH chez le rat. La supplémentation orale en D-carvone (10 mg/kg de poids corporel) a efficacement inversé la réduction du poids corporel induite par le DMH et a également inhibé la capacité du DMH à induire des lésions pré-néoplasiques dans le côlon. Le D-carvone a réduit le nombre de polypes/ACF et a également inhibé l'apparition de carcinomes [43].

L'oridonine est un ingrédient biologiquement actif isolé de *Rabdosia rubescens*, une herbe chinoise utilisée pour se laver la bouche et la gorge. Récemment, l'oridonine a montré des effets bénéfiques sur de nombreux cancers solides, y compris le cancer colorectal, et cela a été démontré in vivo dans un modèle de colostomie colorectale. De plus, d'autres expériences menées sur un modèle de tumeur colorectale ont montré qu'après un traitement à l'oridonine, les niveaux de l'activateur de protéine-1 (AP-1) diminuent, suivis de l'inhibition de NF-kB et de p38. Ces résultats indiquent que la régulation à la baisse de l'AP-1 est la première réponse au traitement à l'oridonine. L'expression de NF-kB et les voies de signalisation des protéines kinases mitogènes entravent le développement des tumeurs [44].

3.1.3.3.5.2 Cancer du sein

Les régimes alimentaires quotidiens sont responsables de la pathogenèse de nombreux cancers, et les régimes riches en métabolites secondaires d'origine végétale peuvent contribuer à la prévention des cancers. Il a été rapporté que les terpénoïdes possèdent plusieurs activités pharmacologiques, notamment contre le cancer (par exemple, les taxanes de *Taxus brevifolia* et la vincristine et la vinblastine de *Catharanthus roseus*). En particulier, dans le cas du développement du cancer du sein, les terpénoïdes jouent un rôle de chimioprévention en supprimant l'initiation, la promotion et les dommages oxydatifs du cancer.

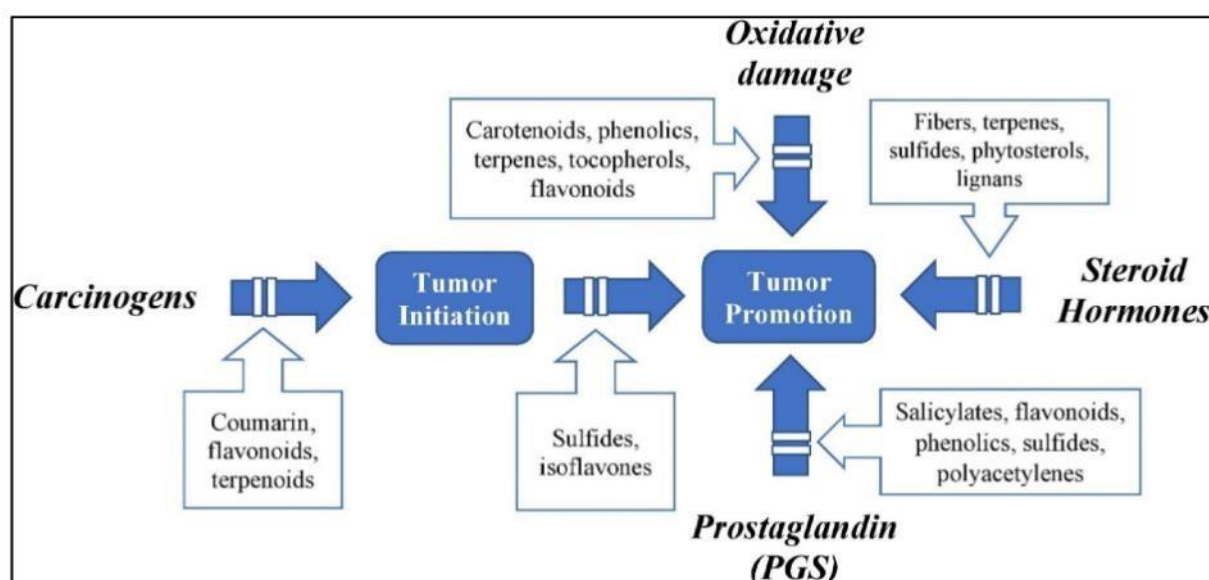


Figure 13 : Les nutraceutiques peuvent modifier et inhiber les voies cellulaires et métaboliques spécifiques associées au développement du CS [45].

Plusieurs études ont montré les effets anticancéreux *in vivo* du D-limonène alimentaire, allant de 7,5 à 10 pour cent, sur des modèles de carcinome mammaire. Le D-limonène a augmenté la période de latence de ces tumeurs, provoqué une régression et inhibé la formation ultérieure de tumeurs. Cela a été démontré à la fois dans de petites tumeurs mammaires régressives spontanément et dans de grandes tumeurs mammaires non régressives chez les rats. Chez les humains, les patients atteints d'un CS à un stade précoce recevant 2 g de limonène par jour ont présenté des changements dans les métabolites présents dans leurs tumeurs après résection chirurgicale. Ces changements étaient corrélés à une diminution des protéines régulant le cycle cellulaire telles que la cycline D1 [44]. Une autre étude réalisée en 2013 a conclu que le limonène agit en supprimant l'expression de la cycline D1 tumorale du sein (Miller et al., 2013). Cela a entraîné un arrêt du cycle cellulaire et une atténuation de la prolifération des cellules cancéreuses chez les femmes atteintes de stades précoces du CS [46].

Le tanshinone IIA, un analogue diterpénoïde dérivé de *Salvia miltiorrhiza* Bunge, est bien étudié pour ses activités anticancéreuses *in vitro* et *in vivo*, comme observé dans la plupart des carcinomes humains, y compris le cancer du sein. Le tanshinone IIA est un faible liant de l'ADN qui endommage la structure de l'ADN et empêche efficacement l'attachement de la RNA polymérase II (RNAPII) à l'ADN et initie la phosphorylation de la RNAPII. Un tel processus constitue la base moléculaire de la propriété anticancéreuse du tanshinone IIA [43].

La khayandirobilide est un composé de type limonoïde andirobine, caractérisé par un noyau furan modifié présent dans sa structure. Il a d'abord été isolé et purifié de l'écorce de la tige de *K. senegalensis*. La Khayandirobilide A inhibe l'activation de NF- κ B et de l'activateur de protéine-1 (AP-1). Plusieurs rapports suggèrent que la surexpression de l'activité de NF- κ B est associée à la progression du carcinome mammaire.

Withaferin A (WFA) a été isolé des racines médicinales indiennes traditionnelles de *Withania somnifera* et a été étudié en profondeur pour ses effets anti-inflammatoires et cardioprotecteurs. Il s'est avéré efficace pour améliorer une grande variété de cancers, y compris le cancer du sein. La structure chimique de la WFA contient des fractions carbonyliques α,β -insaturées. Par conséquent, il pourrait fonctionner comme un accepteur de Michael et un modificateur de thiol ; en particulier, WFA pourrait avoir un rôle intéressant dans la modification des résidus de thiol de Keap1-cystéine. Cette modification pourrait aider Nrf2 à se dissocier de Keap1, lui permettant ainsi d'être activé. Dans une étude *in vitro*, une forte induction de Nrf2 par WFA a été récemment signalée dans le traitement des cellules du CS humain [45].

3.1.3.3.5.3 Cancer de la peau

Le cancer de la peau, y compris le mélanome malin (MM) et le cancer de la peau non mélanome (NMSC), représente la malignité la plus courante chez les Caucasiens. L'incidence de MM et de NMSC est à la hausse, avec une augmentation annuelle de MM de 0,6 % chez les adultes de plus de 50 ans. Le nombre estimatif de nouveaux cas de mélanome de la peau en 2016 est de 76 380, ce qui représente 4,5 % de tous les nouveaux cas de cancer. Des écarts dans les taux d'incidence déclarés existent et sont attribués à des facteurs de risque variables selon les populations, ainsi qu'à des écarts dans les systèmes nationaux d'enregistrement. De plus, l'incidence du mélanome peut être encore plus élevée que ce qui est indiqué, car les Registres nationaux du cancer ont signalé une sous-estimation de son incidence dans certains pays [47].

Des études épidémiologiques ont montré que la consommation de phytochimiques alimentaires prévient les effets néfastes induits par les rayons UV. Le linalol, un monoterpène, est un

composant majeur des huiles essentielles d'espèces végétales aromatiques, utilisé dans les systèmes médicaux traditionnels comme hypno-sédatif. Les huiles essentielles contenant du linalol possèdent des propriétés antioxydantes, anxiolytiques, antiprolifératives, antitumorales, antivirales et antibactériennes. Dans une étude *in vivo*, le traitement topique ou intrapéritonéal au linalol a prévenu l'hyperplasie induite par les UVB, la formation d'œdème, la peroxydation lipidique et l'épuisement des antioxydants dans la peau de souris. De plus, le traitement au linalol a empêché la surexpression de COX-2 et ODC induite par les UVB dans la peau de souris. Dans l'étude chronique, des souris ont été exposées aux UVB trois fois par semaine pendant 30 semaines. L'exposition chronique aux UVB a induit une incidence tumorale et une expression de marqueurs de prolifération tels que NF- κ B, TNF- α , IL-6, COX-2, VEGF, TGF- β 1, Bcl-2 et p53 muté dans la peau de souris. Le traitement au linalol avant chaque exposition aux UVB a significativement prévenu l'expression de ces marqueurs de prolifération et a par conséquent réduit l'incidence tumorale dans la peau des souris. Par conséquent, le linalol peut être considéré comme un agent photochimio-préventif contre la carcinogenèse cutanée induite par les rayons UVB [48].

Le régime méditerranéen est depuis longtemps reconnu pour sa capacité à prévenir plusieurs maladies différentes. Les effets bénéfiques de ce profil alimentaire ont été reconnus dans de nombreuses études et associés à une réduction des risques de maladies chroniques et de certains types de cancer. Un exemple de composés d'origine végétale actuellement étudié pour leurs bienfaits sur la santé sont les herbes méditerranéennes telles que le romarin, le basilic, la sauge, la marjolaine et l'origan. Elles représentent une source riche d'une classe spécifique de molécules connues sous le nom de diterpènes. Le carnosol et l'acide carnosique sont les deux principaux diterpènes alimentaires présents dans les extraits de plantes où ils se trouvent en quantités considérables. Les effets bénéfiques possibles de ces deux composés contre l'inflammation et la prévention du cancer ont été décrits *in vitro* et *in vivo* [49]. *In vivo* L'application topique de carnosol (3 ou 10 μ mol) avant l'administration de 12-O-tétradécanoyl phorbol-13-acétate (TPA) deux fois par semaine pendant 20 semaines a inhibé de façon significative la multiplicité des papillomes dans la peau de souris provoquée par le DMBA. Cet effet préventif du carnosol dans la peau de souris était attribuable à son effet inhibiteur sur l'activation induite par la TPA de l'enzyme ornithine décarboxylase, qui est une caractéristique de la promotion tumorale [50].

Le zérumbone (ZB) est un sesquiterpène qui se trouve naturellement dans la plante médicinale *Zingiber zerumbet* Smith et dans son rhizome, le gingembre. Le ZB élimine les lésions induites

par l'oxydation dans différentes lignées cellulaires grâce à ses effets antioxydants. L'un des rôles antioxydants du ZB est principalement dû à la présence d'une fraction carbonyle α,β -insaturée dans sa structure, servant d'électrophile. Le groupe carbonyle α,β -insaturé du ZB forme une liaison covalente avec Keap1 pour activer Nrf2. Dans une étude, le ZB a prévenu le photo-vieillessement induit par les UV et la carcinogenèse cutanée en augmentant la translocation nucléaire de Nrf2 et en améliorant l'activité de luciférase ARE (antioxydant responsive element), la voie de signalisation Nrf2/ARE étant accompagnée d'une induction des gènes HO-1 et sous-unité catalytique de la γ -glutamate cystéine ligase (γ -GCLC). La protection des kératinocytes et des fibroblastes de la peau nécessite l'action de la signalisation Nrf2 contre l'insulte oxydative induite par les UVA. Nrf2 protège les cellules des lésions oxydatives grâce à ses gènes cibles, tels que HO-1, et supprime la transformation maligne des cellules. L'activation transcriptionnelle de Nrf2 induite par le ZB a été médiée par une expression régulée à la hausse des voies de signalisation p38 MAPK, PI3K/protéine kinase B (AKT) et PK [45].

Le terpène thymoquinone 5 (TQ) a été largement étudié pour son activité de protection chimique et de chimiothérapie. Il a été prouvé que la thymoquinone est anticancéreuse contre plusieurs cancers tels que le cancer de la peau. La thymoquinone est un constituant actif des huiles volatiles d'une plante herbacée annuelle appelée *Nigella sativa* (cumin noir) (Majdalawieh et al. 2017). Les voies affectées par la thymoquinone pour exercer ses propriétés antitumorales sont les voies de signalisation p53, PPAR γ , MAPK, NF- κ B, PI3K/AKT et STAT3. Il a été prouvé que la thymoquinone est anticancéreuse contre plusieurs cancers tels que le cancer de la peau [46].

3.2 Phytoconstitués utilisés dans le traitement du cancer

3.2.1 Curcumine

Il existe plusieurs stratégies communes pour cibler des cellules cancéreuses spécifiques afin d'inhiber le développement tumoral, la progression et les métastases sans causer d'effets secondaires graves. En plus des agents anticancéreux synthétisés chimiquement, plusieurs composés anticancéreux avec différents modes d'action ont été extraits de sources végétales, telles que *Taxus brevifolia*, *Catharanthus roseus*, *Betula alba*, *Cephalotaxus species*, *Erythroxylum previllei*, *Curcuma longa*, et bien d'autres. Parmi eux, la curcumine est la composante la plus importante des rhizomes de *Curcuma longa* L. (curcuma) et a été extraite du curcuma sous forme cristalline pure pour la première fois en 1870. La curcumine et ses dérivés ont reçu une attention immense au cours des deux dernières décennies en raison de leurs

propriétés biofonctionnelles telles que les activités antitumorales, antioxydantes et anti-inflammatoires. Ces propriétés sont attribuées aux éléments clés de la structure de la curcumine. Par conséquent, de nombreux travaux scientifiques ont mis en lumière la relation structure-activité (SAR) de la curcumine dans le but d'améliorer ses propriétés physico-chimiques et biologiques. Les principaux mécanismes d'action par lesquels la curcumine présente son activité anticancéreuse unique comprennent induire l'apoptose et inhiber la prolifération et l'invasion des tumeurs en supprimant une variété de voies de signalisation cellulaire [51].

3.2.1.1 Structure chimique et propriétés de la curcumine

La curcumine, ou diferuloylméthane, est une substance cristalline jaune isolée du curcuma (*Curcuma longa*). Il est connu pour présenter des activités pléiotropiques qui comprennent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antivirales, antifongiques, antibactériennes, anticancéreuses, antidiabétiques et neuroprotectrices. Deux autres curcuminoïdes sont desméthoxycurcumine et bis-desméthoxycurcumine, les curcuminoïdes sont des phénols naturels qui sont responsables de la couleur jaune du curcuma [52].

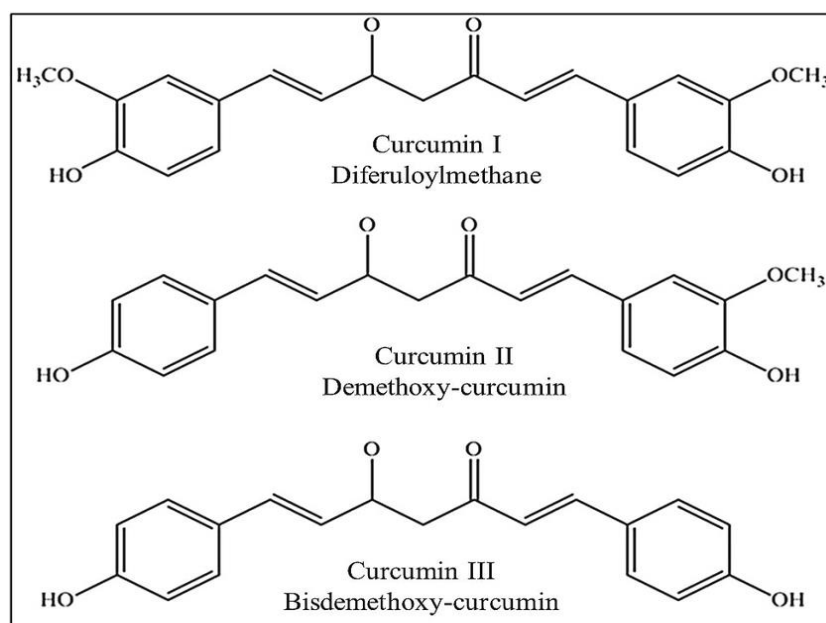


Figure 14 : Curcumine et ses dérivés naturels [53].

La curcumine peut exister sous au moins deux formes tautomériques, keto et enol. L'énol est plus stable énergétiquement en phase solide et en solution.

La curcumine comprend plusieurs groupes fonctionnels. Les cycles aromatiques, qui sont des polyphénols, sont reliés par deux groupes carbonyles α,β -insaturés. Les dicétones forment

des enols stables ou, parce qu'ils sont facilement déprotonnés, forment des enolates, alors que le carbonyle α,β -insaturé est un bon accepteur de Michael et subit une addition nucléophile. La structure a été identifiée pour la première fois en 1910 par J. Miłobędzka, Stanisław Kostanecki et Wiktor Lampe [52].

Les curcuminoïdes d'origine naturelle sont un mélange de curcumine (77 %), déméthoxycurcumine DMC (17 %) et bisméthoxycurcumine BDMC (3 %). L'effet thérapeutique de la curcumine résulte de sa structure chimique et de ses propriétés physicochimiques uniques. Curcumine (IUPAC : 1E, 6E) 1,7-Bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione) contient deux résidus d'acide férulique reliés par un pont au méthylène. Les caractéristiques structurales les plus importantes liées à l'activité biologique de la curcumine sont : le groupe de l'omethoxyphénol et du méthylène responsable de la curcumine antioxydants. La formation de liaisons hydrogène et l'hydrophobie de la curcumine résultant de la présence de structures aromatiques et tautomériques ainsi que de la flexibilité des groupes de liaison sont responsables de leurs interactions non ovales.

Les interactions covalentes avec les thiols de protéines sont activées par des liaisons a-insaturées et b-dicétone [54].

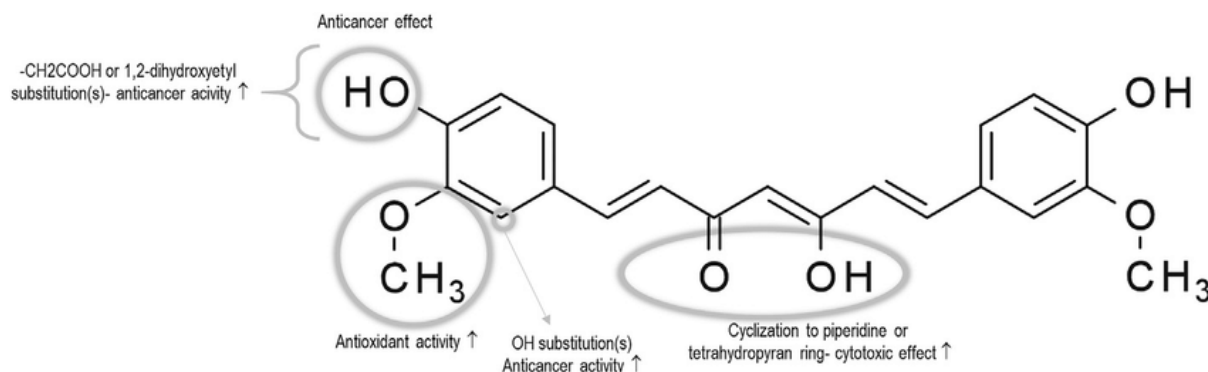


Figure 15 : Analyse de la structure chimique de la curcumine responsable de ses propriétés biologiques [54].

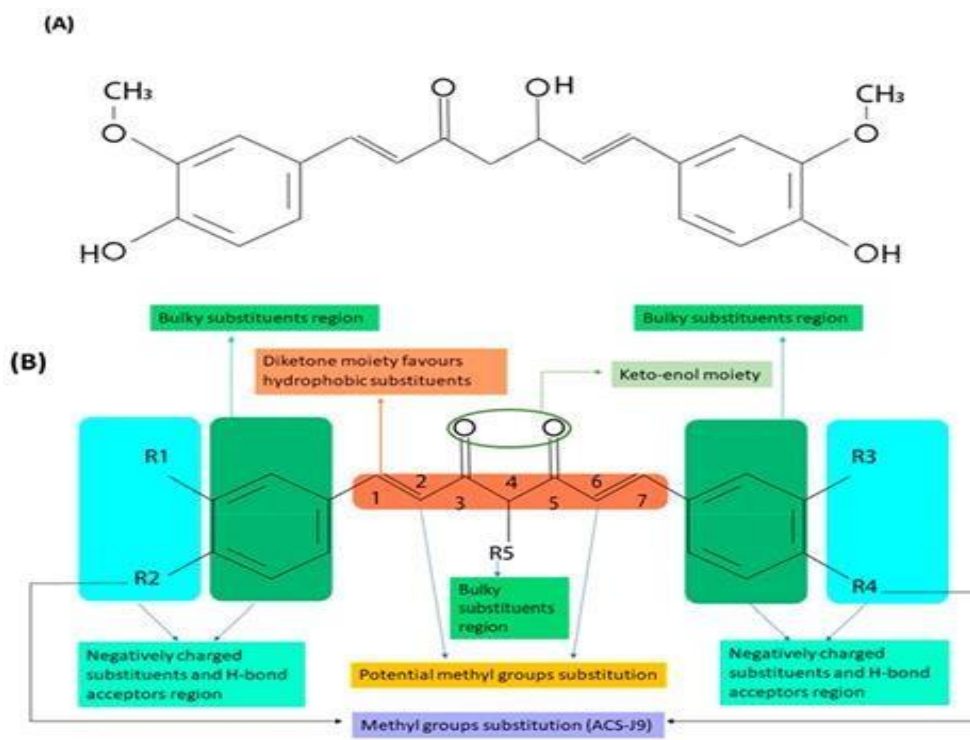


Figure 16 : (A) Structure chimique de la curcumine. (B) Principales pharmacophores et positions de substitution potentielles [51].

3.2.1.2 Extraction de curcumine du curcuma et détection

Curcuma longa L (curcuma) est cultivé dans les régions tropicales et subtropicales. Le plus grand producteur mondial de curcuma est l'Inde, où il a été utilisé comme remède pour plusieurs maladies depuis des âges. Selon son origine et les conditions du sol où il est cultivé, le curcuma contient de 2 à 9 % de curcuminoïdes. Le mot « curcuminoïde » désigne un groupe de composés comme la curcumine, la DMC et le bis-DMC et la curcumine cyclique. La curcumine en est la principale composante, et la curcumine cyclique, la composante mineure [55].

Bien que l'extraction et la séparation de la curcumine de la poudre de curcuma ait été signalée en 1815, des méthodes d'extraction plus améliorées et avancées sont encore signalées, même après deux siècles. L'extraction par solvant suivie d'une chromatographie en colonne a été la méthode la plus couramment utilisée pour séparer le curcuma du curcuma, et plusieurs solvants organiques polaires et non polaires ont été utilisés, y compris l'hexane, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le méthanol, etc. Parmi les solvants organiques utilisés, l'éthanol s'est avéré être le solvant préféré pour l'extraction de la curcumine [55].

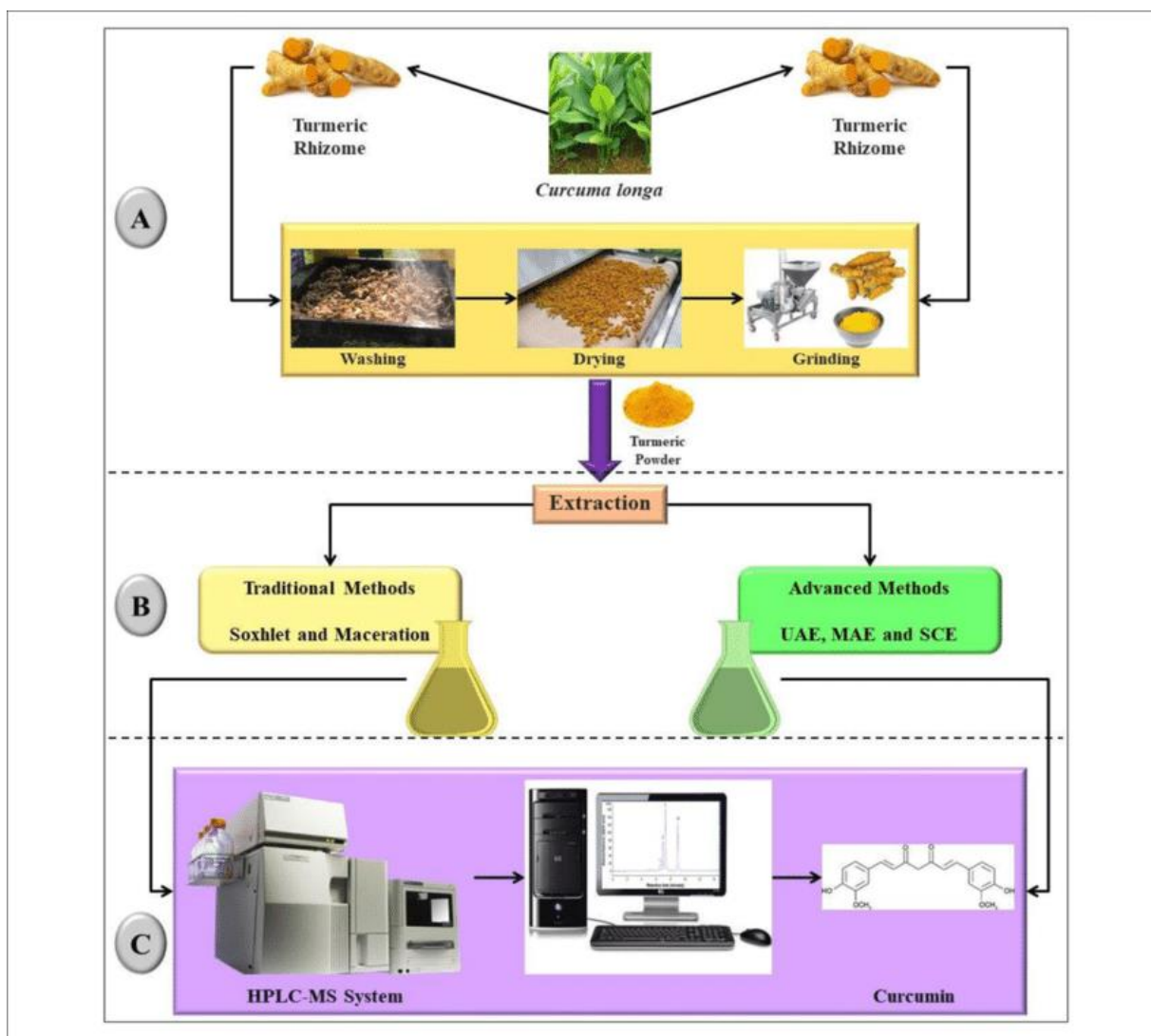


Figure 17 : Présentation schématique de l'extraction et de l'isolement de la curcumine avec différentes techniques d'extraction [56].

3.2.1.3 Relation structure activité

Le groupe o-méthoxyphénol et l'hydrogène méthylénique sont responsables de l'activité antioxydante de la curcumine [57]. Étant donné qu'une des exigences nécessaires d'un antioxydant est de convertir efficacement les espèces réactives de l'oxygène (ERO) responsables de l'induction du stress oxydatif en espèces moins réactives, l'activité de capture des ERO de la curcumine a été attribuée soit au transfert d'atomes d'hydrogène (TAH) soit au transfert séquentiel d'électrons et de protons (TSEP) à partir des groupes OH phénoliques. Les radicaux phénoxy résultants, produits lors de cette réaction, peuvent acquérir une stabilisation en raison de la conjugaison étendue. Une étude visant à évaluer si les groupes OH phénoliques étaient effectivement responsables de l'activité antioxydante a révélé que les dérivés de la curcumine qui n'avaient pas de groupes OH phénoliques ne présentaient pas d'activité

antioxydante, ce qui indique que le groupe OH phénolique est essentiel pour l'activité antioxydante globale de la curcumine [58]. Il est important de noter que la capacité des curcuminoïdes à agir comme antioxydants ou pro-oxydants en présence de métaux tels que Cu (II), Fe (II) ou Pb (II) est liée à leur pouvoir chélatant. Outre les métaux, la chélation des métaux de transition par la curcumine se produit principalement par le groupe dikéto. Structurellement, les trois curcuminoïdes possèdent des motifs de diones similaires, ce qui signifie que leurs effets sur la toxicité induite par les métaux devraient être théoriquement similaires. Cependant, la présence du groupe o-méthoxy pourrait influencer la densité électronique sur le groupe dikéto. Par conséquent, la propriété antioxydante des trois curcuminoïdes est également influencée par la présence du groupe méthoxy. Plusieurs effets stériques et positionnels des groupes fonctionnels et des liaisons influencent également le comportement du composé [59].

Plusieurs études ont confirmé que les curcuminoïdes présentent de fortes capacités anti-inflammatoires et antitumorales en raison d'un faible niveau d'hydrogénation, d'un niveau élevé de méthylation et d'une insaturation du motif dikéto [58]. Bien que la curcumine, la DMC et la BDMC diffèrent dans leur structure chimique uniquement en ce qui concerne la substitution méthoxy, elles présentent des activités antitumorales et anti-inflammatoires significativement différentes, par conséquent les substitutions O-méthoxy sont impliquées dans cette activité. Le motif dikéto α,β -insaturé des curcuminoïdes est un accepteur de la réaction de Michael, qui appartient à la principale classe d'inducteurs des enzymes de phase II. Cette propriété pourrait être responsable de l'induction de l'enzyme HO-1 et de la suppression de NF-kB dans les cellules par les curcuminoïdes [59].

3.2.1.4 Biodisponibilité

Les études réalisées jusqu'à présent sur la pharmacocinétique de la curcumine ont révélé une mauvaise absorption et un métabolisme rapide de la curcumine, ce qui réduit considérablement sa biodisponibilité. Il est à noter que la curcumine est un médicament peu soluble dans l'eau (environ 11 ng/mL) et susceptible de se dégrader, en particulier dans des conditions alcalines. En présence d'un pH supérieur à 7, la curcumine se dégrade en trans-6-(40-hydroxy-30-méthoxyphényl)-2,4-dioxo-5-hexanal, en acide férulique, en féruloylméthane et en vanilline en moins de 30 minutes. Dans des conditions acides, la dégradation de la curcumine est beaucoup plus lente, avec moins de 20 % de la curcumine totale décomposée en 1 heure. Lorsque la curcumine est ingérée par voie orale, la majeure partie est excrétée par les selles et

seule une petite partie est absorbée par l'intestin. La curcumine absorbée subit un métabolisme rapide dans le foie et le plasma [60].

Au fil des années, plusieurs stratégies ont été développées afin d'améliorer le profil pharmacocinétique de la curcumine et son absorption cellulaire. Celles-ci comprennent des dérivés structuraux de la curcumine, la préparation d'analogues et de nouveaux systèmes de distribution de médicaments qui pourraient améliorer sa solubilité et prolonger sa durée de résidence dans le plasma (comme les nanoparticules, les liposomes, les phytosomes, les micelles, les formulations de curcumine/ β -cyclodextrine et les formulations de dispersions solides, les formulations de conjugués de curcumine).

L'efficacité de ces nouveaux systèmes de distribution de médicaments en milieu clinique a été évalué. Une étude a examiné les concentrations intratumorales et la tolérance clinique des curcuminoïdes micellaires. Les résultats ont révélé qu'une administration orale de cette formulation génère des concentrations quantifiables de curcuminoïdes totaux dans les glioblastomes avec probablement des effets sur le métabolisme énergétique intratumoral. Une autre étude portant sur 11 patients volontaires atteints d'ostéosarcome visait à évaluer quantitativement les niveaux de curcumine dans le sang après l'ingestion de nanoparticules lipidiques solides, l'étude a mis en évidence une amélioration de la biodisponibilité de ce polyphénol par rapport aux résultats obtenus chez les sujets ayant reçu un extrait non formulé de curcuminoïdes [61].

3.2.1.5 Métabolisme et Toxicité

Des preuves suggèrent que le groupe méthylène actif et le fragment β -dicétone dans la structure de la curcumine contribuent à son instabilité dans des conditions physiologiques et induisent sa dégradation et son métabolisme rapide [62]. La curcumine subit une biotransformation extensive de phase I et II (figure 18). Le foie est indiqué comme le principal site de métabolisme de la curcumine, ainsi que l'intestin et le microbiote intestinale. Les doubles liaisons de la curcumine sont ensuite réduites dans les entérocytes et les hépatocytes par une réductase en dihydrocurcumine, tétrahydrocurcumine, hexahydrocurcumine et octahydrocurcumine.

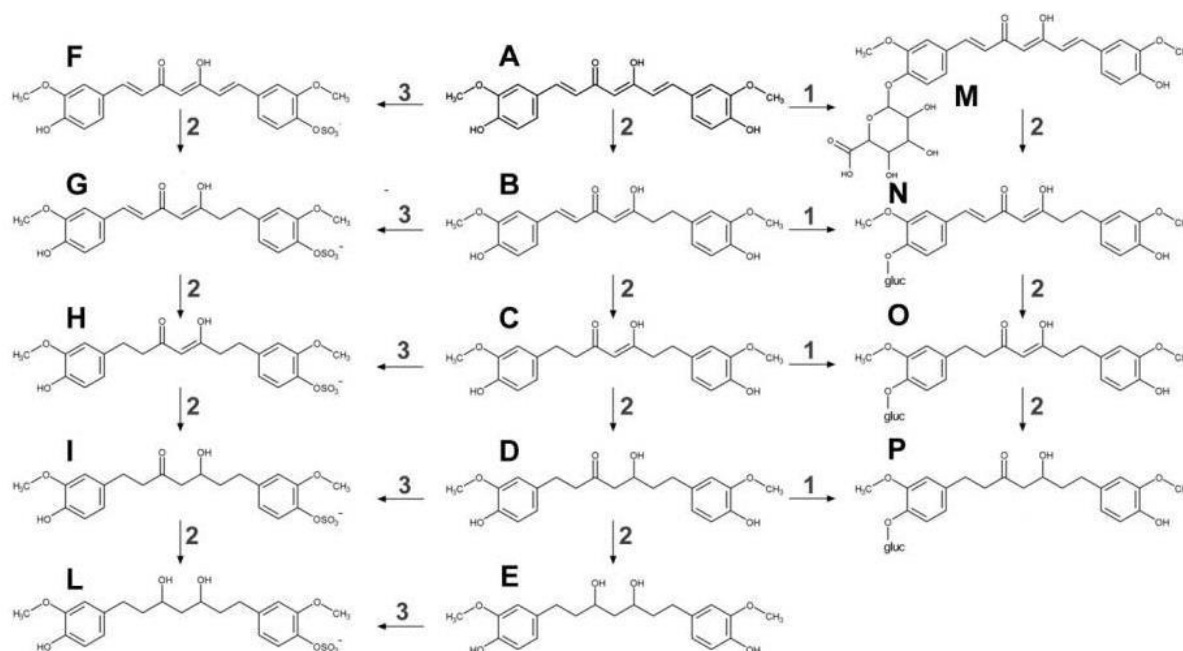


Figure 18 : Le métabolisme de phase I et II de la curcumine dans un organisme vivant [63].

De plus, le métabolisme biliaire secondaire donne de l'acide dihydroferulique et de l'acide férulique. Le métabolisme de phase II est assez actif dans le cytosol intestinal et hépatique, à la fois sur la curcumine et ses métabolites de phase I, notamment par conjugaison avec l'acide glucuronique et le sulfate au niveau du site phénolique. La curcumine est sulfatée par les SULTs dans le cytosol, principalement SULT1A1 et SULT1A3, tandis que les UGTs catalysent la glucuronidation de la curcumine dans les microsomes intestinaux et hépatiques. La dihydrocurcumine, la tétrahydrocurcumine et l'hexahydrocurcumine existent sous forme libre ou sous forme de glucuronides. La curcumine subit également un métabolisme alternatif par le microbiote intestinale, telle que *Escherichia coli* et *Blautia sp.* Il a été découvert qu'*Escherichia coli* était actif grâce à une réductase dépendante du NADPH dans une voie de réduction en deux étapes de la curcumine à la dihydrocurcumine, puis à la tétrahydrocurcumine. *Blautia sp.* produit une déméthylation de la curcumine en deux dérivés : la déméthylcurcumine et la bis-

déméthylcurcumine. Fait intéressant, plusieurs études rapportent que la polypharmacologie de la curcumine peut être attribuée à ses métabolites, reconnus comme des antioxydants, anti-inflammatoires, antitumoraux, cardioprotecteurs et antidiabétiques [63].

La Curcumine bénéficie d'un long historique de sécurité. Selon les rapports du JECFA (Comité mixte des Nations Unies et de l'OMS sur les additifs alimentaires) et de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments), la valeur de l'apport journalier acceptable (AJA) de la curcumine est de 0 à 3 mg/kg de poids corporel. Plusieurs essais sur des sujets en bonne santé ont confirmé l'innocuité et l'efficacité de la curcumine [64]. Cependant, en ce qui concerne sa toxicité. La curcumine peut inhiber la capacité des agents chimiothérapeutiques à induire la production d'ERO et bloquer la voie de la protéine kinase c-Jun NH₂-terminale. En fait, la curcumine peut exercer des effets pro-oxydants, similaires à de nombreux autres antioxydants. La curcumine inhibe significativement la régression des xénogreffes de CS humain induite par le cyclophosphamide chez la souris. Dans les cultures de cellules de CS humain MCF-7, MDA-MB-231 et BT-474, la curcumine peut inhiber la capacité de la camptothécine, de la mécloretamine et de la doxorubicine à induire l'apoptose de $\leq 70\%$. La curcumine peut également agir en tant que chélateur du fer pour inhiber l'activité de l'hydroxylase prolyl du facteur de transcription hypoxie-inductible α [65].

Au regard de sa toxicité en milieu clinique, certaines études ont rapporté des effets indésirables associés à ce polyphénol. Une étude a montré que des doses élevées de curcumine (500 à 12 000 mg) ont provoqué chez certains volontaires des symptômes tels que la diarrhée, les maux de tête, les éruptions cutanées et les selles jaunes. Dans une autre étude, des doses de curcumine allant de 0,45 à 3,6 g/jour ont été associées à des nausées et des diarrhées, ainsi qu'à une augmentation des taux de phosphatase alcaline et de lactate déshydrogénase dans le sérum. Des doses élevées de curcumine (supérieures à 8 g/jour) étaient inacceptables pour certains patients en raison du volume des comprimés. Des douleurs abdominales sévères ont été rapportées chez des patients atteints de cancer du pancréas avancé recevant 8 g/jour de curcumine. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer la toxicité à long terme de la curcumine avant son utilisation chez l'homme [66].

3.2.1.6 Effet sur le cancer du pancréas

Le cancer du pancréas (PC) est l'un des cancers les plus mortels au monde. La résection chirurgicale demeure le seul traitement thérapeutique curatif pour cette maladie, bien que seule une minorité de patients puisse être réséquée en raison d'un diagnostic tardif. La chimiothérapie

systemique à base de gemcitabine a été utilisée comme traitement standard pour les patients ayant un PC avancée, bien que ce traitement soit associé à de nombreux effets secondaires et à une faible survie globale. Afin d'améliorer la survie globale des patients atteints du PC, de nombreuses études ont combiné l'utilisation de la gemcitabine avec différents agents, même si les résultats n'ont pas été encourageants. Pour ces raisons, de nouvelles thérapies alternatives impliquant des composés naturels avec une toxicité minimale, comme la curcumine, ont été envisagées pour le traitement du PC [67].

Plusieurs études précliniques ont montré que la curcumine a des effets antitumoraux en modulant de multiples voies de signalisation cellulaire dans différents types de cancers, y compris : colorectal, pancréatique, sein, poumon, hépatique, ovarien, tête, cou et prostate. En ce qui concerne le PC, des études in vitro sur les effets de la curcumine ont été réalisées sur différentes lignées de cellules PC, y compris MiaPaCa-2, MPanc-96, BxPC-3, Panc-1, AsPC-1 et L3.6pL. Les résultats de ces études ont montré que les effets antiprolifératifs de la curcumine sont principalement dus à l'inhibition du stress oxydatif et de l'angiogenèse et à l'induction de l'apoptose. Le premier rapport sur l'effet antitumoral de la curcumine sur le PC a été décrit par Li et al, les auteurs ont démontré que la curcumine régulait le facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées (NF- κ B) et des molécules de contrôle de la croissance induites par la NF- κ B dans les cellules pancréatiques humaines d'une manière dépendante du temps et de la dose. Ces effets s'accompagnaient d'une inhibition marquée de la croissance et d'une apoptose [67].

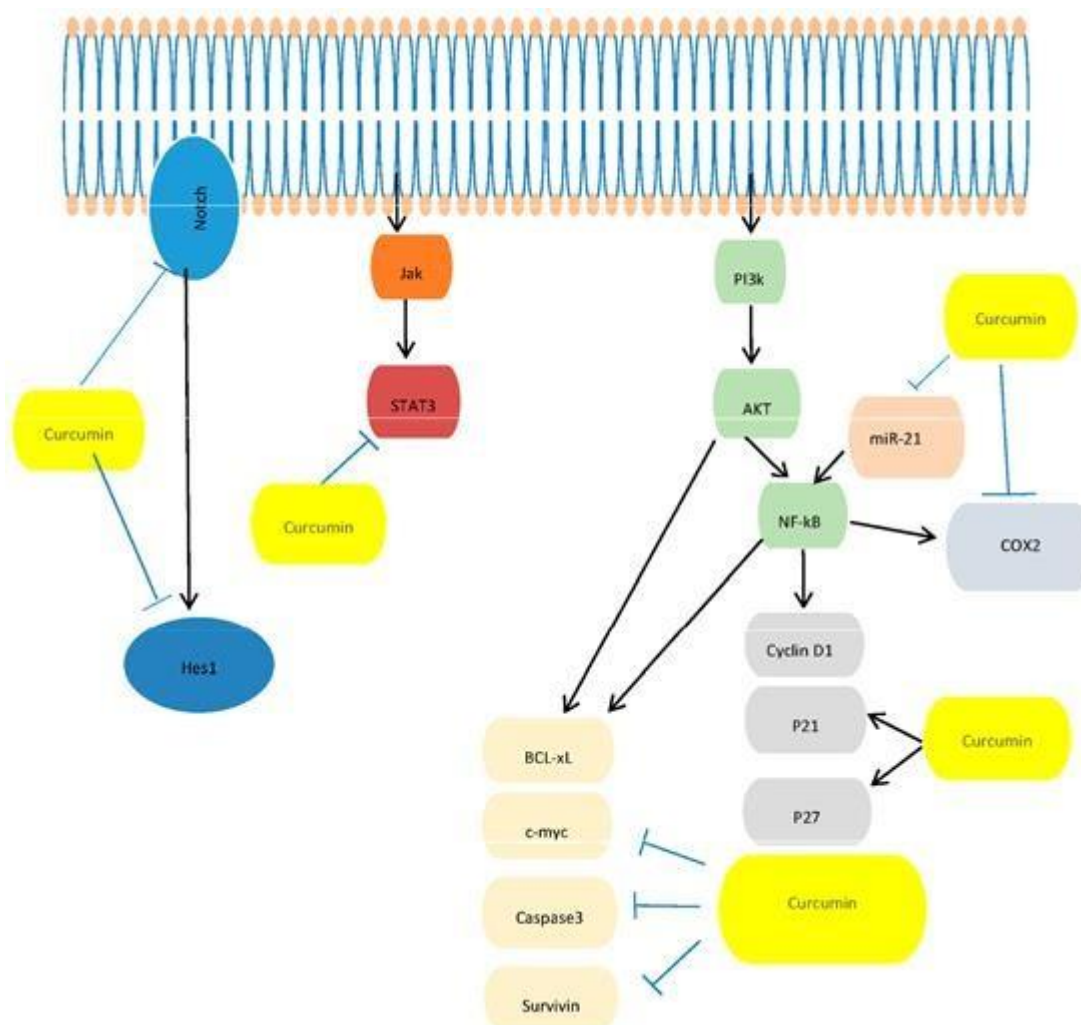
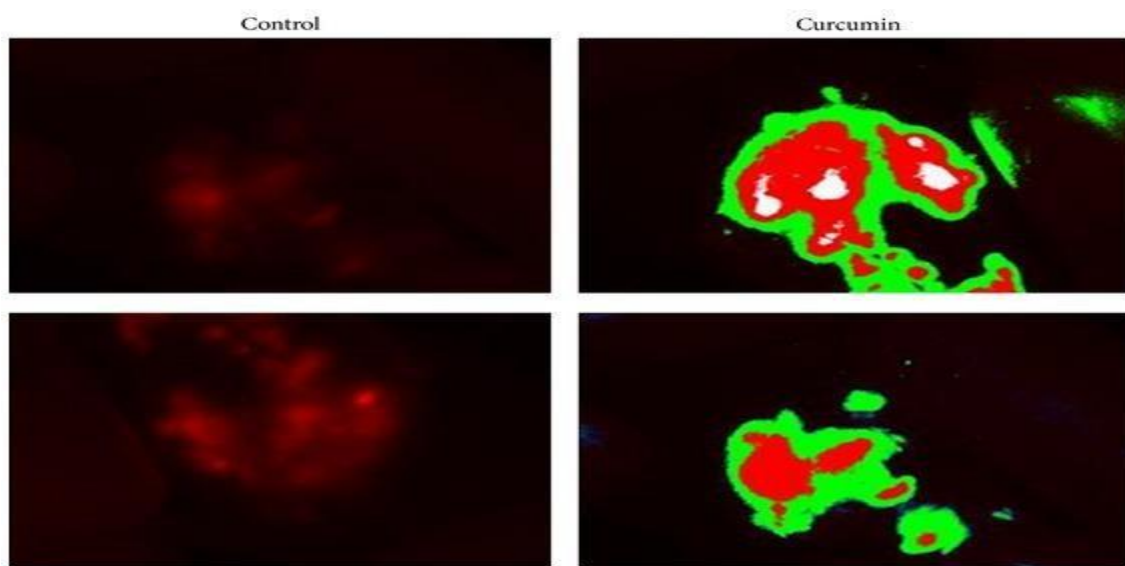


Figure 19 : Une schématisation des cibles moléculaires dans le PC régulé par la curcumine.

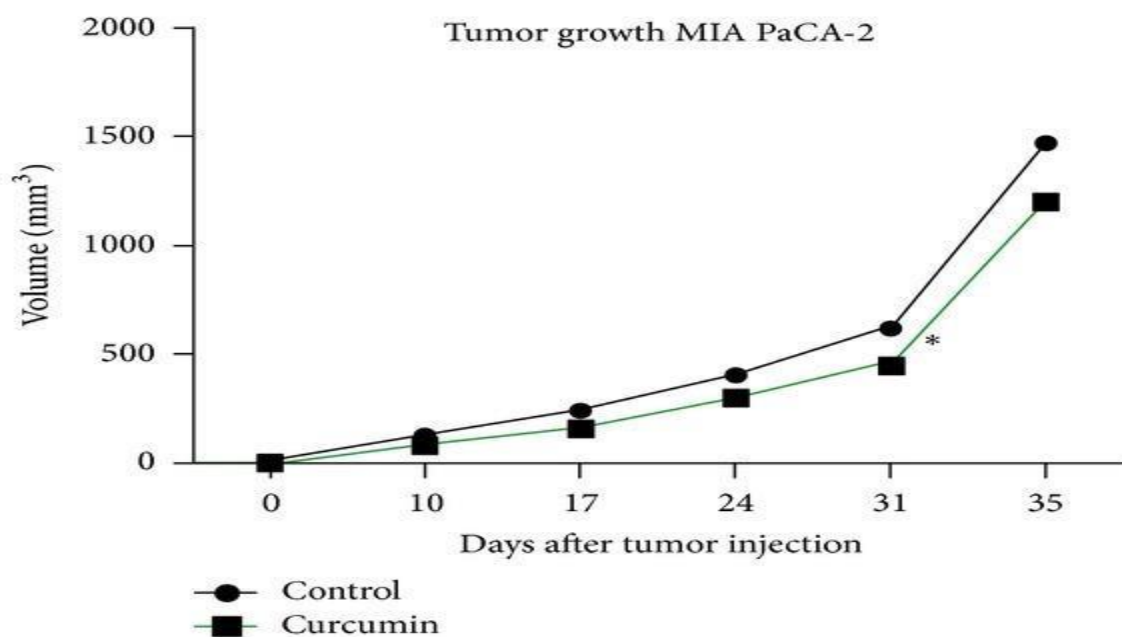
NF- κ B: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; COX2: Cyclooxygenase 2; Hes-1: Cyclin-dependent kinase 1; Akt: Protein kinase B; Stat3: Signal transducer and activator of transcription 3; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; Notch-1: Neurogenic locus notch homolog protein-1; c-myc: C-mycproto-oncogene; Jak: Janus kinase. P21: Cyclin-dependent kinase inhibitor; P27: Cyclin-dependent kinase inhibitor; BCL-xL: B-cell lymphoma-extra-large [67].

L'effet antitumoral de la curcumine et de ses analogues a également été démontré dans des expériences *in vivo* sur des modèles souris de PC. La première étude *in vivo* a été rapportée par Kunnumakara et al. Les auteurs ont démontré que la curcumine (1 g/kg par voie orale) potentialisait l'activité antitumorale de la gemcitabine (25 mg/kg par injection intrapéritonéale) dans un modèle de souris orthotopique en supprimant la prolifération, l'angiogenèse et l'inhibition de la NF- κ B-produits géniques réglementés, de mêmes résultats semblables ont été constaté. En fait, il a été démontré avec la génération d'un modèle de souris orthotrope de PC que les tumeurs de souris injectées avec des cellules PaCa-2 et placées sur un régime alimentaire

contenant de la curcumine à 0,6% pendant six semaines étaient plus petites que celles observées dans le control [67].



(a)



(b)

Figure 20 : La curcumine inhibe la croissance tumorale dans le modèle orthotopique du cancer du pancréas chez la souris. (a) Images MacroFluo de zones tumorales fluorescentes control et de souris traitées. (b) Mesures de fluorescence par seconde représentant le volume tumoral [68].

Ça a également montré une diminution d'expression des produits à gène régulé NF- κ B, suggérant que la curcumine avait un grand potentiel dans le traitement de la PC humaine, par la modulation de la voie NF- κ B [67].

3.2.1.7 Cancer du Cerveau et glioblastome

Le taux d'incidence des tumeurs du SNC, y compris les tumeurs cérébrales, devrait augmenter de 6 % au Royaume-Uni entre 2014 et 2035. Le GBM, qui est le cancer malin du cerveau le plus courant chez les humains, représente environ 15 % de toutes les tumeurs du SNC. Dans le traitement des tumeurs cérébrales et du GBM, l'intervention chirurgicale et la radiothérapie sont limitées en raison de l'infiltration de cellules cancéreuses dans le cerveau sain, ce qui entraîne des effets néfastes après le traitement. Par conséquent, les thérapies alternatives utilisant des composés d'origine naturelle tels que la curcumine avec moins d'effets secondaires que les traitements conventionnels reçoivent plus d'attention. La curcumine a de multiples cibles moléculaires. Par conséquent, la lutte contre les tumeurs cérébrales peut prendre différentes voies cellulaires, y compris l'apoptose, l'autophagie, l'angiogenèse, l'invasion et les métastases. Bien que la pénétration de la barrière hématoencéphalique (BBB) soit considérée comme l'étape limitant le taux pour de nombreux agents anticancéreux, la curcumine a pu traverser la BBB en concentrations élevées. De plus, une étude *in vivo* portant sur des cellules humaines de gliome U-87 xénographiées chez des souris athymiques a montré que la curcumine peut supprimer l'angiogenèse du gliome en inhibant le MMP-9 et en régulant à la baisse les marqueurs de cellules endothéliales (CD31 et ARNm CD105). La curcumine a également pu provoquer l'arrêt du cycle cellulaire G2/M en augmentant la protéine kinase 1 (DAPK1) dans les cellules du glioblastome malin U-251, ce qui indique que la suppression du DAPK1 par la curcumine n'induit pas seulement l'arrêt cellulaire, mais inhibe également STAT3 et NF- κ B et active la caspase-3 [51].

3.2.1.8 Effet sur la prolifération

La Curcumine, un dérivé actif du curcuma, a été rapporté comme ayant des effets anticancéreux et préventifs sur le cancer du sein. Le curcuma exerce son effet anticancéreux à travers un réseau de signalisation moléculaire complexe, impliquant la prolifération, les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2). Des preuves expérimentales ont montré que le curcuma régule également l'apoptose et les gènes liés aux phases cellulaires, ainsi que les microARN, dans les cellules du CS [69].

Dans les cellules du cancer du sein, les molécules de signalisation de survie, telles que NF- κ B, jouent un rôle crucial dans la prolifération cellulaire⁴⁴ (Fig 21). Liu et al ont rapporté que la curcumine était capable d'inhiber l'expression de NF- κ B⁴⁵ et d'activait de nombreuses voies de signalisation en aval, ce qui réduisait l'expression de cytokines inflammatoires telles que CXCL1 et CXCL2, et régula l'expression de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9), de l'activateur du plasminogène urokinase (uPA), du récepteur de l'uPA (uPAR), de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et du récepteur de chimiokine 4 (CXCR4). Par conséquent, on pense que la curcumine exerce son impact sur la croissance cellulaire et l'invasion du CS en partie par la régulation à la baisse des voies de signalisation de NF- κ B⁴⁷ [69].

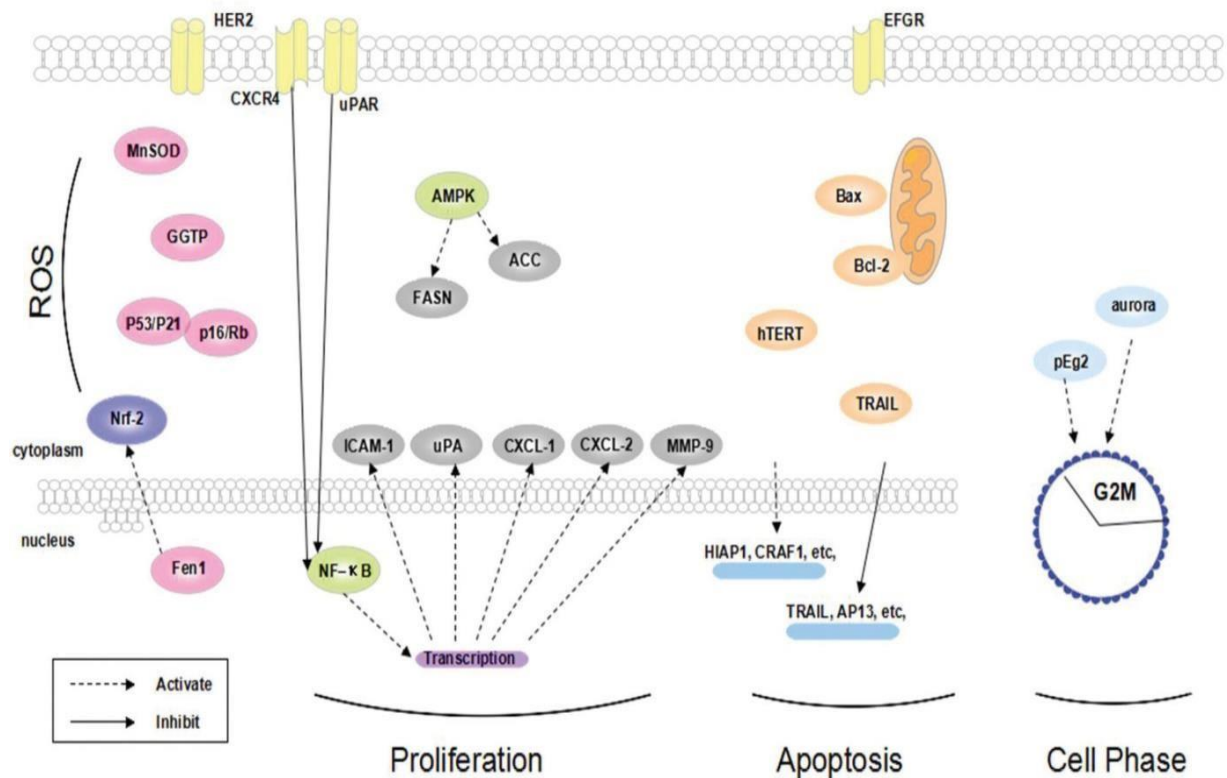


Figure 21 : Cibles moléculaires de la curcumine sur les ROS, la prolifération, l'apoptose et l'arrêt de la phase cellulaire [69].

Les facteurs hormonaux contribuent également à la croissance et à la prolifération des cellules du cancer du sein. HER2 et les œstrogènes sont les cibles typiques appartenant à cette catégorie. Yim-im et al ont constaté qu'une combinaison de curcumine et de ses analogues AS-KTC006 et AS-KTC021 pouvait inhiber une tyrosine kinase spécifique et agir en tant que concurrente contre HER2. De plus, la curcumine peut améliorer la cytotoxicité de la doxorubicine (un médicament chimiothérapeutique) en réduisant la surexpression d'HER2 dans les cellules du cancer du sein. D'autre part, l'encapsulation d'immunoliposomes est censée améliorer la sélectivité de la curcumine dans les cellules du CS qui surexpriment HER2. Des recherches récentes ont prouvé que la curcumine, agissant en tant que phytoestrogène, inhibant de manière compétitive les œstrogènes endogènes, ce qui contribuait également à la suppression de la

croissance des cellules du cancer du sein. De plus, la curcumine inhibe partiellement la prolifération du CS en agissant sur d'autres voies de signalisation trophiques. La curcumine montre son influence sur la synthèse des acides gras (FASN) et la carboxylase de l'acétyl-CoA (ACC) par l'activation de l'AMPK. La curcumine inhibe également partiellement la croissance des cellules du CS en régulant à la baisse l'axe du facteur de croissance similaire à l'insuline 1 (IGF-1). Les résultats de Thulasiraman et al ont démontré que la curcumine médiait la suppression de la protéine de liaison aux acides gras 5 (FABP5) / récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes β/δ (PPAR β/δ) en rendant les cellules du CS plus sensibles à l'acide rétinoïque. La même situation s'applique à la leptine et à son récepteur [69].

La curcumine a été rapportée comme un agent capable de prévenir la croissance du CCR en bloquant le cycle cellulaire et en accélérant l'apoptose. Des études *in vitro* réalisées sur différentes lignées cellulaires de cancer du côlon humain ont montré que la curcumine inhibait significativement la croissance des cellules en interagissant avec plusieurs cibles moléculaires, ce qui modulait plusieurs voies de signalisation distinctes.

Les études ont démontré que la curcumine inhibe également la prolifération des cellules du CCR en réprimant l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) par l'intermédiaire des voies de signalisation NF- κ B ou de l'AMP-activated protein kinase (AMPK)-AKT. De plus, la curcumine a démontré une activité anti-proliférative en supprimant les voies Wnt/ β -caténine et Notch, qui sont altérées dans presque tous les cas de CCR. Enfin, plusieurs études ont mis en évidence le rôle important de la microARN-21 (miR-21) dans les processus du CCR, notamment la métastase, la prolifération, l'apoptose et la résistance aux médicaments. Il a été trouvé que la curcumine a été diminuer la régulation transcriptionnelle de miR-21 en inhibant le facteur d'activation 1 (AP-1) [70].

3.2.1.9 Effet sur le cycle cellulaire

La curcumine peut également influencer les cellules du CS en induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et en phase S tardive dans les cellules MCF-7. La curcumine a entraîné une augmentation significative de la proportion de cellules en phase G2/M. De plus, des études ont montré que le pourcentage de cellules en phase G2 et en phase S tardive augmentait avec la dose de curcumine. La curcumine a également provoqué un arrêt du cycle cellulaire similaire à celui obtenu avec l'ARNsi Aurora-A, entraînant la formation de fuseaux monopolaires, un arrêt en phase S et G2/M, et une diminution de la division cellulaire dans les cellules MCF-7. La curcumine induit cet arrêt du cycle cellulaire en agissant sur les voies de signalisation liées aux

fuseaux. Elle affecte directement l'organisation du fuseau mitotique, entraînant la formation de fuseaux monopolaires. Cela empêche la séparation normale des chromosomes et conduit à l'arrêt en phase M. De plus, la curcumine influence indirectement les niveaux d'expression des protéines motrices du fuseau, y compris la kinase pEg2 de *Xenopus laevis*/Aurora/Ip11p-Related. La phosphorylation d'Eg5 régule l'activité de cette protéine motrice du fuseau, et la diminution de pEg2 conduit à la formation de fuseaux monopolaires [69].

Dans la lignée cellulaire de cancer du côlon humain HCT-116, Mosieniak et al, ont démontré que la curcumine inhibait la prolifération cellulaire en provoquant un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, et partiellement en phase G1. De plus, Lim et al ont découvert que la curcumine régulait négativement la cycline D1 et induisait une interruption du cycle cellulaire en phase G1 dans la même lignée de cancer du côlon. La cycline D1 est connue pour se lier aux CDK4 et CDK6, formant ainsi un complexe actif qui phosphoryle ensuite la protéine Rb au niveau de Ser780 et régule la transition de la phase G1 à la phase S en tant que résultat final.

Une étude réalisée par Kim et Lee, a révélé que la curcumine inhibait la prolifération des cellules de HCT-116 en induisant la production d'ERO et en régulant à la baisse E2F4 et des gènes associés, tels que la cycline A, p21 et p27. Une autre étude menée par Watson et al, sur les lignées cellulaires de HCT-116 et HT29 a révélé une inhibition séquentielle dose-dépendante de la prolifération cellulaire lorsque p53 était régulé à la hausse [71].

3.2.1.10 Effet anti angiogénique

Les propriétés antiangiogéniques de la curcumine s'exercent par l'inhibition de l'expression de plusieurs facteurs proangiogéniques régulés par NF- κ B, tels que le VEGF, le facteur de croissance des fibroblastes induit par le facteur (FGF) et la COX-2, dans le CCR et dans les cellules endothéliales vasculaires. De plus, la curcumine peut supprimer l'expression du facteur 1 alpha induit par l'hypoxie (HIF-1 α), un facteur de transcription induit par l'hypoxie qui régule l'expression du VEGF. En plus de sa contribution à la survie et à la croissance des cellules du CCR, le transducteur de signal et activateur de transcription 3 (STAT3) active l'expression du VEGF, augmentant ainsi l'angiogénèse [70]. Dans une étude in vivo, il a été observé que le nombre de cellules marquées avec des anticorps dirigés contre les marqueurs cellulaires endothéliaux CD31 et VEGF-R2 était significativement réduit dans le groupe de traitement par l'extrait de curcuma. Le nombre de cellules positives pour VEGF-R2 était réduit dans le groupe de traitement par la curcumine, mais celui des cellules positives pour CD31 n'était pas affecté par le traitement par la curcumine. Les résultats suggèrent que l'extrait de curcuma (avec la

même quantité de curcumine) était plus efficace pour réduire la croissance tumorale, probablement par inhibition de l'angiogenèse, que la curcumine utilisée seule chez des souris porteuses de xénogreffes de cancer du côlon [72].

3.2.1.11 Effet sur l'apoptose

La curcumine est rapportée pour induire l'apoptose dans le CS en régulant l'expression de gènes liés à l'apoptose. Lvet al, ont appliqué une hybridation par microréseau d'arrays apoptotiques avec des sondes d'ARN total marquées en première étape pour analyser et caractériser les gènes régulés par la curcumine dans les cellules du CS humain. Dans les cellules MCF-7, les gènes HIAP1, CRAF1, GADD45, HPRT, MCL-1, BCL2L2, NIP1, TRAP3, GSTP1, PIG11, DAXX, PIG3, RBP2 et JNK1 ont été régulés à la hausse, tandis que les gènes TRAIL, AP13, TNFR, SARP3, TRAIL-R2, TNFRSF5, TNFb et hTRIP ont été régulés à la baisse. Il a également été rapporté que la curcumine régule les protéines liées à l'apoptose. En bloquant les contreparties pro-apoptotiques, Bcl-2 exerce une action anti-apoptotique et inhibe la voie de l'apoptose extrinsèque. Induite par la curcumine, la protéine anti-apoptotique Bcl-2 augmente, tandis que la protéine pro-apoptotique Bax diminue, ce qui entraîne une augmentation du rapport Bax/Bcl-2. Sun et al ont étudié le traitement à la curcumine dans le TNBC et ont constaté que ces cellules inhibaient significativement les niveaux de phosphorylation du récepteur du facteur de croissance endothéliale et des molécules de signalisation en aval, telles que ERK1/2. Des études récentes ont rapporté que la curcumine renforçait l'apoptose induite par le ligand d'apoptose TNF (TRAIL) même dans les cellules du CS résistantes au TRAIL. De plus, l'activité de la télomérase était inhibée par la curcumine en régulant à la baisse l'expression de l'hTERT (transcriptase inverse de la télomérase) [69].

Comme mentionné précédemment, l'un des principaux mécanismes par lesquels la curcumine bloque la croissance des cellules est l'induction de l'apoptose. Ce processus dans les cellules du CCR implique plusieurs cibles moléculaires, notamment des enzymes (cyclooxygénase-2 (COX 2)), des facteurs de transcription (NF-kB et bêta-caténine), des membres de la famille Bcl-2 (Bcl-2, Bax et Bcl-xL), des récepteurs de la mort (récepteur de la mort 5 (DR5) et Fas), des enzymes protéolytiques (caspase 3 et caspase 8) et des ERO. Une surexpression de la COX-2 a été observée dans de nombreux cancers, y compris le CCR. En détail, une surexpression de la COX-2 a été détectée dans 77 % des cas de CCR par rapport à la muqueuse normale environnante. D'autres preuves ont démontré que la curcumine régulait à la baisse l'expression de la COX-2 dans le CCR. De plus, la curcumine a exercé des effets apoptotiques sur les lignées

cellulaires de cancer du côlon HT-29 par la réduction de la COX-2 et de la kinase pAKT liée à l'apoptose, ainsi que par l'augmentation du signal de la kinase AMP phosphorylée (AMPK).

NF- κ B a été largement étudié en raison de son implication dans le CCR. À cet égard, la curcumine peut réduire l'expression de NF- κ B dans les cellules du CCR. Collect et Campbell ont décrit que la curcumine favorisait l'apoptose dans la lignée HCT-116 en inhibant NF- κ B.

Le facteur de transcription bêta-caténine joue un rôle critique dans la pathogenèse du CCR, principalement en raison de l'inactivation de l'APC et des mutations de la bêta-caténine. Les deux processus favorisent l'accumulation nucléaire de la bêta-caténine et la transcription de nombreux oncogènes. La bêta-caténine est l'effecteur nucléaire clé de la signalisation Wnt bien reconnue dans le noyau et le composant structural intégral des jonctions d'adhérence à base de cadhérine. Une étude menée par Narayan sur des cellules cancéreuses du côlon humain a montré que la curcumine inhibait la voie Wnt/bêta-caténine en supprimant l'expression de c-myc et en induisant le clivage médié par la caspase 3 de la bêta-caténine, de l'E-cadhérine et de l'APC. Tous ces processus sont liés à l'apoptose et à l'arrêt de la phase G2/M dans les cellules cancéreuses du côlon HCT-116. Enfin, une étude de Park et al sur les lignées cellulaires de cancer du côlon SW480 et HCT-116 a rapporté que la curcumine inhibait la signalisation bêta-caténine/Tcf en réduisant les niveaux de bêta-caténine nucléaire et de protéine Tc-4.

De nombreux histotypes de cancer, y compris le CCR, ont été associés à une expression altérée des molécules de la famille Bcl-2. Il a été démontré que la curcumine favorise l'expression de Bax et réduit celle de Bcl-2 dans l'adénocarcinome du côlon, principalement par phosphorylation au niveau de Ser15 et activation de p53. Une expression accrue de Bax pourrait influencer le rapport Bcl-2/Bax ou Bcl-xL, entraînant ainsi les cellules néoplasiques vers l'apoptose. L'inhibition induite par la curcumine de Bcl-2 et la surexpression de Bax ont également été rapportées dans d'autres lignées de cancer du côlon telles que HCT-116 et COLO-205 [71].

Les récepteurs de la mort, tels que DR5 ou Fas, jouent un rôle essentiel dans la transmission du signal de mort de la membrane cellulaire aux voies de signalisation cytoplasmiques. Il a été rapporté que la curcumine peut réguler à la hausse la protéine DR5, qui est un récepteur fondamental pour l'apoptose dans les cellules du cancer du côlon HCT-116 et HT-29. De plus, il a été découvert que la curcumine déclenche l'activation de la caspase 8, un processus qui initie la voie apoptotique médiée par Fas. Le procaspase 8 forme avec le ligand Fas un complexe qui

constitue le DISC, activant ainsi la caspase 8 par clivage mutuel et favorisant les caspases 3, 7 et Bid.

La curcumine exerce son effet cytotoxique en produisant également des ERO. Bien que la curcumine soit un puissant piège à radicaux libres, il existe des preuves montrant également son rôle possible dans la promotion de la génération de radicaux libres. Il a été constaté que la curcumine déclenche l'apoptose en augmentant la production de ROS, ce qui induit des réactions oxydatives et la lyse des membranes mitochondriales dans les cellules cancéreuses du CCR. En conclusion, l'effet anticancéreux de la curcumine peut être médié par plusieurs mécanismes, ce qui se traduit par une réduction de la croissance cellulaire et une augmentation de l'apoptose. Toutes ces études encouragent vivement à tenter de traduire *in vivo* ce qui a été observé *in vitro* [71].

3.2.2 Kaempferol

Le kaempferol est un antioxydant polyphénol présent dans de nombreuses plantes comestibles, qui ont été couramment utilisées en médecine traditionnelle (p. ex., *Ginkgo biloba*, *Tilia* spp., *Equisetum* spp., *Moringa oleifera*, *Sophora japonica* et propolis).

Le kaempferol alimentaire a attiré beaucoup d'attention en raison des effets bénéfiques sur la santé humaine, y compris les antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens, anticancéreux, cardio-protecteurs, neuro-protecteurs, antidiabétiques, activités anti-œstrogéniques, anxiolytiques, analgésiques et anti-allergiques. Fait intéressant, même si le kaempferol inhibe la croissance des cellules cancéreuses et induit une apoptose des cellules cancéreuses, il semble préserver ou protéger la viabilité cellulaire normale [73].

Ce composé se trouve dans une grande variété de fruits et légumes (pommes, abricots, asperges, mûres, brocolis, câpres, carottes, cerises, canneberges, concombres, raisins, kiwis, citron, laitue, melon cantaloup, oignons, oranges, pêches, prunes, raisins secs, safran, épinards et thé vert) [74].

3.2.2.1 Extraction du Kaempferol

L'extraction du kaempferol est généralement effectuée par des solvants organiques (principalement de l'éthanol, du méthanol et de l'acétone) combinés à de l'eau ; toutefois, il a été suggéré que l'utilisation de liquides pressurisé et de fluides supercritiques est généralement plus efficace que les procédures habituelles en raison de l'augmentation de la pression.

L'un des principaux problèmes des composés bioactifs est leur stabilité dans les conditions environnementales pendant leur stockage (température, présence d'oxygène et de lumière, humidité, etc.). À cet égard, les technologies d'encapsulation ont été utilisées pour prévenir la dégradation de ces composés, les plus fréquemment utilisés sont le séchage par pulvérisation et la lyophilisation. Le premier utilise généralement des températures élevées (au-dessus de 100 °C), tandis que le second est lent, ce qui se traduit par des coûts de production élevés. La microencapsulation utilisant le CO₂ supercritique est une alternative, puisqu'elle présente des avantages par rapport aux méthodes traditionnelles susmentionnées, principalement l'utilisation de températures proches de l'environnement, la possibilité de modulation continue, la réduction de la consommation d'énergie, prévention des réactions d'oxydation et haute qualité du produit en évitant les solvants organiques polluants.

Dans le cas particulier des flavonols, grâce à cette technologie de micro-encapsulation, en plus d'empêcher leur dégradation, leur solubilité peut être augmentée et leur biodisponibilité améliorée [74].

3.2.2.2 Relation structure-activité du kaempferol :

Le kaempferol (figure 22) est un flavonol découvert pour la première fois dans *Camellia sinensis* (thé vert connu couramment) [74].

Le kaempferol est l'un des flavonoïdes d'aglycone les plus rencontrés sous forme de glycoside. C'est une tétrahydroxyflavone dans laquelle les quatre groupes hydroxyles se trouvent en positions 3, 5, 7 et 4' [75].

De nombreux rapports ont démontré que le kaempferol, certains glycosides de kaempferol et plusieurs plantes contenant du kaempferol peuvent réduire les taux d'anion superoxyde, de radical hydroxyle et de peroxyde [76].

La configuration hydroxyle du cycle B dans les flavonoïdes a été signalée comme étant le facteur déterminant le plus important de la récupération des ROS, parce qu'il donne de l'hydrogène et un électron aux radicaux hydroxyle, hydroperoxyde et peroxyde, les stabilisant et donnant naissance à un radical flavonoïde relativement stable [77].

La présence des groupes hydroxyles dans le cycle A et la structure du catéchol ou du groupe 4'-hydroxyle dans le cycle B semble renforcer l'activité antioxydante [77].

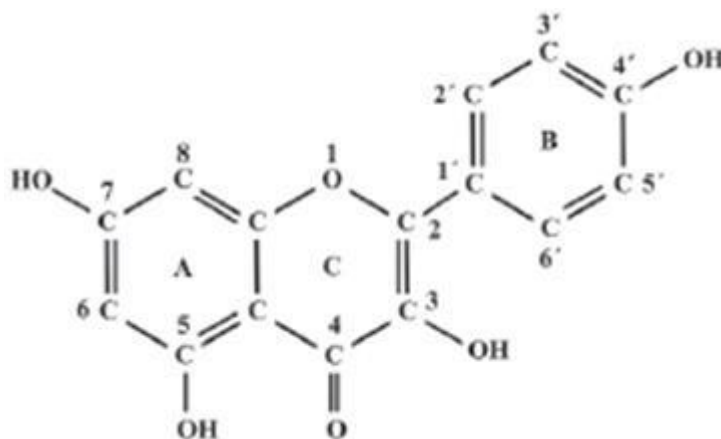


Figure 22 : Structure du kaempferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) [74].

3.2.2.3 Métabolisme et toxicité du kaempferol

Le Kaempferol est mal absorbé, avec une biodisponibilité orale extrêmement faible [78]. Sa combinaison avec la quercétine augmente sa biodisponibilité, améliorant ainsi son efficacité biologique. En effet, des études prouvent que les nanoformulations (par exemple, les nanoparticules, les nanoémulsions, la nanoencapsulation) contenant du kaempférol seront extrêmement bénéfiques pour améliorer sa biodisponibilité et son efficacité conséquente, ainsi que leur sélectivité pour les cellules mutées, tandis que leur effet sur les cellules normales sera limité [79]. Le kaempférol est généralement ingéré par voie orale sous forme de glycosides à haute polarité et à faible polarité. Les glycosides à haute polarité montrent une résistance tandis que les glycosides à faible polarité sont facilement absorbés. Le kaempférol est lipophile par nature et, comme d'autres flavonoïdes, il est également absorbé par l'intestin grêle. Il a été rapporté que le kaempférol est absorbé par diffusion passive, diffusion facilitée ainsi que par transport actif en raison de sa lipophilicité. Le kaempférol est métabolisé par une glucoro-conjugaison ainsi que par une sulfo-conjugaison dans le foie [80]. Le principal métabolite identifié dans le plasma et l'urine était le kaempférol-3-glucuronide. De plus, des mono- et di-sulfates de kaempférol ont été détectés dans l'urine. Une évaluation de la littérature sur la digestion et l'absorption du kaempférol a indiqué que le rutinoside et le glucoside de kaempférol dans le thé sont les plus facilement absorbés, suivis du glucuronide et du glucoside dans l'endive, ainsi que du sophoroside dans le brocoli [81].

Aucune étude sur des sujets humains n'a été identifiée qui rapportait des effets toxiques potentiels ou des événements indésirables associés à la consommation orale de kaempférol. Bien que des études *in vitro* aient signalé les effets antioxydants du kaempférol, une

supplémentation élevée en kaempférol peut entraîner une auto-oxydation (pro-oxydation) [81]. Il est rapporté que le kaempférol possède des effets mutagènes et génotoxiques. La transformation du kaempférol par les enzymes CYP1A1 est un facteur clé de sa mutagénicité. Malgré de nombreuses études *in vitro* sur les effets génotoxiques et cancérigènes du kaempférol, il n'existe aucune donnée provenant d'études *in vivo* prouvant ces effets. Il est possible de supposer que la faible biodisponibilité du kaempférol pourrait jouer un rôle préventif vis-à-vis de sa génotoxicité [78].

3.2.2.4 Effet inhibiteur du kaempferol sur le cycle cellulaire :

À des concentrations micromolaires, le kaempferol inhibe effectivement la croissance des lignées de cellules cancéreuses du sein. De plus, le kaempferol inhibe considérablement les processus anti-apoptotiques induits par le bisphénol A (BPA) (substances chimiques perturbatrices du système endocrinien) et le triclosan (TCS) [75].

Le kaempferol arrête le cycle cellulaire au stade G2/M par diminution de l'expression du CDK1 dans les cellules MDA-MB-453 du CS humain. Des résultats similaires ont été obtenus par l'équipe de Zhu dans des cellules de TNBC. Leur étude a montré qu'après le traitement au kaempferol, le nombre de cellules en phase G1 de premier écart a diminué de façon significative de 85,48 % à 51,35 %, et le nombre de cellules en phase G2 a augmenté de façon significative de 9,27 % à 37,5 %. Ces résultats indiquent que le kaempferol peut inhiber la croissance cellulaire en détruisant le cycle cellulaire (Fig.23A).

Comme la stabilité de la concentration de glucose est essentielle au maintien des cellules cancéreuses, l'inhibition du transport du glucose par le glutamate est considérée comme une stratégie potentielle pour le traitement du cancer. Une étude menée par Claudia Azevedo et son équipe a montré que le kaempferol peut inhiber efficacement l'absorption de glucose des cellules cancéreuses du sein du MCF-7, ce qui entraîne un déclin important de la viabilité et de la capacité de prolifération des cellules, inhibant ainsi la croissance des cellules cancéreuses du sein. En outre, ils ont découvert que le kaempferol pouvait également inhiber l'absorption d'acide lactique dans les cellules cancéreuses du sein du MCF-7, entraînant la mort des cellules cancéreuses (Fig.23B).

L'action anticancéreuse du Kaempferol peut également être médiatisée par ER. Hung et al, ont signalé que le kaempferol pourrait induire la dégradation de l'ER α et empêcher la prolifération cellulaire induite par l'estradiol à 17,5-70 μ M dans les cellules MCF-7.

Kim et al, ont découvert que le kaempférol pouvait réprimer de façon significative la croissance des cellules cancéreuses du sein MCF-7 induite par le 17 β -estradiol ou par le triclosan via la voie de signalisation RE non génomique associée à l'IGF-1R. Il est à noter qu'ils ont obtenu un résultat constant dans un modèle de souris in vivo xéno greffes (Fig.23C) [82].

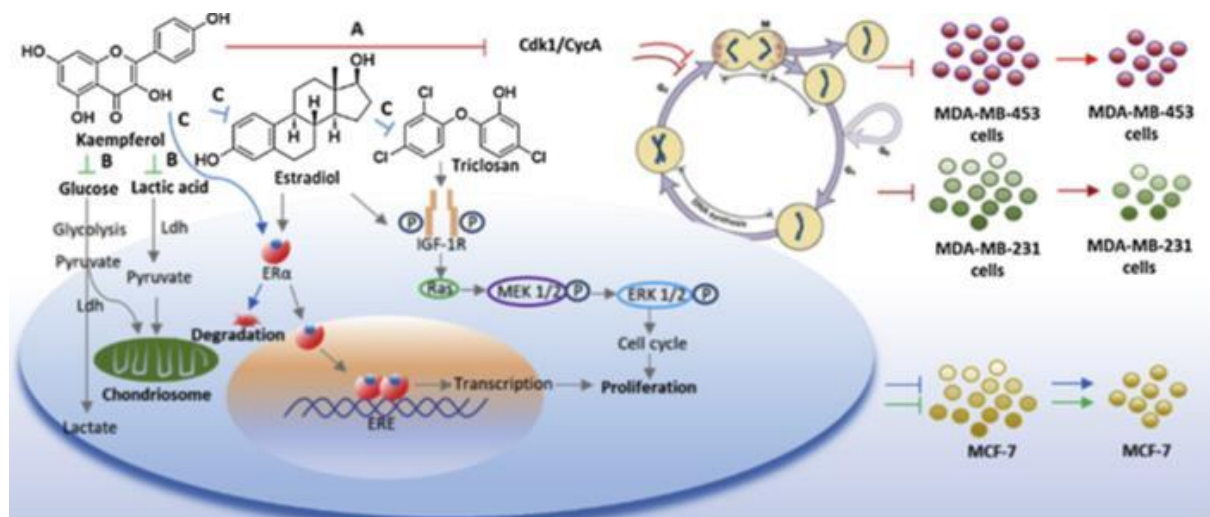


Figure 23 : Le mécanisme du kaempférol, lequel inhibe la prolifération des cellules cancéreuses du sein [82].

3.2.2.5 Effet du kaempférol sur l'apoptose

PARP est le substrat de la caspase, le noyau de l'apoptose cellulaire. Il joue un rôle important dans la réparation des dommages à l'ADN et l'apoptose cellulaire. Le cisaillement PARP est considéré comme un indicateur important de l'apoptose. La protéine apoptotique Bcl2 et la protéine pro-apoptotique Bax participe également au processus. L'étude de Yi et al, a montré que le kaempférol pouvait effectivement induire le clivage de l'expression du PARP dans les cellules MCF-7, en outre, ils ont détecté que le résultat était accompagné par la diminution de l'expression de la protéine Bcl2 et la promotion de l'expression de la protéine Bax (Fig.24A). Brusselmans et son équipe ont mis en évidence un nouveau mécanisme par lequel le kaempférol et quatre autres flavonoïdes induisent l'apoptose des cellules MDA-MB231 qui était fortement associée aux propriétés de l'inhibition de la synthèse des acides gras (Fig.24B). Cependant, d'autres scientifiques ont des résultats différents. Liao et al, ont constaté que le kaempférol pouvait également induire une apoptose dans les cellules MCF-7, où les ROS étaient la cause de l'induction de l'apoptose. (Fig.24C) [82].

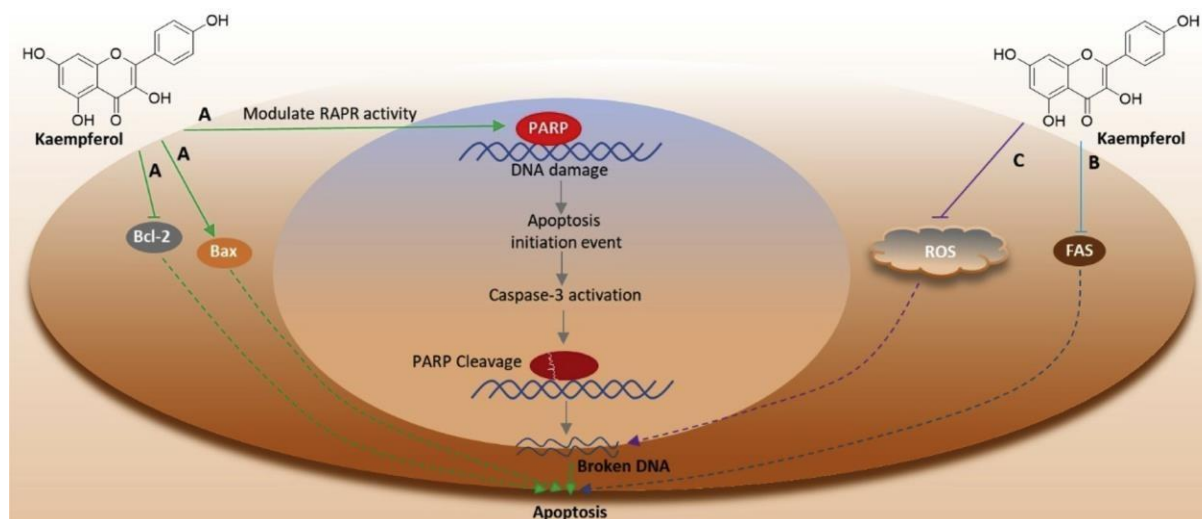


Figure 24 : Le mécanisme d'apoptose induit par le kaempferol dans les cellules cancéreuses du sein [82].

3.2.2.6 Effet du kaempferol sur la métastase

On considère que la transition épithéliale-mésenchymateuse (TME) joue un rôle majeur dans le développement du cancer du sein. Des études ont montré que l'EMT des cellules cancéreuses du sein résisterais à la chimiothérapie, de sorte que l'efficacité de la chimiothérapie serait réduite, voire nulle. Les études de Lee et al, ont montré que le kaempférol peut inhiber effectivement le comportement métastatique du CS provoqué par les œstrogènes endogènes et les composés hétérologues exogènes ; ainsi, il peut inhiber efficacement l'expression des protéines EMT et métastatiques induites par l'E2 ou le triclosan (Fig. 25A).

Comme indicateur d'un mauvais pronostic de cancer du sein., la matrixmetalloprotéinase (métalloprotéase matricielle) a été utilisée comme cible pour le traitement du cancer du sein. Certaines études suggèrent que les polymorphismes géniques MMP1, MMP3 et MMP9 ont un effet synergique sur le cancer du sein. L'interaction des MMPs a démontré une forte corrélation avec les facteurs de risque clinique (comme la métastase des ganglions lymphatiques) et peut avoir une incidence sur le taux de survie à 5 ans. Le MMP-3 est une enzyme liée à l'invasion tumorale et à la métastase, Chu et al, ont confirmé que les microARN (miR-519d) peuvent inhiber l'occurrence et les métastases du cancer du sein. Des études de plus en plus nombreuses ont montré que les cancers du sein les plus agressifs expriment le plus haut niveau de MMP-3, et supprimer l'expression de MMP-3 pourrait réduire l'invasion et la migration de diverses lignées cellulaires malignes humaines [82].

Phromnoi et al, ont trouvé que le kaempferol pouvait considérablement inhiber la capacité d'invasion des cellules MDA-MB-231, avec des valeurs IC50 de 30 $\mu\text{mol/L}$. Simultanément, Les chercheurs ont également remarqué que le kaempferol pouvait réduire l'activité de MMP-3 avec des valeurs CI50 de 45 $\mu\text{mol/L}$. Il est à noter que le kaempferol pourrait inhiber de façon marquée l'activité hydrolytique de la caséine MMP-3, puis inhiber la capacité d'invasion des cellules cancéreuses du sein. Li et al, ont également constaté que le kaempferol inhibait l'invasion des cellules cancéreuses du sein et était lié aux métalloprotéinases matricielles. Leur étude a montré que le kaempferol inhibait l'invasion des cellules cancéreuses en bloquant la cascade PKC δ /MAPK/AP-1 et l'expression subséquente du MMP-9 et son activité (Fig. 25B).

Le TNBC désigne le type de CS qui est négatif pour les récepteurs des œstrogènes (RE), les récepteurs de la progestérone (PR) et le EGFR humain 2 (sa-2), représentant de 15 à 25 % de tous les types pathologiques de cancer du sein, principalement chez les femmes avant la ménopause. Le traitement systémique des patientes atteintes d'un CS non métastatique est la chimiothérapie seule. Le traitement local des patients atteints d'un CS non métastatique comprend une ablation chirurgicale et une radiothérapie, si nécessaire. Les scientifiques ont découvert que de faibles doses de kaempférol (20 $\mu\text{mol/L}$) réduisent l'activation de RhoA et Rac1 dans les cellules TNBC et inhibe ensuite leur migration et leur invasion en bloquant les voies de signalisation de RhoA et Rac1. En outre, d'autres scientifiques ont rapporté que le kaempferol était un inducteur NRF2 fort, il peut réguler l'expression de NRF2 et de son enzyme NQO1 dans les cellules MCF-7, inhibant ainsi la transformation des oncogènes (Fig. 25C) [82].

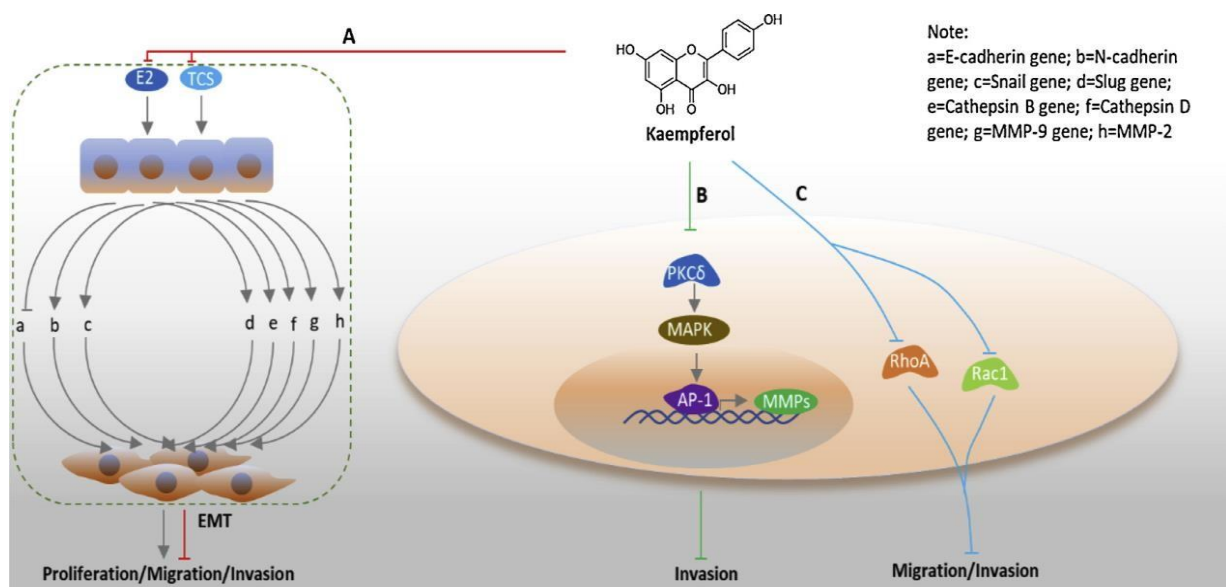


Figure 25 : Mécanisme d'inhibition de la migration et de l'invasion des cellules cancéreuses du sein par le kaempferol [82].

3.2.3 Fucoxanthine

Le fucoxanthine est un caroténoïde de la famille des xanthophylles, produit par des organismes marins tels que les macroalgues du genre *Fucus* et les microalgues telles que *Phaeodactylum tricornutum*. Le fucoxanthine est l'un des pigments caroténoïdes les plus abondants, contribuant à plus de 10 % de la production totale estimée de caroténoïdes dans la nature, en particulier dans le milieu marin [83].

3.2.3.1 Extraction du fucoxanthine

La fucoxanthine peut être produite chimiquement, mais l'extraction à partir de sources naturelles est considérée comme plus rentable, efficace et écologique. Plusieurs études ont cultivé des algues brunes pour extraire la fucoxanthine, et il a été démontré que de nombreux aspects influent sur son contenu, y compris les facteurs environnementaux (température de l'eau, composition, lumière, etc.), le stade du cycle de vie ou les variations saisonnières.

Undaria pinnatifida a été l'espèce de macroalgues la plus étudiée et a été extraite en utilisant différentes techniques : L'extraction assistée par micro-ondes (MAE), l'extraction par un liquide sous pression (PLE), l'extraction par un fluide supercritique (SFE) et l'extraction par macération (ME). Les valeurs les plus élevées signalées étaient 2,671 mg/g de poids sec et 4,96 mg/g de poids frais (FW) avec ME. La macération a été utilisée dans une grande variété d'algues brunes et, en général, est la meilleure technique en termes de récupération de fucoxanthine. Les techniques conventionnelles sont peu coûteuses et présentent moins de difficultés de performance. Toutefois, dans plusieurs cas, les temps d'extraction sont longs (ce qui peut entraîner une détérioration de la fucoxanthine) et les solvants utilisés sont des substances toxiques, comme le MeOH. Comparativement à la macération, peu d'études ont été réalisées à l'aide de techniques non conventionnelles.

Une fois la fucoxanthine extraite, il est fondamental de la stocker dans des conditions stables, en accordant une attention particulière à son exposition à la lumière, aux valeurs de pH extrêmes ou aux températures. L'encapsulation de fucoxanthine s'est révélée être la technique la plus rentable pour la conservation des molécules de ce type [84].

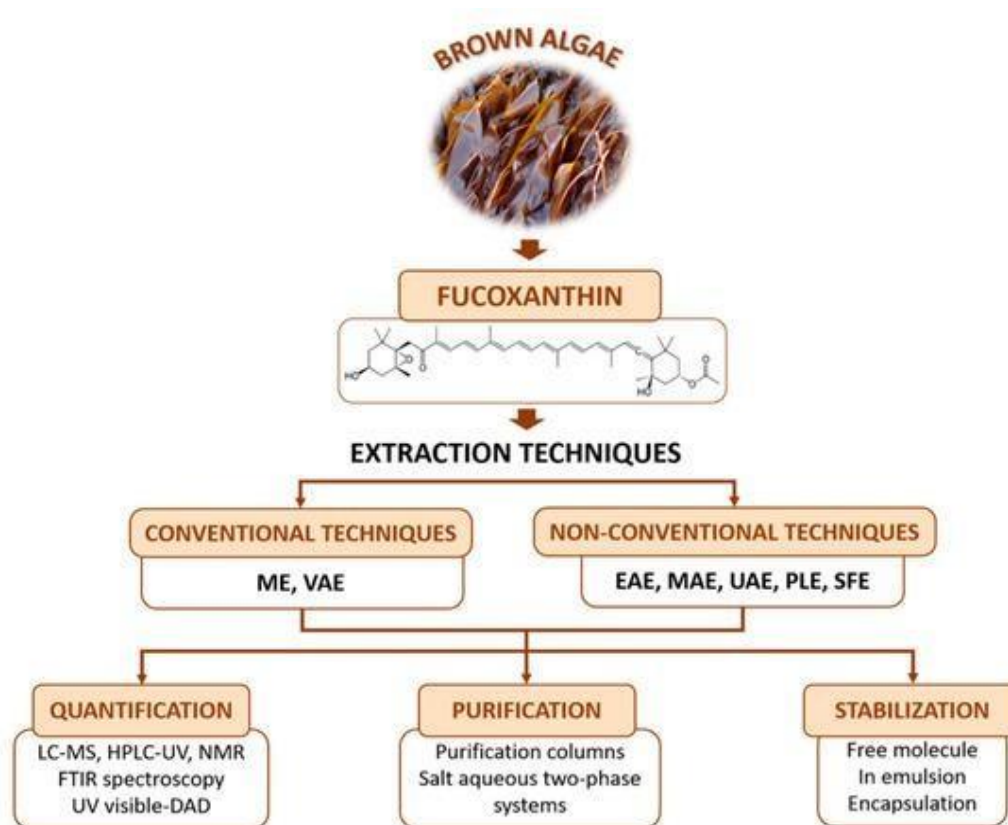


Figure 26 : Aperçu général des sources de fucoxanthine, des techniques d'extraction et de quantification/identification, des systèmes de purification et des études de stabilisation en vue d'une application industrielle ultérieure de ce composé [84].

3.2.3.2 Quantification et identification de la fucoxanthine

Le fucoxanthine est un pigment qui offre différentes alternatives pour sa quantification puisqu'il peut être réalisé par des techniques analytiques (basées sur sa détection de masse moléculaire), des méthodes spectrophotométriques (basées sur sa couleur), ou une combinaison des deux systèmes. Les instruments les plus couramment utilisés pour son identification et sa quantification sont (1) la chromatographie en phase liquide et la spectrométrie de masse (CL-SM) par rapport masse/charge (m/z); (2) la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) couplée à des détecteurs à rayons UV ou à des réseaux de diodes (photo) (PDA/DAD), qui détecte le pic d'absorbance maximal à 446 nm; (3) la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui détermine sa structure; ou (4) les lecteurs spectrophotométriques qui fournissent des données basées sur l'absorbance. La plupart des protocoles élaborés pour la quantification de la fucoxanthine à l'aide de LC, soit HPLC ou chromatographie liquide ultra-haute performance (UPLC), établissent habituellement l'absorbance autour de 450 nm. Cependant, la présence de doubles liaisons conjuguées dans la formule de fucoxanthine la rend

instable dans certaines conditions. La fucoxanthine peut être isomérisée en cis-fucoxanthine, dont l'oxydation peut produire des composés carbonyliques à chaîne courte. Pour détecter et fournir une quantification précise de la fucoxanthine, il est utile d'effectuer de larges relevés spectraux (de 300 à 500 nm) ou d'établir les longueurs d'onde spécifiques associées à ces sous-produits (300, 350 et 400 nm) [84].

Purification de la fucoxanthine

Dans une étude sur la purification du fucoxanthine, une méthode simple et efficace en deux étapes a été utilisée pour purifier le fucoxanthine de *Phaeodactylum tricornutum*. L'extrait de pigment brut de fucoxanthine a été séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice (SGCC). Ensuite, la fraction riche en fucoxanthine a été purifiée à l'aide d'une colonne d'extraction en phase solide à balance hydrophile-lipophile (HLB). Le principe pour SGCC de séparer différents pigments est en fonction des différentes forces d'adsorption des composants sur le gel de silice. Les pigments de plus grande polarité sont facilement adsorbés par le gel de silice et difficiles à éluer, tandis que les pigments de plus faible polarité ne sont pas facilement adsorbés et élués en premier. La figure 27a montre la teneur en fucoxanthine en différentes bandes de couleur, et la partie rouge-orange est riche en fucoxanthine. Par conséquent, la partie orange-rouge a été purifiée et enrichie par la colonne d'extraction en phase solide HLB (Figure 27b). La colonne d'extraction en phase solide HLB a été remplie de polystyrène-divinylbenzène (Figure 27c) qui contient un rapport spécifique de groupes hydrophiles et hydrophobes : la structure de divinylbenzène hydrophobe conserve des composés non polaires, et la N-système vinylpyrrolidone maintient les composés polaires ; ainsi, il a une adsorption équilibrée et une bonne récupération pour divers composés polaires et non-polaires [83].

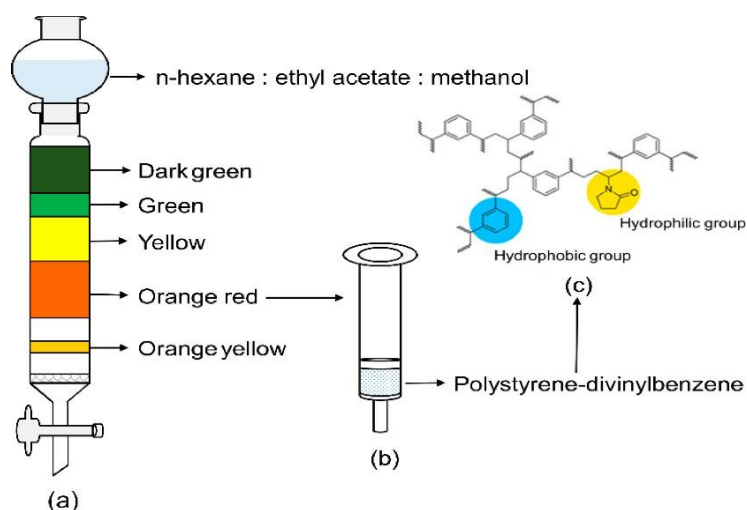


Figure 27 : Isolation et purification de fucoxanthine à partir d'extrait de pigments bruts de *Phaeodactylum tricornutum*. (a) SGCC. (b) colonne d'extraction en phase solide HLB. (c) structure chimique du polystyrène-divinylbenzène [83].

Un paramètre critique de l'efficacité de la colonne d'extraction en phase solide HLB est le système d'éluant. Cinq types de solvants de polarité différente ont été comparés pour choisir l'éluant approprié, et le volume d'éluant a également été évalué. Comme le montre la figure 16b, le méthanol a fourni les taux de récupération les plus élevés de fucoxanthine, suivi de l'éthanol, de l'acétone et de l'acétate d'éthyle, tandis que le n-hexane présentait un faible rendement d'éluant.

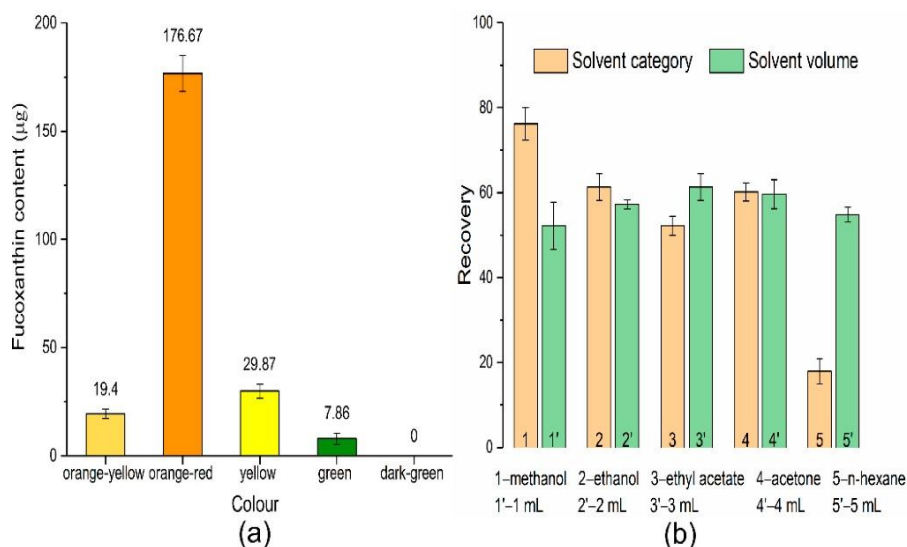


Figure 28 : Teneur de fucoxanthine en différentes bandes de couleur (a), effet du solvant d'éluant et volume sur le taux de récupération de la colonne d'extraction en phase solide HLB (b) [83].

L'identification et la quantification de la fucoxanthine ont été déterminées par CLHP et spectrométrie de masse par ionisation par électropulvérisation (ESI-MS). Cette méthode en deux étapes permet d'obtenir 92,03 % de fucoxanthine pure et un taux de récupération de 76,67 % [83].

3.2.3.3 Relation structure-activité du Fucoxanthine

La structure de la fucoxanthine est étroitement liée aux activités pharmacologiques de la fucoxanthine. Contrairement à d'autres caroténoïdes, fucoxanthine a une structure unique, dans laquelle une liaison allénique inhabituelle, 9 doubles liaisons conjuguées, un 5,6-monoépoxyde, et certains groupes fonctionnels oxygènes, y compris hydroxyle, époxy, carbonyle et carboxyle sont présents. Le fucoxanthine purifié donne lieu habituellement à trois pics principaux composés de la forme trans avec deux isomères. Le ratio cis-isomères de fucoxanthine a augmenté avec l'augmentation de la température d'extraction. Kawee-ai et al. ont également constaté que lorsque le rapport des isomères cis augmentait, les activités antioxydantes de la fucoxanthine diminuaient. Dans le processus d'extraction, de purification, de stockage et d'utilisation de fucoxanthine, le chauffage, l'exposition aérienne et l'éclairage doivent être évités autant que possible [85]. En raison de sa structure et de sa chiralité, il est instable et affecté par la lumière de l'air et le chauffage. Cependant, en raison de ces caractéristiques, la fucoxanthine a une activité antioxydante élevée [86].

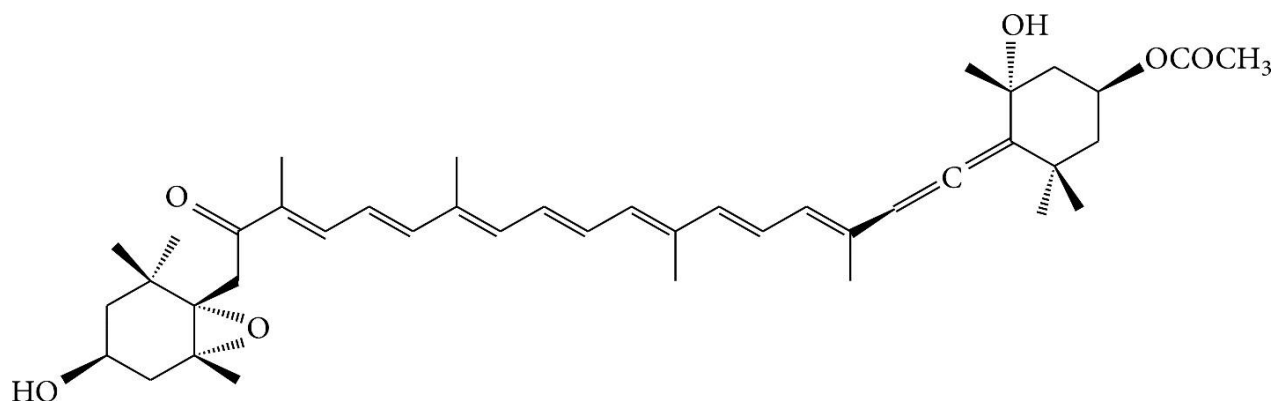


Figure 29 : La structure chimique de la fucoxanthine [85].

3.2.3.4 Métabolisme et toxicité du Fucoxanthine

Les deux principaux métabolites de la fucoxanthine sont le fucoxanthinol et l'amarouciaxanthine A. Le taux d'absorption de la fucoxanthine est affecté par les lipides. Lors de l'ingestion, la fucoxanthine est décomposée en fucoxanthinol dans le tractus gastro-intestinal par hydrolyse par des enzymes digestives telles que la cholestérol-estérase et la lipase. Le fucoxanthinol est ensuite converti en amarouciaxanthine A dans le foie [86].

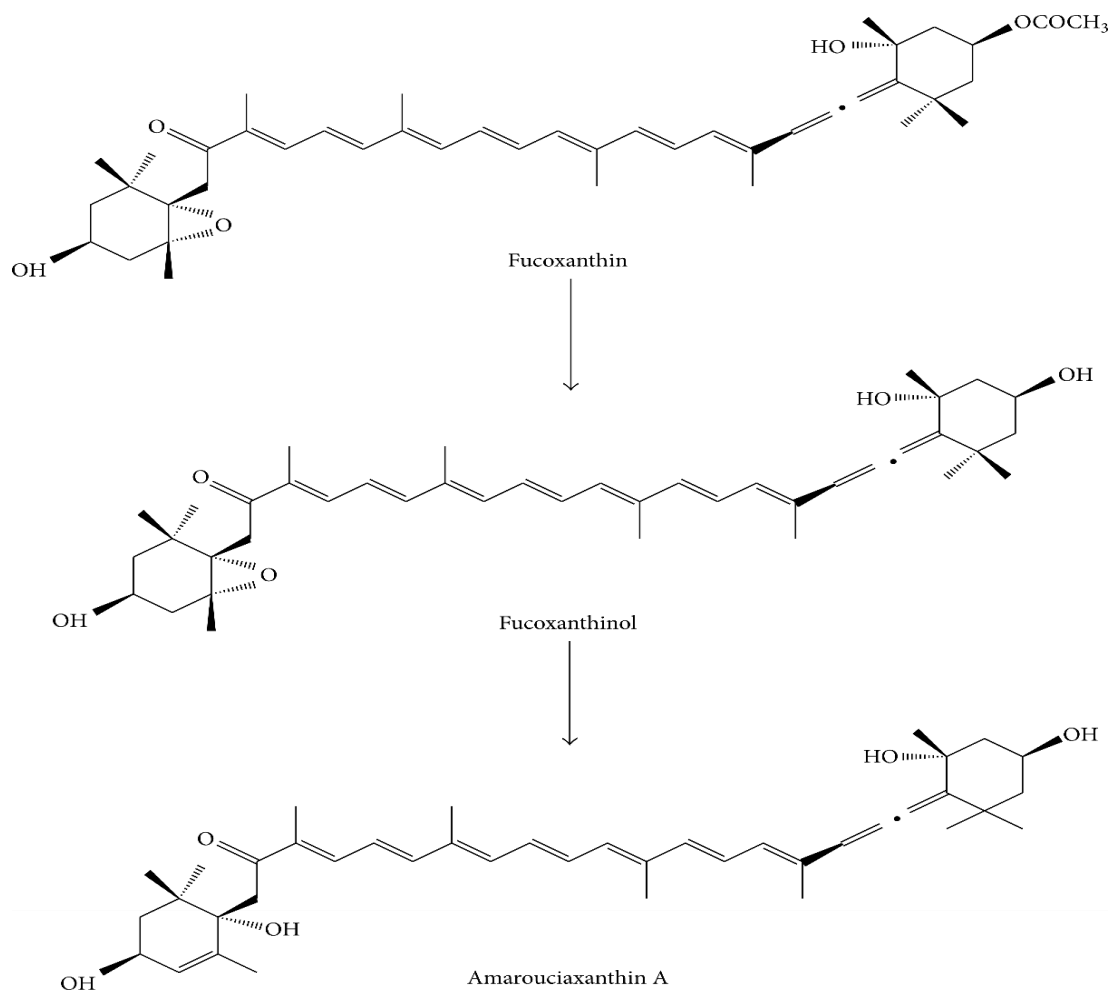


Figure 30 : Métabolisme de la fucoxanthine en fucoxanthinol et amarouciaxanthine A [85].

La fucoxanthine est un ingrédient pharmaceutique sûr. Kadekaru et al. ont réalisé une étude de toxicité de 4 semaines sur l'administration orale répétée de fucoxanthine (pureté de 95 %) à des rats. Les résultats ont indiqué que la fucoxanthine ne présentait pas de toxicité évidente chez les rats. De plus, le fucoxanthinol, le métabolite de la fucoxanthine, n'a montré aucun effet nocif important in vivo [85].

3.2.3.5 Effet de la fucoxanthine sur l'apoptose

Le processus d'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est considéré comme un facteur clé dans les processus impliquant un développement et une fonction appropriés du système immunitaire, le développement embryonnaire, la mort cellulaire chimiquement induite, et le renouvellement cellulaire normal. Le développement du cancer est contrôlé par un équilibre entre la prolifération cellulaire et l'apoptose.

La fonction de Caspase est essentielle dans le mécanisme de l'apoptose, et sont à la fois des initiateurs et des exécuteurs. Deux voies bien connues sont les voies intrinsèques (mitochondriales) et extrinsèques (récepteur de la mort) de l'apoptose (figure 31). La voie extrinsèque du récepteur de la mort est activée lorsque les ligands de la mort, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , le ligand du Fas (FasL) et le ligand apoptotique (TRAIL), se lient à un récepteur de la mort. Les types les plus courants de récepteurs de mort sont le récepteur TNF de type 1 (TNFR1) et FasL. D'autres récepteurs de mort, comme le récepteur TNF 2 (TNFR2) et les récepteurs de mort 3-6 (DR3-6), peuvent transmettre des signaux de mort du microenvironnement extracellulaire au cytoplasme.

Le TNFR1 et le FasL ont un domaine de mort intracellulaire qui recrute des protéines adaptatrices telles que le domaine de mort associé au récepteur TNF (TRADD), le domaine de mort associé au Fas (FADD) et la caspase-8. Lorsqu'un ligand de la mort se lie à un récepteur de la mort, un complexe de site de liaison connu sous le nom de complexe de signalisation inducteur de mort (DISC) se forme. Une fois que le DISC est activé, il lance l'activation de pro-caspase-8. Caspase-8, un pro-caspase-8 activé, est un initiateur de la caspase et initie l'apoptose en fendant d'autres exécuteurs ou caspases en aval. La Caspase-8 clive Bid en tBid et initie la voie de l'apoptose mitochondriale ou voie mitochondriale intrinsèque. L'activation de Bid oblige le clivage par caspase-8, puis le tBid suivant se déplace vers les mitochondries et stimule une augmentation de la perméabilité mitochondriale externe précédant la libération de protéines apoptogènes [86].

La voie mitochondriale intrinsèque de l'apoptose est initiée à l'intérieur de la cellule. Cela est dû à une perméabilité mitochondriale accrue et à la libération de molécules pro-apoptotiques telles que le cytochrome-c dans le cytoplasme et d'autres facteurs apoptotiques tels que le deuxième activateur mitochondrial dérivé de caspase (Smac), le facteur induisant l'apoptose (AIF), Omi/protéine A à haute température requise (HtrA2) et protéine de liaison directe IAP avec faible Pi (DIABLO). Les protéines anti-apoptotiques telles que Bcl 2 régulent l'apoptose

en empêchant le cytochrome c d'être libéré des mitochondries. L'équilibre entre les protéines anti-apoptotiques et proapoptotiques détermine l'initiation de l'apoptose. La liaison d'Omi/HtrA2 ou de Smac/DIABLO à l'inhibiteur des protéines d'apoptose (IAP) stimule l'activation des caspases. Cela facilite la perturbation de l'interaction des IAP avec la caspase-3 ou 9. La libération cytoplasmique du cytochrome c active la caspase-9 en formant un apoptosome composé d'Apaf-1, de cytochrome c et de caspase-9. Les voies de l'apoptose intrinsèque et extrinsèque jouent un rôle essentiel dans le traitement du cancer, car c'est une cible populaire de nombreuses stratégies de traitement [86].

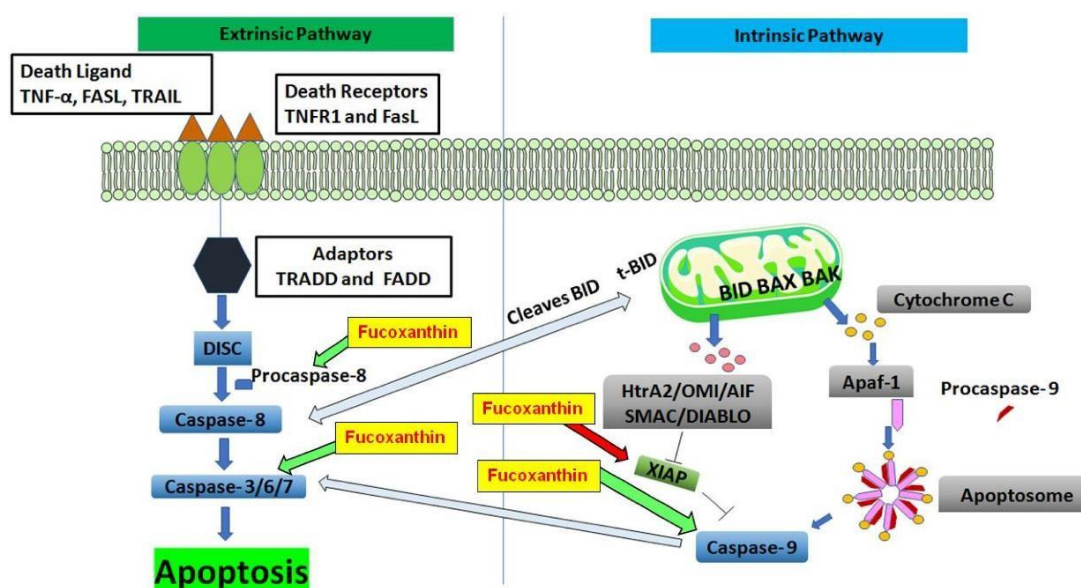


Figure 31 : L'effet proposé de la fucoxanthine sur les voies extrinsèques (récepteur de la mort) et intrinsèques (mitochondriales) de l'apoptose. Les flèches rouges indiquent que l'inhibition est induite par la fucoxanthine, et les flèches vertes indiquent que l'activation est induite par la fucoxanthine [86].

Une grande variété de produits naturels sont reconnus pour leur capacité à induire l'apoptose. L'effet de la fucoxanthine a été étudié dans de nombreuses cellules cancéreuses. Dans le cancer du côlon, il a été démontré que la fucoxanthine réduit de manière remarquable l'expression de Bcl-2 dans les cellules Caco-2. Le traitement à la fucoxanthine a augmenté les clivages de la procaspase-3 sans aucun effet sur les taux de protéines des antiapoptotiques Bcl-2, Bcl-xL ou protéine X associée à Bcl-2 (Bax) proapoptotique dans les cellules cancéreuses de leucémie humaine. Dans les cellules cancéreuses du lymphome, on a montré que la fucoxanthine augmentait l'apoptose caspase dépendante et inhibait l'activation d'AP-1, d'Akt et de NF-κB, tout en déminuant les protéines antiapoptotiques XIAP et Bcl-xL. Dans le cas du LC non à petites cellules, la fucoxanthine modulait le p53, augmentait le modulateur d'apoptose (PUMA), le Saf, p21 et p53, et augmentait l'expression de Bcl-2 et de caspase-3 et -8. Dans la

lignée cellulaire du mélanome humain B16F10, la fucoxanthine diminue le Bcl-xL, activant la caspase-3, -9 et le poly ADP-ribose polymérase (PARP). Dans les cellules PC-3 du cancer de la prostate, la fucoxanthine induit la procaspase-3 et les clivages PARP et réduit l'expression de Bcl-2 et de Bax.

L'induction de l'apoptose est considérée comme une stratégie attrayante pour le traitement du cancer. Dans les lignées cellulaires du cancer du sein, la fucoxanthine a induit une apoptose et protège contre les dommages à l'ADN. La fucoxanthine (25 μ M) induit une apoptose dans les cellules cancéreuses du sein humain du MCF-7.

In vivo, l'apoptose provoquée par la fucoxanthine s'est accompagnée d'une diminution des taux de protéines de Bcl-xL, ce qui a entraîné l'activation de caspase-3, caspase-9 et de PARP chez la souris Balb/c. La compréhension de la pathogénèse des conditions résultant de troubles apoptotiques désordonnés aidera au développement ou à la découverte de médicaments qui ciblent des gènes apoptotiques spécifiques ou des voies de signalisation.

La figure 31 montre l'effet proposé de la fucoxanthine sur les voies extrinsèques (récepteur de la mort) et intrinsèques (mitochondriales) de l'apoptose. Dans la voie extrinsèque, les ligands de mort se lient aux récepteurs de mort transmembranaires et déclenchent l'assemblage sur la surface cellulaire. Cette agrégation emploie des protéines adaptatrices sur le site cytoplasmique des récepteurs, formant le DISC. Après la formation du DISC, les molécules de procaspase sont rapprochées les unes des autres, ce qui permet l'activation autocatalytique et la libération dans le cytoplasme. Une cascade caspase est activée, et caspase-8 médie le clivage de la protéine proapoptotique Bid en t-bid, qui interagit avec et provoque la libération de facteurs proapoptotiques mitochondriaux reliant les deux voies.

Il a été démontré que la fucoxanthine induit la procaspase-8. Dans la voie intrinsèque, BAX et BID se lient à la membrane externe des mitochondries. BAK (Bcl-2 Antagonist/Killer) interagit alors avec BAX et BID, provoquant la libération de facteurs proapoptotiques tels que (Smac/DIABLO), HtrA2, OMI, AIF, et cytochrome c dans le cytosol en réponse à divers stimuli apoptotiques. La liaison d'Omi/HtrA2 ou de Smac/DIABLO à un IAP stimule l'activation des caspases et perturbe l'interaction des IAP avec la caspase-3 ou -9. Il a été démontré que la fucoxanthine inhibe le XIAP et induit des procaspases-3 et -9. Le Cytochrome c lie Apaf-1 déclenchant la formation de l'apoptosome et provoquant l'activation de la procaspase-9, conduisant à l'apoptose [86].

3.2.3.6 Effet de la fucoxanthine sur l'angiogénèse

L'angiogénèse est le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui jouent un rôle vital dans la formation d'un nouveau réseau vasculaire. Le réseau vasculaire fournit de l'oxygène, des nutriments, des cellules immunitaires et l'élimination des déchets, et en l'absence de ce réseau, les tumeurs deviennent apoptotiques ou nécrotiques. La croissance des tumeurs et des métastases dans de nombreux cancers est un facteur important dans l'angiogénèse. L'augmentation des taux d'angiogénèse est corrélée à une diminution de la survie chez les patients atteints de cancer. La migration cellulaire et l'invasion sont essentielles à l'angiogénèse et à la métastase du cancer.

Des études ont montré que l'angiogénèse dans les tumeurs est nécessaire pour le développement de métastases et de tumeurs impliquant des facteurs de croissance tels que IL-8, VEGF (bFGF/FGF-2) et MPM (Malignant Pleural Mesothelioma). La surexpression des cytokines a des effets néfastes sur l'angiogénèse et stimule l'invasion et la migration des tissus. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que $TNF\alpha$, interleukine (IL)-1, IL-1, IL-6 et IL-8, ainsi que les facteurs de croissance des cytokines, y compris VEGF et FGF, établissent un microenvironnement qui favorise la progression des tumeurs et stimule des processus tels que l'angiogénèse, la migration et l'invasion.

L'innovation des composés naturels comme inhibiteurs efficaces de l'angiogénèse est une bonne approche pour la prévention du cancer. Les effets antiangiogéniques de la fucoxanthine ont été étudiés dans l'anneau aortique du rat et cultivés dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine. On sait que la fucoxanthine inhibe fortement la différenciation des cellules progénitrices endothéliales en cellules endothéliales et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Dans les cellules de mélanome de souris B16-F10, la fucoxanthine (30 μ M) a supprimé l'invasion mesurée par une migration cellulaire dans la cicatrisation des plaies ainsi que par un essai d'invasion transwell. La fucoxanthine a également supprimé l'union des cellules B16-F10 aux cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) activées par le $TNF-\alpha$. Le CD44, le C-X-C et la métallopeptidase matricielle 9 ont également diminué, ce qui est connu pour induire l'invasion et la migration du cancer et réduire la formation de fibres d'actine dans les cellules [86].

Des études *in vivo* sur des souris greffées avec des cellules MDA-MB-231 et injectées avec 100 et 500 μ mol/L de fucoxanthine ont montré des effets antiangiogéniques. La fucoxanthine a inhibé la migration cellulaire et la formation de tubes de façon significative en fonction de la

dose. La morphologie du cytosquelette HLEC (cellules endothéliales lymphatiques humaines) a été transformée par la fucoxanthine tout en diminuant la formation de pseudopodes. L'angiogenèse et l'angiogenèse lymphatique sont des phénomènes importants impliqués dans la cancérogenèse et sont liés à un mauvais pronostic [86].

3.2.3.7 Effet de la fucoxanthine sur les cytokines

En 1863, Rudolf Virchow a établi la relation entre le cancer et l'inflammation chronique en se référant aux cellules immunitaires introduites dans les échantillons de tumeur pour interpréter le développement de la tumeur aux sites de l'inflammation. L'inflammation entraîne la promotion et l'initiation de métastases, d'angiogenèse et de tumeurs. Dans le microenvironnement tumoral, l'inflammation affecte les cellules immunitaires et active la sécrétion de cytokines. Les cytokines sont des protéines sécrétées hautement inductibles qui interviennent dans la communication cellulaire du système immunitaire. Elles jouent un rôle important dans le contrôle de l'induction et de la protection du cancer. Les cytokines sont principalement générées par les macrophages et les lymphocytes, mais elles peuvent être fabriquées par les cellules endothéliales, les tissus conjonctifs, les cellules épithéliales et les adipocytes.

Par conséquent, il n'est pas surprenant que les cytokines influencent grandement la croissance tumorale *in vivo*. Ce groupe distinct et substantiel de facteurs anti-inflammatoires et pro-inflammatoires sont classés en familles en fonction de leurs récepteurs respectifs ou en fonction de leur homologie structurelle. Alternativement, ils représentent des systèmes avec de nombreux membres fonctionnellement et moléculairement uniques qui sont produits par des cellules cancéreuses et fonctionnent comme inhibiteurs ou promoteurs de croissance tumorale. Les cytokines interviennent comme médiateurs de la réponse effectrice des immunités cellulaires héréditaires et atteintes, et elles peuvent s'engager dans le mécanisme de contournement des cellules tumorales du système d'immunosurveillance. De nombreuses cytokines modulent le microenvironnement tumoral inflammatoire, y compris TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, IL20, TGF- α , IL-23 et VEGF. Ces cytokines stimulent l'activation des récepteurs cytokines conduisant à l'invasion des cellules cancéreuses, la prolifération et la signalisation intracellulaire par NF- κ B pour faire progresser le développement tumoral [86].

Dans les cellules immunitaires dérivées de la moelle osseuse, la fucoxanthine a réduit l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6 induits par le LPS/ATP. De plus, la fucoxanthine a montré une diminution des IL-1 β et IL-6 dans les astrocytes induits par LPS/ATO. La fucoxanthine a diminué le TNF-

α et l'IL-6 et augmenté l'expression de l'IL-10 dans la peau des souris BALB/c. De plus, la fucoxanthine a réduit l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF- α dans les modèles d'inflammation cellulaire et de septicémie induite par le LPS. Dans les lésions pulmonaires aiguës, la fucoxanthine a réduit l'expression de l'ARNm de facteurs proinflammatoires tels que l'IL-6, iNOS, Cox-2 et IL-10 et a réduit la signalisation NF- κ B dans les cellules monocytes/macrophages RAW264.7. Les concentrations d'ARNm IL-6 dans les tissus adipeux blancs de souris diabétiques/obèses ont été réduites par la fucoxanthine. Entre-temps, la fucoxanthine a atténué la production d'IL-1 β et d'IL-6 dans les kératinocytes humains, les cellules HaCaT. La fucoxanthine a induit le cytokine ligand induisant l'apoptose liée au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) et a stimulé l'apoptose dans les cellules du cancer du col via la voie de signalisation PI3K/Akt / NF- κ B. Des études montrent que la fucoxanthine a réduit de façon significative les taux de VEGF-C, de VEGFR-3, de NF- κ B, de phospho-Akt et de phosphoPI3K dans les cas de cancer du sein. De plus, les données ont montré que la fucoxanthine inhibait l'expression de l'ARNm du VEGF-C dans les cellules MDA-MB-231 [86].

3.2.3.8 Effet synergétique du fucoxanthine et du LY-294002

Le GBM ou OMS grade IV, est une tumeur cérébrale maligne commune chez les adultes. Le GBM se produit dans environ 80 % des gliomes malins. Les patients atteints de GBM ont un mauvais pronostic et meurent généralement rapidement s'ils ne sont pas traités. La plupart des patients meurent dans les 2 ans et le temps de survie global est moins d'un an à partir de la date diagnostiquée [87]. La chimiothérapie actuelle, conjuguée à la chirurgie et à la radiothérapie, n'apporte que des avantages mineurs aux patients, et il existe un besoin considérable de développer de nouvelles thérapies efficaces.

Le fait que la pharmacothérapie pour le GBM n'a pas été un succès reflète probablement notre manque de connaissances détaillées sur les voies de signalisation qui contrôlent la croissance et la différenciation du GBM. LY-294002 cible une voie importante souvent mutée en GBM, la voie PI3K/Akt, qui semble particulièrement importante dans la prolifération du glioblastome, mais qui joue également un rôle central dans la régulation de la survie des cellules tumorales, de la motilité, de l'angiogenèse et du métabolisme [88]. LY294002 était le premier inhibiteur synthétique de PI3K. La structure chimique de LY294002 était basée sur la quercétine, un composé modélisé qui inhibe le PI3K ainsi que diverses autres protéines kinases [89].

La fucoxanthine est un autre produit naturel qui a une activité inhibitrice de PI3K et un potentiel thérapeutique dans le glioblastome.

Des études antérieures sur l'activité de la fucoxanthine dans les cellules de glioblastome à U87MG ont montré la modulation de plusieurs protéines individuelles impliquées dans l'apoptose, y compris le lymphome à cellules B 2 (Bcl-2), BAX, la caspase-3 et la caspase-9, qui sont tous impliqués dans la voie PI3K/Akt.

Pour déterminer si le fucoxanthine et le LY-294002 combinés sont synergiques dans le système U87MG, la synergie des deux composés dans les expériences de combinaison a d'abord été analysée en fonction de la synergie de Loewe, en observant une synergie significative dans la plage de concentration de 10 à 100 μ M de LY-294002 combinée à 16, 20 et 25 μ M de fucoxanthine.

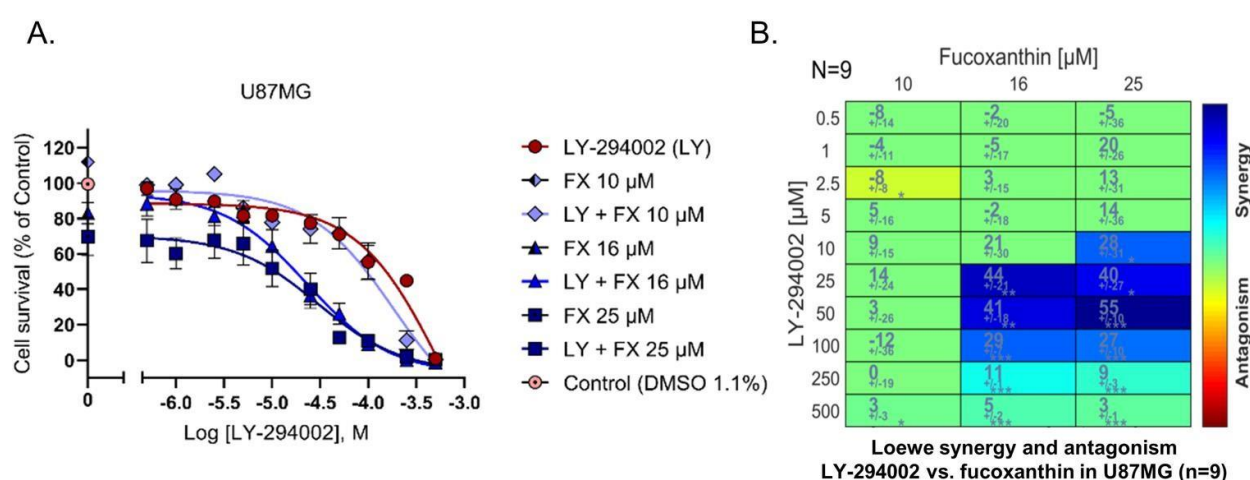


Figure 32 : A) Courbes dose-réponse de LY-294002 et de fucoxanthine utilisant trois concentrations de fucoxanthine (10 μ M, 16 μ M et 25 μ M) avec 10 concentrations distinctes de LY-294002. B) Analyse de synergie Loewe [88].

Les traitements de fucoxanthine et de LY-294002 sont en synergie, avec une synergie maximale observée dans ces études à 50 μ M de LY-294002 et 25 μ M de fucoxanthine, bien en dessous de leurs CI50 individuelles. Ces données indiquent qu'il y a des éléments dans les deux voies de réponse qui se complètent, augmentant ainsi l'inhibition de la croissance.

La fucoxanthine a un effet transcriptomique sur la voie PI3K/Akt, augmentant l'expression de 10 gènes impliqués dans cette voie après 24h, dont 5 restent augmentés après 48h de traitement. Dans le même temps, l'expression de 24 gènes est diminuée à 24h, 19 de ces gènes restants diminués après 48h de traitement.

Les deux composés ont augmenté l'expression de JAK2, un composant de la voie PI3K, LY-294002 à 24h et 48h, la fucoxanthine seulement à 24h. JAK2 module la voie PI3K/mTOR et a été décrit comme une co-cible potentielle pour les inhibiteurs PI3K [88].

La voie RB, composée d'inhibiteurs et d'activateurs des kinases dépendantes de la cycline, le suppresseur de tumeur de rétinoblastome (RB) et la famille E2F des facteurs de transcription, joue un rôle crucial dans la régulation de la progression du cycle cellulaire et de la mort cellulaire car ses constituants sont activés et/ou inhibés par des signaux de croissance et des signaux suppresseurs. En outre, plusieurs composantes de cette voie, à savoir p16Ink4a, cycline D1 et RB, sont fréquemment modifiées dans les cellules cancéreuses, y compris la suppression/mise sous silence du locus p16Ink4a, l'amplification de la focalisation cycline D1 et la mutation biallélic du gène RB1. Ainsi, les composantes de cette voie RB sont des cibles rationnelles dans la thérapie du cancer [90].

Le fucoxanthine a un effet transcriptomique marqué sur la voie du rétinoblastome : L'expression de 42 gènes de cette voie est diminuée à 24h, et 12 autres le sont après 48h de traitement. LY-294002 diminue également l'expression des gènes au sein de cette voie, avec 35 gènes présentant une diminution à 24h, dont 19 restent diminués à 48h.

La fucoxanthine et le LY-294002 arrêtent le cycle cellulaire en diminuant les kinases cyclines dépendantes CDK1 et CDK2, ainsi que les cyclines D4 et D6, et le facteur de transcription initiateur du cycle cellulaire principal E2F. La régulation du cycle cellulaire s'exerce par la voie du rétinoblastome, l'une des voies les plus réduites dans le cas des deux composés aux deux temps.

Le profil d'expression des gènes observé pour LY-294002 était plus constant que celui de la fucoxanthine. La disparité des réponses d'expression des gènes entre les points de 24 h et de 48 h pour la fucoxanthine peut indiquer que ce composé induit des effets d'expressions plus complexes au fil du temps que ne le fait le LY-294002 [88].

3.2.4 Silymarine

En raison de ses remarquables activités biologiques, le chardon-Marie [*Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae] est une plante médicinale importante [91]. Il appartient à la famille des Astéracées et est répandu dans le monde entier sous des formes sauvages ou cultivées, mais principalement dans la région méditerranéenne, notamment dans la région nord-africaine où il pousse spontanément [92]. Les fruits sont utilisés depuis plus de 2000 ans comme remède contre plusieurs maladies, notamment les troubles du foie et des voies biliaires. L'extrait spécial de chardon-Marie, la silymarine, stimule la régénération du foie et ses constituants agissent comme des agents antioxydants, anti-inflammatoires et hépatoprotecteurs, ce qui les rend efficaces dans le traitement de l'intoxication aux champignons (*Amanita* sp.), de l'hépatite, de

la cirrhose et de la fibrose hépatique. De plus, les extraits de fruits de chardon-Marie ont des activités antivirales et antitumorales et leurs constituants font l'objet de recherches intensives dans la thérapie clinique du cancer pour la prévention, le traitement et l'amélioration des effets secondaires associés à la chimiothérapie. Les préparations de chardon-Marie sont sûres, bien tolérées et ne causent pas d'effets secondaires graves, à l'exception de légères réactions gastro-intestinales et allergiques [91].

Les effets thérapeutiques du chardon-Marie sont étroitement liés à la présence du complexe flavonoïde appelé silymarine. Ce mélange est composé de silybine A et B, d'isosilybine A et B, de silychristine et de silydianine. La plus grande quantité de ce complexe se trouve dans les fruits de la plante [93].

3.2.4.1 Structure chimique

La silymarine représente 1,5 à 3% du poids sec du fruit et est un mélange isomérique de complexes flavonoïdes uniques - les flavonolignanes. Les principaux représentants de ce groupe présents dans la silymarine sont la silybine, l'isosilybine, la silychristine, l'isosilychristine, la silydianine et la silimonine [94].

Les composés de la silymarine appartiennent à la classe chimique des flavonolignanes. Ce terme largement utilisé est trompeur car les flavonolignanes ne sont pas composés d'un flavonoïde et d'une unité de lignane. Les lignanes sont un groupe de métabolites végétaux phénoliques secondaires qui se forment par couplage oxydatif de deux unités de phénylpropanoïdes (C6C3). Dans les lignanes classiques, les unités C6C3 sont liées par les carbones centraux (β) de leurs chaînes latérales. Les néolignanes sont également des produits de condensation d'unités de phénylpropanoïdes, mais la liaison réelle varie et n'implique pas plus d'un carbone β des parties C3. Les flavonolignanes, appelées "lignanes non conventionnels" ou "lignanes hybrides", sont biogénétiquement liées aux lignanes et aux néolignanes car elles ont des voies biosynthétiques similaires. Formellement, les flavonolignanes sont dérivés de deux unités de phénylpropanoïdes, mais ils ont une partie structurelle supplémentaire qui les place également dans la catégorie des flavonoïdes. Les flavonolignanes présentent une diversité structurale importante en raison de la liaison C-C ou C-O de l'unité C6C3 avec le noyau flavonoïde dans différentes positions, ce qui donne des cycles de dioxane, de furane, de cyclohexane ou des chaînes latérales étherées simples. En général, ces composés contiennent plusieurs centres chiraux, ce qui fait qu'ils se présentent généralement sous forme de stéréoisomères dans la nature. Jusqu'à aujourd'hui, 23 flavonolignanes ont été décrits dans *Silybum marianum* [91].

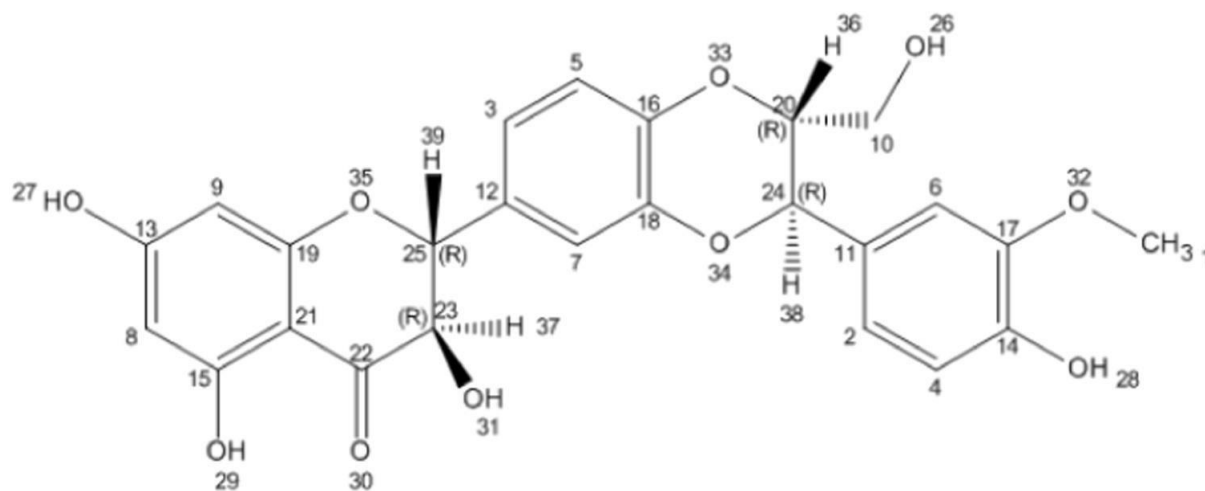


Figure 33 : Structure chimique de la silybine [95].

3.2.4.2 Extraction

Plusieurs techniques d'extraction ont été utilisées pour extraire la silymarine des graines de *Silybum marianum*, telles que la PLE, l'extraction à l'eau subcritique, la SFE, l'extraction assistée par ultrasons et la MAE [92].

En raison de la teneur élevée en lipides dans les fruits du chardon-Marie (supérieure à 25 %), la Pharmacopée européenne recommande un processus d'extraction en deux étapes de la silymarine à partir de la matrice : Tout d'abord, les fruits sont dégraissés pendant 6 heures en utilisant du n-hexane ; ensuite, la silymarine est extraite avec du méthanol pendant encore 5 heures. Cependant, l'application de cette procédure en tant que préparation d'échantillon avant l'analyse chromatographique de la silymarine serait difficilement économique. Non seulement cela prend trop de temps, mais cela nécessite également de grandes quantités de solvants toxiques et génère trop de déchets. Les chercheurs se sont donc concentrés sur des méthodes alternatives de préparation d'échantillons végétaux qui permettent d'éliminer les inconvénients de l'approche traditionnelle. L'extraction liquide sous pression est l'une de ces méthodes émergentes utilisée dans un nombre croissant d'études analytiques plus récentes, car elle présente d'importants avantages par rapport aux techniques d'extraction traditionnelles [93].

La PLE permet d'utiliser des extracteurs à une pression élevée, et par conséquent, à des températures supérieures à leur point d'ébullition. La haute température augmente la vitesse de diffusion de l'analyte à travers la paroi cellulaire, sa solubilité dans l'extracteur et diminue la viscosité et la tension de surface du solvant. Ces facteurs améliorent le contact des analytes avec le solvant et augmentent l'efficacité de l'extraction. La possibilité d'appliquer la PLE pour l'isolement de la silymarine du chardon-Marie a été mentionnée par Benthin et al. (. Cependant,

il n'existe pas de rapports dans la littérature sur l'influence des conditions d'extraction de la PLE sur l'efficacité d'extraction de ces composés. (L'effet des conditions d'extraction à l'eau chaude sur l'efficacité d'extraction de la silymarine est connu dans la littérature.) Comme la PLE est reconnue comme l'une des techniques d'extraction les plus efficaces utilisées pour l'isolement de composés biologiquement actifs à partir des plantes, la question se pose de savoir si son application permet un isolement complet de la silymarine des fruits du chardon-Marie dans un processus d'extraction en une seule étape (sans étape de délipidation) [93].

3.2.4.3 Relation structure activité

Le silymarine est un composant des polyphénols et a la capacité d'absorber et de neutraliser les radicaux libres d'oxygène. Les propriétés antioxydantes du silymarine sont dues à sa structure polyphénolique ainsi qu'au groupe méthoxy présent sur l'un des cycles phénoliques. Il réduit le stress oxydatif et protège les cellules contre l'apoptose [96].

Des études ont montré que dans les flavonoïdes, le groupe 3-OH connecté à une double liaison 2,3-conjuguée avec le groupe carbonyle C-4 est important pour une activité élevée de capture des radicaux libres (RSC). Une étude détaillée sur la SAR a été réalisée sur des dérivés méthylés sélectivement de la silybine et de la 2,3-déshydrosilybine afin de déterminer les sites de RSC. L'activité a été évaluée à l'aide de trois tests différents (capture du radical diphenyl picrylhydrazyl, inhibition de la peroxydation lipidique et inhibition de la production d'anion superoxyde). Le mécanisme de l'activité antiradicale de la silybine a été proposé sur la base de la dimérisation radicalaire médiée par la laccase de ses dérivés 7-O-méthylés [97].

3.2.4.4 Biodisponibilité

En raison de sa structure chimique hautement hydrophobe et non ionisable, la silybine présente une faible solubilité dans l'eau, inférieure à 50 µg/mL, ce qui a une grande influence sur sa biodisponibilité. Cependant, la solubilité de la silybine augmente significativement dans divers solvants organiques : par exemple, les paramètres de solubilité de la silybine dans le transcutool, l'éthanol, le polysorbate 20 ou le mono-oléate de glycéryle augmentent respectivement à 350,1, 225,2, 131,3 et 33,2 mg/mL. Après administration orale, la silybine est rapidement absorbée dans l'estomac (avec un Tmax d'environ 2 à 4 heures et une demi-vie d'environ 6 à 8 heures). Cependant, comme mentionné précédemment, l'efficacité de l'absorption est plutôt faible. Des études réalisées sur des modèles de rats ont montré que la biodisponibilité orale absolue de la forme pure de silybine est d'environ 0,95 %. La biodisponibilité de la silybine dans le tractus

gastro-intestinal dépend de divers facteurs, tels que la concentration de la préparation et la présence de substances supplémentaires ayant un caractère solubilisant (par exemple, les graisses, les protéines, les acides aminés, le cholestérol ou d'autres flavonoïdes). Les concentrations de silybine dans le sang après administration orale de préparations conventionnelles basées uniquement sur un extrait de silymarine sont considérées comme faibles [94].

La biodisponibilité de la silybine peut être considérablement améliorée en ajoutant des substances solubilisantes au produit pharmaceutique standard à base de silymarine. D'autres moyens potentiels d'augmenter la biodisponibilité orale de la silybine consistent à utiliser de la phosphatidylcholine dans sa préparation, car cela permet de créer des phytosomes. Les phytosomes sont connus comme un système de distribution phytolipidique, formant un pont entre les systèmes de distribution conventionnels et les nouveaux systèmes de distribution. Les phytosomes sont un complexe entre un produit naturel et des phospholipides naturels, tels que les phospholipides de soja. Ce complexe est obtenu par la réaction de quantités stœchiométriques de phospholipides et du substrat dans un solvant approprié. Une autre formulation qui a été créée pour augmenter la biodisponibilité de la silybine après administration orale est une combinaison de silybine, de phosphatidylcholine et de vitamine E, ce qui a considérablement amélioré la solubilité de la silybine. L'une des méthodes les plus efficaces pour intensifier la biodisponibilité de la silybine est la création de nanoémulsions et de nanosuspensions spécifiques. Une nanoémulsion de silybine peut être composée de sefsol-218 en tant qu'huile, de Tween 80 en tant que tensioactif et d'éthanol en tant que co-tensioactif (ayant une taille de gouttelette nano et une faible viscosité) [94].

3.2.4.5 Métabolisme et toxicité

Il y a eu plusieurs études sur le métabolisme et la biodisponibilité de la silymarine et de la silibinine. M. Fallah et al ont constaté que la silibinine présentait une faible biodisponibilité après administration orale, avec seulement 0,95 % retrouvés chez les rats. Suite à la consommation orale d'un extrait de chardon-Marie, les flavonolignanes ont été analysées. Legalon a été rapidement absorbé et excrété, tandis que la silibinine présentait une demi-vie de 6 heures. La conjugaison a été identifiée comme la principale voie de biotransformation de la silybine et de ses dérivés. Comme d'autres flavonoïdes, la silibinine est métabolisée par les enzymes du métabolisme des médicaments de phase II. L'administration orale de silibinine entraîne une augmentation de l'activité de la glutathion S-transférase (GST) et de la quinone

réductase (QR) dans le foie, l'estomac, les poumons, l'intestin grêle et la peau, de manière dépendante du temps et de la dose. Une forme conjuguée de silibinine peut fréquemment être détectée dans la circulation systémique. Après la consommation orale de silymarine chez des volontaires en bonne santé, seulement 10 % à 17 % de la silibinine plasmatique totale était libre et non conjuguée. Les métabolites les plus courants sont les mono-glucuronides, les diglucuronides et les sulfo-glucuronides, mais au total, 31 composés différents ont été caractérisés. Les formes conjuguées et libres de silibinine sont rapidement excrétées chez les rats et les humains, avec une demi-vie de 6,32 heures. Ainsi, la silibinine se caractérise par un métabolisme rapide, une biodisponibilité relativement faible et sa concentration plasmatique se situe généralement dans les limites de l'ordre du nanomole [95].

Le chardon-Marie est sans danger pour les humains à des doses thérapeutiques et a peu de réactions indésirables comme certains troubles gastro-intestinaux [98]. Lorsque la silymarine est administré à des doses thérapeutiques, il semble être relativement sûr chez l'homme. Il a été démontré qu'il est bien toléré par les patients à une dose élevée (700 mg) trois fois par jour pendant six mois [95].

3.2.4.6 Activités anticancéreuses

À ce jour, de nombreuses études ont montré que le SM possède des effets anticancéreux contre divers types de cancers, notamment le cancer gastrique, le cancer de la prostate, l'hépatocarcinome, le carcinome laryngé, le cancer du poumon, le glioblastome, le cancer du sein, le myélome multiple, le gliome, le cancer colorectal, le mélanome malin, le cancer de la vessie, le cancer de la peau, le carcinome nasopharyngé, le cancer du col de l'utérus et la leucémie. Par exemple, la silybine inhibe la croissance du cancer du foie, du cancer du côlon et du glioblastome *in vivo*. Des études ont montré que la silymarine peut inhiber la prolifération de diverses lignées cellulaires cancéreuses en modulant les voies de signalisation liées à l'apoptose et à l'arrêt du cycle cellulaire, notamment les voies de la signalisation du transducteur de signal et d'activateur de transcription 3 (STAT3), de la caspase et de la PI3K. STAT3 régule l'expression des gènes liés au cycle cellulaire, à la survie cellulaire, aux réponses immunitaires et à la résistance aux chimiothérapies et radiothérapies conventionnelles. La silybine est un inhibiteur naturel de l'activité de STAT3 et prévient l'apparition d'une résistance médicamenteuse contre le cancer médiée par STAT3 dans le contexte clinique. De plus, la silybine renforce l'effet inhibiteur du méthotrexate et réduit la mucosite induite par la radiothérapie et la toxicité hépatique *in vivo*. Les microARN (miARN) sont de petites

molécules d'ARN non codantes qui régulent post-transcriptionnellement l'expression des gènes et jouent un rôle clé dans la carcinogenèse en agissant en tant qu'oncogènes ou suppresseurs de tumeurs. La silybine induit une inhibition de la croissance en bloquant les cellules HepG2 dans la phase G1 du cycle cellulaire et régule à la hausse les miR223-3p et miR16-5p. De nombreux tumeurs localisées présentent un métabolisme élevé du glucose, et l'induction de la privation de glucose est une stratégie anticancéreuse potentielle. La silybine et la 2,3-déhydrosilybine ont été trouvées pour inhiber l'absorption cellulaire du glucose dans les cellules HuH7 et CaCo2 en interagissant avec GLUT. La prévention de la métastase et de l'invasion du cancer est cruciale pour réduire les taux de récurrence et de mortalité. La silybine inhibe la migration et l'adhésion des cellules MDA-MB-231 en modulant β 1-intégrine et les molécules en aval Cdc42, Raf-1 et D4GDI. La silybine méglumine entrave la transition épithélium-mésenchyme dans les cellules du carcinome pulmonaire non à petites cellules. De plus, des preuves soutiennent l'utilisation de SM en tant que médicament chimiothérapeutique adjuvant pour améliorer les effets anticancéreux et prévenir les effets secondaires de la chimiothérapie. Par exemple, la doxorubicine est une anthracycline largement utilisée en chimiothérapie anticancéreuse, et la silymarine et ses composants protègent les cardiomyocytes contre le stress oxydatif induit par la doxorubicine, probablement par la stabilisation de la membrane cellulaire et l'élimination des radicaux libres et du fer. Ces résultats soutiennent l'utilisation de SM, de la silymarine et de la silybine en tant que composés thérapeutiques potentiels pour le traitement du cancer [99].

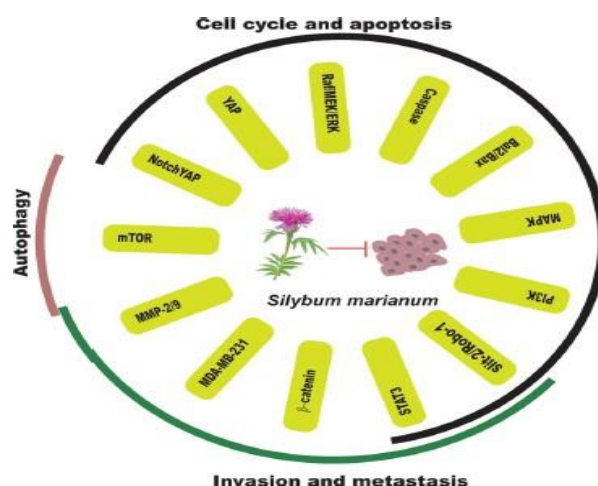


Figure 34 : *Silybum marianum* présente des activités anticancéreuses en modulant le cycle cellulaire et l'apoptose, l'invasion et la métastase, ainsi que l'autophagie en interférant avec plusieurs voies de signalisation, telles que les voies STAT3, MMP-2/9 et Mtor [99].

Kim et al, ont évalué les effets de la silymarine sur la prolifération et l'apoptose dans les cellules cancéreuses gastriques humaines (AGS). La viabilité et la migration des cellules AGS ont été

significativement réduites de manière dose-dépendante après l'administration de silymarine. La silymarine a augmenté le taux d'apoptose et le nombre de corps apoptotiques de manière dose-dépendante. La silymarine a significativement régulé à la hausse les niveaux de phosphorylation (p)-JNK, Bax et p-p38, ainsi que de la poly (ADP-ribose) polymérase clivée (PARP), tandis qu'elle a régulé à la baisse l'expression de Bcl-2 et de p-ERK1/2, de manière dose-dépendante. L'effet inhibiteur de la silymarine contre la croissance tumorale *in vivo* a également été étudié. La silymarine (100 mg/kg) a réduit le volume de la tumeur dans un modèle de xénogreffe de souris AGS et a augmenté l'apoptose dans les tumeurs. Ces effets ont été attribués à l'inhibition de p-ERK et de p-p38, et à l'activation de p-JNK. La silymarine pourrait jouer un rôle dans le traitement du cancer en raison de sa capacité à induire l'apoptose et à inhiber la croissance tumorale [95].

Dans un modèle de cancer de la prostate (ligne cellulaire DU145), la silibinine a réduit la phosphorylation constitutive de Stat3 de manière dépendante de la concentration. Les inhibiteurs de JAK1 et JAK2 ont également fortement réduit la phosphorylation de Stat3 mais n'ont pas entraîné de mort cellulaire par apoptose. De manière intéressante, l'effet maximal a été observé avec la combinaison d'un inhibiteur de JAK1 et de silibinine, ce qui a entraîné une réduction complète de la phosphorylation de Stat3, l'activation de la caspase-9 et de la caspase-3, et la mort apoptotique des cellules DU145. L'activité de la silibinine dans la ligne cellulaire de cancer de la prostate PC-3 a également été signalée par une diminution du nombre de cellules proliférantes, une augmentation des cellules apoptotiques, et une suppression de la densité microvasculaire tumorale et de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire. Ces effets de la silibinine étaient associés à un effet inhibiteur marqué sur les STATs (y compris pSTAT3). Par conséquent, la capacité de la silibinine à inhiber pSTAT3 se traduit par des effets significatifs d'inhibition de la croissance contre deux lignées cellulaires bien caractérisées de cancer de la prostate indépendant des androgènes (c'est-à-dire DU145 et PC-3) [100].

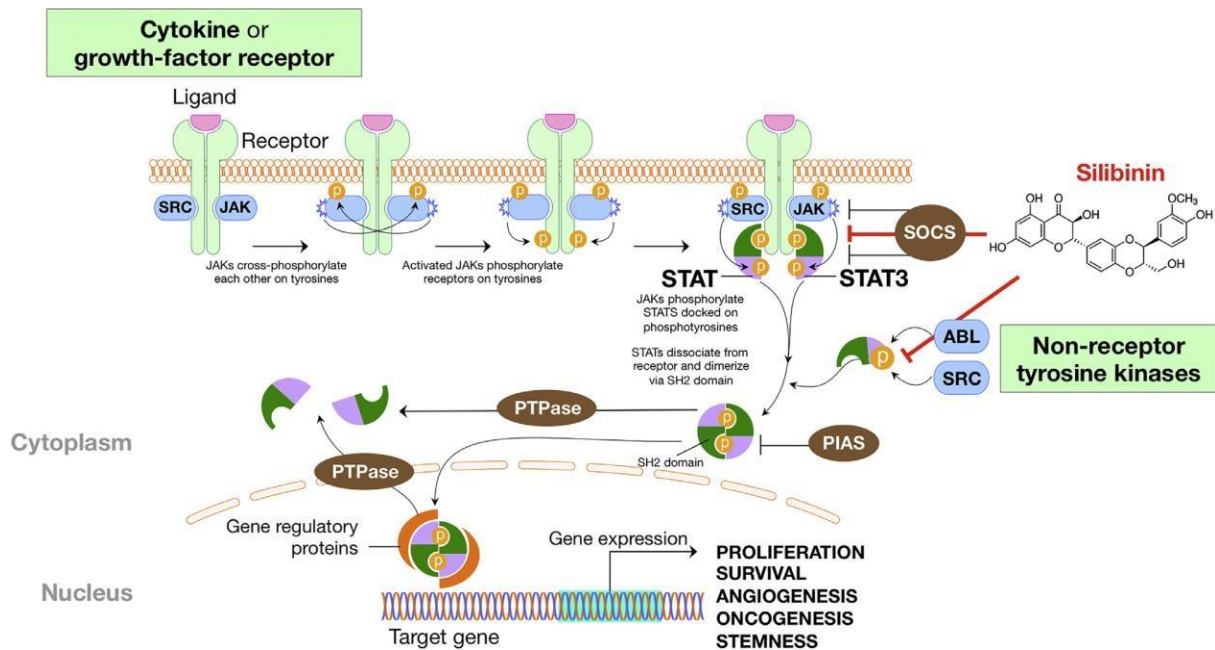


Figure 35 : Activation et régulation de la voie de signalisation STAT3 [100].

Concernant le cancer de la prostate, l'extrait enrichi en silymarine en combinaison avec doxorubicin présente des propriétés synergiques contre les lignées cellulaires DU145 et LNCaP PCa, perturbant la progression du cycle cellulaire et l'apoptose ; cependant, on en sait moins sur l'influence de la combinaison sur le potentiel autophagique des cellules du cancer de la prostate.

L'autophagie est un mécanisme endogène par lequel les cellules délivrent leurs propres matériaux cytoplasmiques et organites aux lysosomes pour dégradation. Pendant l'autophagie,

les composants cytoplasmiques sont englobés par des structures à double membrane (autophagosomes) et livrés aux lysosomes pour dégradation. Les complexes protéiques ULK1 et Beclin1/PI3KIII participent aux premiers stades de l'autophagie, conduisant à la formation de l'autophagosome. AMBRA1 est une protéine qui se lie directement à BECLIN 1, participant à la nucléation des autophagosomes. Les protéines LC3 sont des protéines structurelles des membranes des autophagosomes. Après leur synthèse, la protéine LC3 est clivée pour donner une forme cytosolique appelée LC3-I qui est ensuite convertie en forme associée aux autophagosomes, la LC3-II. Pendant la formation de l'autophagosome, la LC3-II se trouve à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane, ce qui en fait un marqueur adapté pour surveiller l'autophagie. Les protéines p62 et NBR1 interagissent également avec la protéine LC3 et jouent un rôle crucial dans le flux autophagique. Le rôle de l'autophagie dans la progression ou la prévention de la croissance des cellules cancéreuses reste controversé ; cependant, en cas de déséquilibre dans le métabolisme cellulaire, lorsque la dégradation cellulaire chevauche la synthèse cellulaire, les cellules cancéreuses meurent [101].

3.2.5 Acétogénines

Annona muricata (Graviola) est un membre de la famille des Annonacées qui a suscité beaucoup d'intérêt au cours des dernières décennies en raison de son potentiel pharmaceutique. Auparavant, des études ont rapporté que l'*Annona muricata* avait été utilisée en médecine traditionnelle pour traiter de nombreuses maladies telles que le diabète, la diarrhée, la fièvre, l'inflammation et les douleurs d'estomac. Depuis lors, la bioactivité et la toxicité de cette plante ont attiré l'attention de nombreux chercheurs [102].

Le fruit, l'écorce, les feuilles et les racines de l'*A. muricata* sont connus pour être riches en flavonoïdes, en alcaloïdes isoquinoléiniques et en acétogénines annonacées (ACGs). Il a été rapporté que la tige, les feuilles et les graines de la graviola contiennent plus de 70 acétogénines [103].

Des études récentes ont suggéré que la Graviola exprime également des effets analgésiques et anti-inflammatoires, favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la cytotoxicité sur les cellules cancéreuses, ce qui pourrait être dû à la présence d'alcaloïdes, d'huiles essentielles et d'acétogénines [104].

3.2.5.1 Structure chimique

A. muricata s'est révélée être la source la plus abondante de composés ACG. Par exemple, les chercheurs ont identifié plus de 120 acétogénines à partir d'extraits méthanoliques, éthanoliques ou d'autres extraits organiques de différentes parties de *A. muricata* telles que les feuilles, les graines, l'écorce, les tiges, la pulpe et la peau du fruit [105].

Le groupe principal, les ACGs, est un ensemble unique de dérivés d'acides gras à longue chaîne C35 ou C37 issus de la voie des polykétides. Les ACGs trouvées dans la *Graviola* comprennent Annocatalin, annohexocin, annomonicin, annomontacin, annomuricatine A et B, annomuricine A à E, annomutacin, annonacine, annonacinone, annopentocine A à C, cis-annonacine, cis-corossolone, cohibine A à D, corepoxylone, coronine, corossoline, corossolone, donhexocin, epomuricinéine A et B, gigantétrocine, gigantétrocine A et B, gigantétrocineone, gigantétronénine, goniotalamicine, iso-annonacine, javoricine, montanacine, montécristine, muracine A à G, muricapentocine, muricatalicine, muricatalin, muri-caténol, uricatétrocine A et B, muricatine D, muricatocine A à C, muricine H, muricine I, muricoréacine, murihexocin 3, murihexocine A à C, murihexol, murisoline, robustocine, rolliniastatine 1 et 2, sabadéline, solamine, uvariamicine I et IV, xyromaticine isolées des feuilles, de l'écorce des racines et des tiges de la *Graviola* [104].

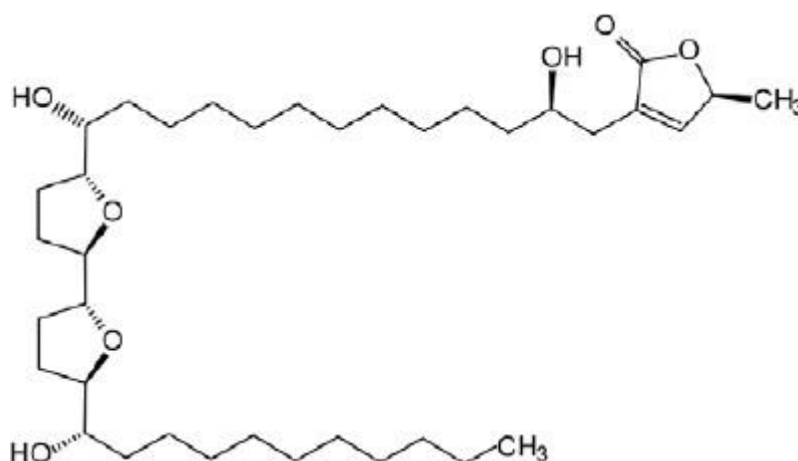


Figure 36 : La structure chimique de la bullatacine, l'une des trois principales molécules d'acétogénines annonacées comprenant également l'asimicine et la bullatalicine, est considérée comme la molécule la plus bioactive et anticancéreuse trouvée dans l'extrait de *Graviola* [104].

Ces acétogénines ont démontré leur sélectivité et leur toxicité contre divers types de cellules cancéreuses sans nuire aux cellules saines et normales de l'hôte [104]. Ces composés se caractérisent par une combinaison C2 avec du 2-propanol pour former un cycle lactone, et

généralement par une cyclisation avec de l'oxygène pour former un à trois motifs de tétrahydrofurane ou de tétrahydropyrane [103].

3.2.5.2 Relation structure-activité

Les ACGs induisent une cytotoxicité, au moins en partie, en inhibant le complexe I mitochondrial, qui est impliqué dans la phosphorylation oxydative et la synthèse d'ATP. Étant donné que les cellules cancéreuses ont une demande plus élevée en ATP que les cellules normales, les inhibiteurs du complexe I mitochondrial présentent un potentiel dans la thérapie du cancer [106].

Une étude a évalué 14 acétogénines contre la même lignée cellulaire résistante à l'adriamycine MCF-7 afin d'établir leurs SAR. Tous les composés ont été testés avec de l'adriamycine, de la vincristine et de la vinblastine, en tant qu'agents chimiothérapeutiques standards. Parmi les 14 acétogénines, 13 étaient généralement plus puissantes que les trois médicaments standards. La bullatacine est 258 fois plus cytotoxique contre MCF-7/ADR que l'adriamycine. Les acétogénines ayant la stéréochimie thréo-trans-thréo-trans-érythro de C-15 à C-24 étaient les plus puissantes parmi celles possédant des cycles THF bis-adjacents. Le composé le plus puissant, la gigantétrocine A (une acétogénine à cycle mono- tetrahydropyran), était deux fois plus puissant que la bullatacine. La longueur optimale de la chaîne alkyle entre le cycle THF et la γ -lactone est de 15 carbones. La réduction de la longueur de la chaîne alkyle diminue significativement la puissance [107].

3.2.5.3 Extraction

De nombreuses techniques sont utilisées pour extraire les composés bioactifs du fruit de la Graviola, telles que l'extraction Soxhlet et l'extraction par macération. Ces méthodes ont démontré une faible efficacité d'extraction, une pollution environnementale ainsi qu'un temps d'extraction prolongé requis. En revanche, une technique d'extraction moderne et plus efficace telle que la MAE couplée à des liquides ioniques (LI) a accéléré la recherche en chimie analytique en tant que solvants respectueux de l'environnement et personnalisés [102]. Elle consiste à mélanger un gramme de l'échantillon séché avec 30 mL d'une solution de chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium [C4MIM] [Cl] à une concentration de 0,5 mol/L. Ensuite, la suspension est chauffée à l'aide d'un four à micro-ondes à une puissance de 700 W pendant 3 minutes. Après chaque irradiation, les extraits obtenus (IL-GFE) sont refroidis à 25 °C, filtrés à travers un papier filtre Whatman 3 mm, puis transférés dans un tube à essai. Les tubes sont

congelés à -20 °C, puis lyophilisés à l'aide d'un lyophilisateur Christ Alpha pendant 72 heures. Ensuite, la poudre est stockée dans un congélateur à 4 °C jusqu'à son utilisation [108].

Il convient de souligner que les études sur les cultures cellulaires ne disent rien sur la biodisponibilité des ACG, qui peut être faible, mais peut être améliorée en formulant des doses avec du PEG [109].

3.2.5.4 Toxicité

Les études menées sur des patients des Antilles françaises, dont l'alimentation est riche en graviola, ont révélé le développement d'un type de parkinsonisme résistant au médicament couramment utilisé pour traiter les tremblements, la lévodopa. Cette observation doit inciter les scientifiques à approfondir leurs recherches pour déterminer si les acétogénines et les alcaloïdes présents dans le fruit de la graviola pourraient être toxiques pour les cellules cérébrales, en particulier les neurones dopaminergiques, qui sont les principales cellules affectées dans la maladie de Parkinson [110].

Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer la toxicité de *A. muricata*. Le niveau de toxicité de *A. muricata* dépend de la partie de la plante ainsi que du solvant. Une étude a montré que l'extrait aqueux de *A. muricata* avait une DL50 > 5 g/kg, tandis que celle de l'extrait éthanolique était >2 g/kg. Une autre étude a rapporté une DL50 supérieure à 211 mg/kg pour l'extrait aqueux de feuilles de *A. muricata*, ce qui est supérieur à la limite de consommation quotidienne recommandée pour les humains. L'extrait aqueux de *A. muricata*, à des doses supérieures à 1 g/kg, peut entraîner des conditions hypoglycémiques et une hyperlipidémie, tandis que des doses supérieures à 5 g/kg peuvent endommager les reins. De plus, des doses élevées d'acétogénines peuvent être neurotoxiques et peuvent causer des troubles neurodégénératifs. Certains alcaloïdes présents dans *A. muricata* sont également soupçonnés d'affecter les cellules nerveuses. Cependant, la recherche sur la neurotoxicité de l'annonacine indique que les conditions neurodégénératives causées par ces composés surviennent en raison d'une exposition ou d'une consommation continue [111].

3.2.5.5 Activité anticancéreuse

L'activité anticancéreuse de la graviola a été largement étudiée, et la cytotoxicité de la graviola a été rapportée pour plusieurs types de cancers tels que le cancer du sein, colorectal, de la peau, de la tête et du cou, du poumon, du foie, du pancréas, de la prostate et la leucémie [110].

Comme mentionné précédemment, les extraits d'*Annona muricata* ont montré une activité biologique significative selon certaines études *in vitro*, qui ont démontré la toxicité de cette plante sur les lignées de cellules cancéreuses sans causer de dommages aux cellules normales [105].

Les études ont révélé que les extraits de Graviola ont une inhibition sélective des cellules du CS par la régulation négative du EGFR. Le EGFR est un oncogène fréquemment surexprimé dans le CS, et sa surexpression a été associée à un mauvais pronostic et à une résistance aux médicaments. Par conséquent, l'EGFR est une cible rationnelle pour le développement de thérapies contre le cancer du sein. De plus, des expériences ont montré que l'extrait de fruit de Graviola (GFE) inhibe la croissance des cellules du CS dans des études sur des modèles de xénogreffes chez la souris. De plus, le GFE a sélectivement inhibé la croissance des cellules humaines de CS surexprimant l'EGFR (MDA-MB-468), mais pas des cellules épithéliales mammaires humaines non tumorigènes (MCF-10A). Ces études renforcent les preuves selon lesquelles la Graviola a des effets anti-croissance sélectifs entre les cellules cancéreuses et les cellules non cancéreuses [104].

Plusieurs études examinant les propriétés anticancéreuses des extraits d'*A. muricata*, ont observé l'induction de l'apoptose. Selon les données disponibles, il existe environ six types d'extraits obtenus par extraction de différentes parties de *A. muricata* avec différents solvants, notamment l'eau, l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, le chloroforme et le n-hexane. Les extraits de feuilles d'*A. muricata* induisent l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein MDA-MB-468 en activant la caspase-3 [106].

Une autre étude *in vitro* utilisant la lignée de cellules du LC A549 a montré que l'extrait de feuilles de graviola provoquait l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 et induisait l'apoptose. Le mécanisme moléculaire sous-jacent révèle que le traitement à la graviola inhibe la signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), induit la production d'ERO et augmente le rapport Bax/Bcl-2, ce qui atténue le potentiel de membrane mitochondriale, la cytochrome c cytosolique et l'activation des caspases-3/9 [103].

Une autre étude ayant administré une dose de 300 mg d'extrait aqueux de feuilles d'*A. muricata* à des patients atteints de CCR sous forme de gélules après le petit-déjeuner a rapporté l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses colorectales (DLD-1 et COLO 205). L'extrait aqueux de feuilles d'*A. muricata* présente une activité inhibitrice sélective contre les cellules cancéreuses colorectales et n'inhibe pas la croissance des cellules normales. L'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses est modulée par l'activité des acétogénines dans la chaîne de transport d'électrons du complexe I mitochondrial, entravant le processus de formation d'ATP nécessaire à la croissance des cellules cancéreuses [111].

**Chapitre 4 : La Phytothérapie dans la
gestion des effets secondaires de la
chimio/radiothérapie et ses
interactions avec le traitement.**

À ce jour, la chimiothérapie est la principale stratégie de gestion du cancer [112]. La chimiothérapie est l'une des principales approches thérapeutiques qui permettent de prolonger la durée de vie et de réduire la progression du cancer. La chimiothérapie cible les cellules cancéreuses à division rapide pour supprimer leur croissance ou favoriser les signaux endocriniens majeurs, ce qui est appelé thérapies hormonales. Cependant, en raison de la faible spécificité des agents chimiothérapeutiques, leurs effets indésirables et leur toxicité sont couramment observés pendant le traitement chimiothérapeutique des patients atteints de cancer, ce qui affecte largement son efficacité et son application car les patients sont normalement intolérants aux effets secondaires causés par les agents chimiothérapeutiques. L'intolérance chez les patients atteints de cancer entraîne donc une réduction de la dose de chimiothérapie voire l'arrêt du traitement. Les effets secondaires courants comprennent la neurotoxicité, la diarrhée, les nausées, les vomissements, la myélosuppression et l'anorexie, etc. Dans ce cas, le développement d'une méthode appropriée pour atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie est toujours nécessaire et urgent.

Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les événements majeurs et les voies de signalisation dans les cancers humains peuvent être potentiellement modulés par des produits naturels et de nouveaux composés à base de plantes. En particulier, des preuves récentes provenant d'études sur des lignées cellulaires, des animaux et des essais cliniques ont révélé qu'un grand nombre de produits naturels étaient potentiellement actifs pour améliorer les effets secondaires de la chimiothérapie. Des composés et des extraits de plantes uniques ainsi que des formules à base de plantes ont été signalés pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer [113].

Les thérapies complémentaires et alternatives (CAM) comprennent des modalités telles que la phytothérapie, l'homéopathie, les compléments alimentaires et la médecine anthroposophique dans les pays avancés. Le pourcentage d'utilisation de la CAM après le diagnostic de cancer est de 26,5 % en Europe. De même, 44% des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique utilisent la CAM en Allemagne, 68% des patients atteints de lymphome ont également été enregistrés pour utiliser la CAM aux États-Unis. Une autre enquête indique que 56% des patients en Inde utilisent la CAM après le diagnostic de leucémie. Même au Canada, on ne se méfie pas de l'utilisation de la CAM dans leur système médical, et environ 46 % des patients utilisateurs de la CAM en informent leur médecin. L'utilisation de la CAM a été réorientée vers la médecine intégrative, ce qui signifie que les utilisateurs de la CAM ne cacheront plus à leurs médecins qu'ils utilisent la CAM pendant la chimiothérapie ; au lieu de cela, le médecin peut

encourager la prescription de médicaments CAM qui ont été dérivés de la médecine complémentaire fondée sur des preuves. L'utilisation de la CAM est pratiquée dans le monde entier avec des preuves candidates pour améliorer la qualité de vie chez divers types de patients, y compris les patients atteints de cancer [112].

Les patients atteints de CS sont les principaux utilisateurs potentiels de CAM, suivis par les patients atteints de cancer de la prostate et de mélanome. Une étude intéressante a révélé que la source d'information sur l'utilisation de CAM était les amis en 2011 mais les médias sociaux en 2014. Il est important de noter que les médias encouragent les patients à utiliser la phytothérapie pour améliorer leur santé, mais éduquent rarement les consommateurs sur les risques potentiels d'utilisation concomitante. Par conséquent, les risques et avantages potentiels de la coadministration de remèdes à base de plantes et de médicaments conventionnels doivent être pris en compte. En comparaison avec un médicament unique, les interactions des herbes sont plus compliquées et imprévisibles en raison de nombreux composants dans les plantes [114].

4.1 Effet de la Phytothérapie pour les effets secondaires des traitements

4.1.1 Effet sur la toxicité gastro-intestinal

Les toxicités gastro-intestinales (GI) sont des effets secondaires courants de la plupart des agents de chimiothérapie. Leur effet sur les cellules du tractus gastro-intestinal en rapide division peut conduire à une inflammation, une ulcération et une perforation de la muqueuse. Les toxicités GI les plus courantes comprennent la mucite buccale, la dysphagie, l'odynophagie, l'œsophagite, la gastrite, les nausées et les vomissements, l'entérocolite, la diarrhée, la constipation et l'hépatotoxicité. D'autres manifestations moins courantes comprennent l'hémorragie GI, la perforation intestinale, la pancréatite, la malabsorption et les infections du tractus gastro-intestinal résultant de l'immunosuppression induite par la chimiothérapie [115].

Les études ont montré que certaines plantes et certains médicaments naturels anti-inflammatoires peuvent aider à gérer la mucite gastro-intestinale causée par la chimiothérapie. Par exemple, la pilule traditionnelle chinoise Wei-Chang-An et la décoction Bu-Zhong-Yi-Qi ont démontré des avantages anti-inflammatoires et une régulation gastro-intestinale, aidant à soulager les effets néfastes tels que la diarrhée sévère et la perturbation de la fonction intestinale.

D'autres remèdes naturels, comme les graines de *Nigella sativa* et l'huile de graine contenant de la thymoquinone, ont montré des effets bénéfiques sur les troubles gastro-intestinaux induits par la cisplatine, améliorant la fonction intestinale et l'état du tissu muqueux intestinal.

Pour les problèmes liés à la radiothérapie, la médecine chinoise *Zhu-Ye-Shi-Gao* a été utilisée pour traiter l'œsophagite aiguë induite par le rayonnement, avec des résultats prometteurs réduisant l'incidence et le degré de l'œsophagite.

Des composés spécifiques, comme l'oroxyline isolée de *S. baicalensis* et les proanthocyanidines de pépins de raisin, ont montré des effets radioprotecteurs et une atténuation de la toxicité induite par la chimiothérapie et la radiothérapie.

Le microbiote intestinal est une communauté de bactéries essentielle à la santé de l'hôte. Pendant la chimiothérapie et la radiothérapie, le tractus gastro-intestinal peut subir des déséquilibres du microbiote appelés dysbiose. Des études ont montré que l'utilisation de substances naturelles, telles que le fucoidan extrait des fucoïdes, peut aider à atténuer les lésions muqueuses intestinales et à préserver la fonction de la barrière intestinale. De plus, des composés dérivés de plantes, comme PHY906 et la décoction de *Sheng-Jiang-Xie-Xin*, ont démontré des effets bénéfiques en modulant l'efficacité et la toxicité des médicaments de chimiothérapie tels que l'irinotécan. Ces approches complémentaires visent à optimiser le microbiote intestinal et à améliorer la tolérance aux traitements anticancéreux, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour atténuer les effets secondaires gastro-intestinaux et optimiser les résultats cliniques [116].

La diarrhée est également un effet secondaire courant de la chimiothérapie dont le mécanisme est peu compris. Le pourcentage absolu de diarrhée causée par la chimiothérapie n'a pas encore été examiné avec précision. Bien que la diarrhée soit un effet secondaire bien reconnu de la chimiothérapie, peu de recherche a été menée pour améliorer le traitement de la diarrhée induite par la chimiothérapie. L'hydrochlorure d'irinotécan (CPT-11) inhibe la topoisomérase I de l'ADN des cellules tumorales et est un agent chimiothérapeutique relativement nouveau utilisé pour traiter diverses tumeurs solides. Le SN-38 est une forme active du CPT-11 qui est convertie dans le foie en acide glucuronique SN-38 inactif et non toxique. Ensuite, la β -glucuronidase bactérienne peut dégrader le glucuronide de SN-38 en SN-38 et l'activer, ce qui induit la toxicité et ses effets secondaires tels que la diarrhée.

Hangeshashinto est une formule composée de sept herbes et est couramment utilisée au Japon pour traiter la diarrhée et la gastro-entérite aiguë. L'effet de *Hangeshashinto* était de faciliter la

circulation entérohépatique du SN-38. La baicaline, un composé de hangeshashinto, a été démontrée pour inhiber l'activité de la β -glucuronidase ainsi que la synthèse de la prostaglandine E2. Une étude clinique portant sur 95 patients atteints de CCR a montré que le hangeshashinto était utile pour atténuer la gravité de la diarrhée causée par le CPT-11 dans la thérapie FOLFIRINOX. Par rapport au groupe placebo, les patients qui ont reçu du hangeshashinto combiné à la chimiothérapie ont clairement une occurrence de diarrhée plus faible, ce qui démontre qu'il avait un effet significatif pour soulager la diarrhée induite par la chimiothérapie [113].

4.1.2 Effet sur les Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Environ 45 à 61 % des patients atteints de cancer souffrent de nausées et de vomissements induits par la chimiothérapie (CINV). Cela peut se produire en raison de l'action des agents chimiothérapeutiques et/ou de leurs métabolites qui activent les récepteurs des neurotransmetteurs dans le tractus gastro-intestinal (GI) [par exemple, le récepteur 5-hydroxytryptamine de type 3 (5-HT₃)] et le cerveau [par exemple, le récepteur neurokinine-1 (NK-1)]. Les nausées et vomissements aigus liés à la chimiothérapie surviennent dans les 24 heures suivant le début du traitement et impliquent principalement les récepteurs du tractus gastro-intestinal, tandis que les nausées et vomissements retardés se manifestent de 1 à 5 jours après le début de la chimiothérapie et sont principalement dus à l'activation des récepteurs dans le cerveau [117].

En plus de causer une sensation désagréable chez le patient, les CINV peuvent entraîner une dénutrition et ainsi influencer le système immunitaire, l'équilibre électrolytique, les performances et la qualité de vie. De plus, les CINV peuvent entraver le déroulement du traitement ou nécessiter une réduction de la dose des médicaments, ce qui pourrait diminuer les taux de réussite du traitement [118].

Les directives actuelles pour la prise en charge des nausées et vomissements aigus hautement émétisants induits par la chimiothérapie recommandent un schéma thérapeutique à trois médicaments comprenant un antagoniste du récepteur 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) tel que l'ondansétron, en association avec la dexaméthasone et un antagoniste du récepteur neurokinine 1 (NK1) tel que l'aprépitant, avant le début de la chimiothérapie. Même avec ce traitement standard, les nausées aiguës restent encore problématiques [119].

Par conséquent, malgré le traitement pharmacologique, les patients choisissent souvent la MCA [118].

Le gingembre (*Zingiber officinale*) est largement utilisé dans la pharmacopée traditionnelle en raison de ses propriétés thérapeutiques complémentaires, notamment en tant qu'agent anti-nauséeux. Son utilisation peut être bénéfique pour réduire les symptômes tels que les nausées, les vomissements et les troubles gastro-intestinaux (NVIC). Depuis longtemps, le gingembre est reconnu comme un remède traditionnel efficace pour soulager les nausées et les vomissements chez les femmes enceintes [120]. Bien que le mécanisme précis de son action antiémétique ne soit pas encore complètement compris, il est suggéré que cela puisse être attribué à un effet dose-dépendant sur les récepteurs 5-HT₃ et NK-1, ainsi que sur la substance P [118]. Les composés actifs majeurs impliqués dans cette action sont le gingérol, le shogaol, le galanolactone et les terpénoïdes [120].

Le cannabis a une longue histoire d'utilisation médicinale. Les médicaments à base de cannabis (cannabinoïdes) sont basés sur son élément actif, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), et ont été approuvés à des fins médicales. Les cannabinoïdes peuvent être une option thérapeutique utile pour les personnes souffrant de CINV qui ne répondent pas bien aux agents antiémétiques couramment utilisés (médicaments contre les nausées) [121]. Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 ont été démontrés dans le complexe vagal dorsal, qui sert de centre d'intégration pour les stimuli émétiques, et leur activation entraîne l'inhibition des nausées et vomissements. De plus, le blocage des récepteurs cannabinoïdes CB1 induit des vomissements, soutenant ainsi leur rôle fonctionnel dans les régions du cerveau liées aux nausées et vomissements. Par conséquent, les cannabinoïdes pourraient être efficaces chez les patients qui répondent mal aux antiémétiques couramment utilisés [122]. Cependant, des effets indésirables désagréables peuvent limiter leur utilisation généralisée [121].

4.1.3 Effet sur l'anorexie

L'anorexie (perte d'appétit) est un concomitant fréquent du cancer. L'anorexie dans le cancer a de nombreuses causes, mais la cause principale est souvent une augmentation des cytokines pro-inflammatoires ou une augmentation du lactate. Ces deux facteurs modulent ensuite les cascades de neurotransmetteurs du SNC [123].

La Ghréline est un type d'hormone peptidique produite par les cellules ghréline de l'appareil digestif, qui joue un rôle de neuropeptide dans le SNC. En plus de réguler l'appétit, la ghréline joue également un rôle important dans l'ajustement de la distribution ainsi que de la vitesse d'utilisation de l'énergie. La ghréline a 28 acides aminés et joue des rôles physiologiques divers en tant qu'hormone circulante, par exemple, elle peut induire la libération d'hormone de

croissance et l'apport alimentaire. Pour les rongeurs, la ghréline peut réguler l'apport alimentaire et la prise de poids dans les veines. Le récepteur de ghréline est considéré comme activant des neurones NPY/AgRP pour stimuler l'apport alimentaire car il est exprimé dans les neurones stimulant l'apport alimentaire de l'hypothalamus. L'estomac sécrète la ghréline et les neurones afférents vagues produisent les récepteurs de la ghréline. L'interaction les fait se lier et les combinaisons sont transportées aux terminaisons des fibres afférentes, ce qui peut inhiber l'activité électrique des fibres afférentes vagues et contrôler l'apport alimentaire et la sécrétion de GH (growth hormone). Des études récentes ont confirmé que le taux de ghréline dans le sang est diminué après la chimiothérapie telle que l'oxaliplatine chez les animaux et les humains. Par conséquent, la baisse de la ghréline peut être liée à l'anorexie induite par la chimiothérapie.

Rikkunshito est une sorte de formules composées, qui est constitué de 8 plantes médicinales. Au Japon, il est largement utilisé pour traiter toutes sortes de troubles gastro-intestinaux. Des expériences sur des animaux ont démontré que le traitement au cisplatine pouvait réduire les niveaux sériques de ghréline et l'apport alimentaire, qui peuvent être récupérés par les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2B}. Rikkunshito a amélioré la diminution des niveaux de ghréline dans le sérum et l'apport alimentaire induits par le cisplatine. Une analyse détaillée a montré que les flavonoïdes rikkunshito avaient un effet opposé sur les récepteurs 5-HT_{2B}, qui peuvent récupérer la diminution de l'expression de l'excrétion de ghréline par le cisplatin dans l'hypothalamus.

En Corée, en Chine et au Japon, le Sip-jeon-dea-bo-tang (SJDBT), une phytothérapie traditionnelle, est largement utilisée pour traiter un certain nombre de maladies, y compris l'anorexie, la drépanocytose, la fatigue extrême et la faiblesse. Dans un modèle d'anorexie induite par la chimiothérapie chez la souris, l'administration orale de SJDBT a inhibé la diminution de l'apport alimentaire et la perte de poids corporel chez l'animal traité par des agents chimiothérapeutiques. Les résultats de multiples expériences ont montré que grâce à la DBSJ, le taux sérique d'IL-6 était augmenté, tandis que le taux de leptine était contrôlé dans la plage normale. De plus, la SJDBT peut activer la voie de signalisation JAK1/STAT3, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de leptine et d'IL-6 dans le tissu adipeux [113].

4.1.4 Effet sur la toxicité hématologique

La toxicité hématologique est l'une des principales raisons pour les patients atteints de cancer d'arrêter la chimiothérapie. En raison de ces toxicités, la production de globules rouges (anémie), la production de globules blancs (neutropénie ou granulocytopenie), et la production

de plaquettes (thrombocytopenie) sont diminuées, ce qui peut menacer la vie du patient. La myélosuppression provoque une diminution des globules rouges, des plaquettes et des globules blancs. Cela est dû au fait que la production de toutes les cellules sanguines est affectée.

Une méta-analyse a montré que la chimiothérapie combinée à des médicaments à base de plantes traditionnels est généralement plus efficace que l'utilisation de la chimiothérapie seule sur les résultats regroupés du nombre de globules blancs. Des essais randomisés contrôlés pour évaluer la toxicité hématologique des patients atteints de cancer traités par radiothérapie ou une thérapie médicamenteuse ou la médecine traditionnelle chinoise combinée à la chimiothérapie ont été examinés et résumés dans le Tableau 2. La toxicité hématologique a été principalement mesurée selon les critères de l'OMS. Les données probantes provenant des RCTs ont montré que la médecine traditionnelle chinoise peut être utilisée comme adjuvant pour soulager la suppression de la moelle osseuse induite par la chimiothérapie ou la radiothérapie, en particulier pour réduire la toxicité de grade III-IV. Dans le processus de chimiothérapie, le composé à base de plantes chinoises pour toxifier le rein et la rate peut augmenter le nombre de globules blancs et réduire l'incidence de la réduction des leucocytes [113].

Tableau 2 : Essais cliniques sur l'utilisation de la TCM combinée à la chimiothérapie pour diminuer les toxicités hématologiques [113].

Number of patients		Type of cancer	CT regimen	Type of TCM	Outcomes	Modified Jadad scores	Reference
Treatment	Control						
30	30	Ovarian cancers	6	BASIC FORMULA	①③	3	(Chan et al., 2011)
30	30	Breast cancer	4	Shugan jianpi decoction	①②③	4	(Chen H. et al., 2015)
30	30	Ovarian cancers	3	Yiliu decoction	①②	3	(Chen, 2012)
78	78	Throat cancer	4	Qingliulianghou decoction	①②③	3	(Chen et al., 2012)
30	30	NSCLC	4	Yiqiyangyin decoction	①②③	3	(Huang et al., 2011)
31	31	Colon cancer	4	Yiqiyangxue decoction	①②③	3	(Li, 2015)
62	62	NSCLC	4	Fuzhengkangai decoction	①②③	3	(Jun, 2008)
23	23	Ovarian cancers	4	Fuzheng quyue decoction	①②	3	(Liu, 2008)
61	61	Breast cancer	3	Wenshen Shengbai decoction	①②	3	(Lu et al., 2014)
30	30	NSCLC	3	Fuzhengxiaoyan decoction	①②③	3	(Sun, 2011)
34	34	Breast cancer	4	Kangliuzengxiao decoction and feiyanning decoction	①②③	2	(Wu, 2016)
58	58	NSCLC	5	Kangliuzengxiao decoction and feiyanning decoction	①②③	4	(Xu et al., 2007)
62	62	NSCLC	4	Kangliuzengxiao decoction and feiyanning decoction	①②	3	(Xu et al., 2011)
63	63	NSCLC	4	Kangliuzengxiao decoction and feiyanning decoction	①②③	3	(Zhu et al., 2011)

①Low WBC (white blood cell); ②Granulocytopenia; ③Thrombocytopenia; NSCLC, Non-small-cell lung cancer; TCM, Traditional Chinese Medicine.

L'injection Shenqi Fuzheng (SQI) est une injection composée de *Codonopsis pilosula* (Franch) Nannf. et d'*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge, approuvée par l'Administration nationale des aliments et des médicaments de la République populaire de Chine (SFDA) en 1999 en tant que médicament adjuvant pour le LC et le cancer de l'estomac, utilisé pour tonifier et renforcer la défense du corps. Des essais publiés ont montré que le SQI pourrait améliorer la réponse

tumorale et augmenter les indicateurs d'immunité chez les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie. Une méta-analyse a montré que le SQI associé à la chimiothérapie peut améliorer les niveaux de cellules NK, CD3+, CD4+ et CD8+. Le taux d'amélioration de la qualité de vie du groupe de traitement combiné était environ deux fois supérieur à celui du groupe de chimiothérapie [RR = 2,02, IC à 95 % (1,81, 2,26), P < 0,000 01]. Le test de fonction immunitaire a montré que le groupe de traitement combiné était 3,2 fois plus élevé que le groupe de chimiothérapie [DM = 3,23, IC à 95 % (2,86, 3,60), P < 0,000 01] [113].

Le Cyclophosphamide est d'un grand intérêt dans la clinique en raison de sa spécificité oncotoxique relativement élevé. Le ginseng chinois quant à lui est bien connu pour renforcer la résistance du corps afin d'éliminer les facteurs pathogènes et de réduire les effets secondaires des médicaments chimiothérapeutiques. Les saponines panaxadioliques, une fraction biologiquement active dérivée du ginseng, possèdent un facteur de croissance hématopoïétique qui favorise la prolifération et la différenciation des HPCs chez les souris à myélosuppression induites par le cyclophosphamide, probablement en régulant la kinase MAPK/ERK (MEK) et les facteurs de transcription de la protéine kinase régulée par signal extracellulaire (ERK), C-kit et GATA-1. Le Ginsenoside Rg3 est utilisé comme un agent anticancéreux puissant pour induire l'apoptose, inhiber la prolifération, la métastase et l'angiogenèse, ainsi que comme promoteur de l'immunité pendant le traitement du cancer conventionnel. Un essai clinique randomisé multicentrique sur un grand échantillon montre que le ginsenoside Rg3 améliore le temps de survie médian et réduit la myélosuppression chez les patients atteints d'un LC non à petites cellules avancés au cours de la chimiothérapie standard de première intention.

Ganoderma lucidum (Rokkaku-Reishi, RR), une herbe traditionnelle japonaise, a été utilisé comme supplément traditionnel pour la santé humaine. Une étude animale a confirmé qu'elle avait des effets immunopotentiels en activant les cellules T dans le traitement à long terme. Une autre étude sur des animaux a montré que le rétablissement des cellules CD8+ et NK1.1+ dans la rate était plus élevé dans le groupe *Ganoderma lucidum* que dans le groupe témoin. Le traitement au cyclophosphamide peut entraîner une diminution des leucocytes dans la rate et le gain anormal des splénocytes, et *G. lucidum* peut atténuer ces effets secondaires. Ces résultats suggèrent que la réduction de la qualité de vie causée par la chimiothérapie comme le cyclophosphamide pourrait être améliorée par le *ganoderma lucidum* en raison de ses effets bénéfiques [113].

Herba Epimedii, une autre des herbes chinoises les plus populaires, est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose et de l'inflammation. H. Epimedii et son principal composant icariine peuvent améliorer la fonction immunitaire après une myélosuppression induite par cyclophosphamide. L'icaritine, hydrolysée par l'icariine, prévient la myélosuppression induite par le cyclophosphamide chez les souris en améliorant le microenvironnement hématopoïétique de la moelle osseuse, en favorisant la prolifération et la différenciation des HSC, en inhibant l'apoptose des HSC et en stimulant granulocyte colony-stimulating factor et la thyroperoxydase. Une herbe médicinale Radix Sanguisorbae utilisée pour traiter la diarrhée, l'entérite, les ulcères duodénaux et l'hémorragie interne, est cliniquement efficace contre la myélosuppression induite par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Ses principaux ingrédients saponines montrent effet hématopoïétique médié par FAK et ERK1/2 activation ainsi que l'inhibition de cytokine dans la moelle osseuse [116].

D'autre part Juzen-taiho-to (TJ-48) peut soulager les toxicités hématologiques induites par la chimiothérapie. D'après les essais animaux et cliniques, il est confirmé que TJ-48 présente une toxicité extrêmement faible ($DL_{50} > 15$ g/kg op murine), il a une autorégulation et une synergie dans l'immunomodulation et l'immunoamélioration parce qu'il peut stimuler les impressions hématopoïétiques et produire de l'IL avec des cellules NK. Par conséquent, le TJ-48 peut être combiné à de nombreux médicaments chimiothérapeutiques pour améliorer leur effet thérapeutique et prolonger le temps de survie. En même temps, il peut également prévenir ou améliorer les effets secondaires causés par la chimiothérapie, comme les nausées et les vomissements, la greffe de moelle osseuse, l'immunosuppression et ainsi de suite. Une étude clinique portant sur 130 patientes a confirmé que TJ-48 peut prévenir la suppression de la moelle osseuse induite par la chimiothérapie du sein. La combinaison de TJ-48 a montré une amélioration de la qualité de vie des patientes atteintes d'un CS comparativement à la chimiothérapie seule. Une autre étude clinique a révélé que TJ-48 réduisait l'atrophie du testicule, du thymus et de la rate causée par la mitomycine C (MMC) et avait des effets bénéfiques sur la leucopénie, l'anémie et la perte de poids corporel causée par MMC. La combinaison de TJ-48 peut également supprimer la BUN et la créatinine causées par le cisplatine. De plus, une étude animale a montré que TJ-48 peut soulager la myélosuppression induite par la chimiothérapie, augmenter le nombre de WBT et le ratio de CD3+ et CD4+ et de cellules de moelle osseuse [113].

Le Theaflavin, l'un des pigments du thé noir, prévient la progression des troubles inflammatoires, du cancer, des infections bactériennes et virales et améliore les lésions HSC

induites par l'ionisation chez les souris en régulant la voie Nrf2 pour réduire le stress oxydatif. L'astaxanthine, principalement présente dans les organismes marins, peut améliorer la différenciation faussée des cellules sanguines périphériques induite par le rayonnement et accélérer l'autorenouvellement hématopoïétique et la régénération chez les souris. Cet effet radio-protecteur est probablement induit par le balayage de ROS, l'activation de Nrf2 et des protéines antioxydantes en aval [116].

4.1.5 Effet sur la cardiotoxicité

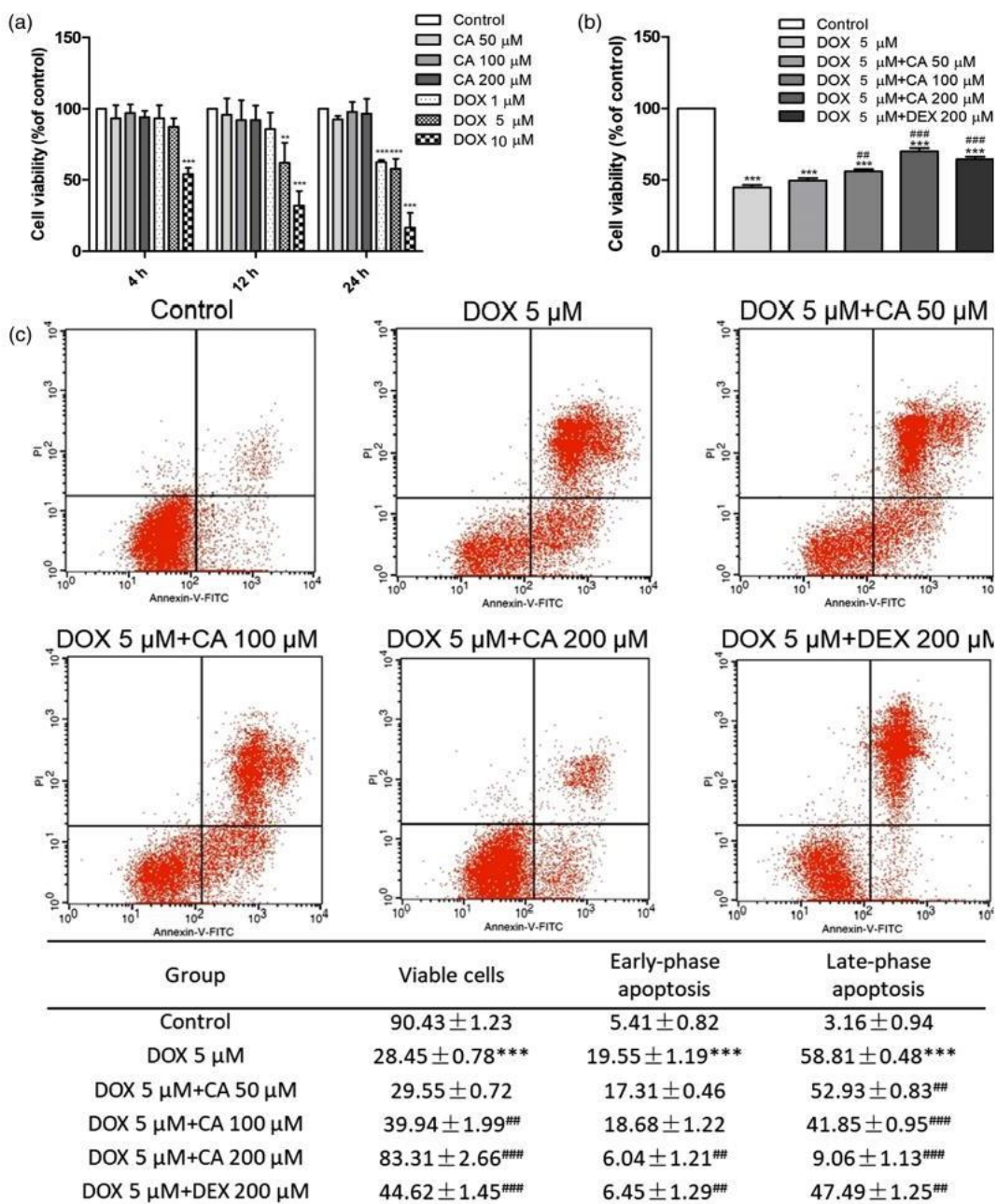
La cardiotoxicité (CTX) induite par les médicaments pose un risque grave pour la santé humaine et devient une préoccupation de plus en plus importante en cardio-oncologie. La CTX a été définie par le Cardiac Review and Evaluation Committee of Trastuzumab-CTX associé comme la présence d'un ou plusieurs des éléments suivants : réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) d'au moins 5 % à moins de 55 % en présence de symptômes d'insuffisance cardiaque ou de réduction asymptomatique de la FEVG d'au moins 10 % à moins de 55 %; cardiomyopathie en termes de réduction de la FEVG, qui peut être globale ou localement grave dans le septum; et l'insuffisance cardiaque symptomatique. La CTX est induit par la thérapie anticancéreuse en raison de la redondance entre les activités des voies de signalisation essentielles. La thérapie anticancéreuse exerce une combinaison d'effets « sur cible » qui neutralisent la prolifération indésirable des cellules cancéreuses et des effets « hors cible », qui annulent les effets protecteurs des cardiomyocytes et des cellules endothéliales, en particulier en réponse au stress.

L'incidence du CTX et la physiopathologie varient selon le type, la dose cumulative et le calendrier d'administration du traitement antineoplasique. Plusieurs médicaments chimiothérapeutiques sont associés à des effets cardiovasculaires indésirables, comme l'insuffisance cardiaque congestive, l'ischémie myocardique, l'hypertension, les complications thromboemboliques, les arythmies et les perturbations de conduction. Parmi ces médicaments, les anthracyclines ont été les plus étudiés en raison de leur capacité à provoquer des blessures cardiaques, en particulier l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la CTX peut aussi être causée par d'autres classes d'agents chimiothérapeutiques, comme les agents alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide), les agents du platine, les antimétabolites (5-fluorouracil et capécitabine), les antibiotiques (mitomycine et bléomycine) et les agents antimicrotubules (taxanes) [124].

La doxorubicine (DOX) est une sorte d'anthracycline largement utilisée pour le traitement des tumeurs solides et des tumeurs hématologiques malignes, mais la cardiotoxicité de ce médicament est une limitation majeure pour son application clinique. Différents facteurs interviennent dans la cardiotoxicité induite par le DOX. L'un des mécanismes importants est la surproduction de ROS, qui causent la peroxydation des lipides, la réduction des groupes sulfhydryliques et l'épuisement des enzymes antioxydantes. La calycosine, un isoflavonoïde, est le principal composant actif de la plante *Radix astragali*. Les rapports sur l'activité de l'AC sont abondants. Ses propriétés anti-inflammatoires, antitumorales et cardioprotectrices ont attiré beaucoup d'attention. Cependant, il ya un peu de savoir si la CA pourrait améliorer la cardiotoxicité de DOX. De ce fait une étude a exploré les effets et mécanismes protecteurs de la CA dans la cardiotoxicité induite par le DOX [125].

L'étude a montré une augmentation de la viabilité des cellules dépendante de la dose à la suite de la coadministration de CA (50, 100 et 200 μM) et de DOX (figure 37b). D'après la figure 37c, la CA (200 μM) a grandement contribué à la prévention de l'apoptose cellulaire H9c2 induite par la DOX. En plus, la viabilité cellulaire était élevée et l'apoptose cellulaire était moins régulée par l'AC que par la DOX à la même concentration [125].

Le stress oxydatif étant crucial pour les lésions cellulaires induites par le DOX, les niveaux de ROS ont été évalués. Comme le montre la figure 38, comparativement au groupe témoin, le H_2O_2 (200 μM) et le DOX (5 μM) ont tous deux une production de ROS significativement élevée, bien que les augmentations aient été inhibées par le traitement à l'AC (50, 100 et 200 μM) [125].



Data are expressed as means ± standard error of the mean. ***p < .001 versus control group, ##p < .01 versus DOX group, ###p < .001 versus DOX group. (a) Effects of DOX (1, 5, and 10 μM) and CA (50, 100, and 200 μM) alone on viability of H9c2 cells at 4, 12, and 24 hr by MTT assay (n = 6). (b) Effects of DOX (5 μM) with CA (50, 100, and 200 μM) or dexrazoxane (DEX; 200 μM) on cell viability (n = 6). (c) Effects of CA (50, 100, and 200 μM) or DEX (200 μM) on apoptosis induced by DOX in H9c2 cells after annexin V and PI double staining (n = 3); the unpaired Student's t test was used for pairwise comparisons among groups.

Figure 37 : Le calycosin (CA) a inversé les effets de la doxorubicine (DOX) sur la viabilité et l'apoptose des cellules H9c2 [125].

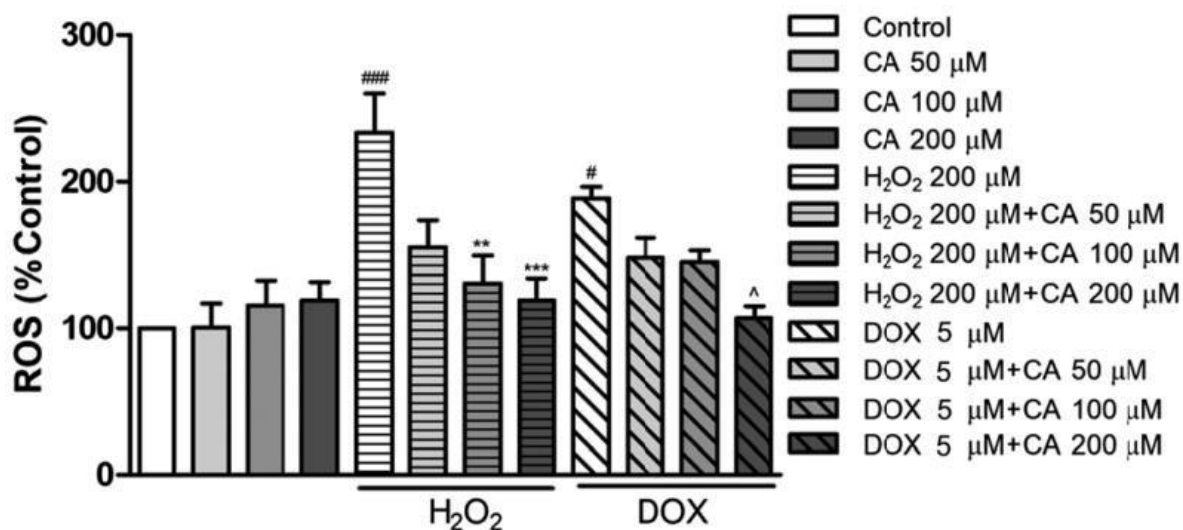


Figure 38 : Le calycosin (CA) a inversé les effets de H₂O₂ et de la doxorubicine (DOX) sur la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules H9c2 [125].

La curcumine (200mg/kg,po) a également été utilisé dans une étude en prétraitement pendant 2 semaines puis encore 2 semaines en combinaison avec la Dox. Les résultats ont montré que l'administration de curcumine réduisait remarquablement le niveau élevé de marqueurs de toxicité cardiaque et protégeait le myocarde des dommages dus au Dox. Benzer et al ont constaté que les rats traités au DOX produisaient des taux élevés de CK et de LDH et diminuaient les activités de SOD, de CAT et de GTP. L'administration de curcumine par voie orale courante (100 ou 200 mg/kg de poids corporel) pendant 7 jours pourrait réduire considérablement les taux sériques de CK et de LDH et améliorer les activités de SOD, de CAT et de GTP. Sheu et al ont signalé que le prétraitement de la curcumine (30 μM) augmentait la capacité antioxydante des cellules normales et atténuait la cardiotoxicité associée au DOX [126].

L'acide ellagique est un composé polyphénolique présent dans les noix et les baies ; il a des propriétés différentes dans les systèmes biologiques. Les propriétés pharmacologiques de ce composé comprennent des propriétés antioxydantes, antiapoptotiques, chimiopréventifs, cardioprotectrices, anti-inflammatoires, anti-cataractogènes, gastroprotectrices, cicatrisante d'ulcères, antifibrotiques, antidiabétiques, hypolipidémiantes, anti-athérosclérotiques, et propriétés œstrogéniques/anti-œstrogéniques. La doxorubicine a réduit le niveau d'enzymes antioxydantes, comme SOD, la CAT et le GSH, et a élevé le niveau de malondialdéhyde (MDA) chez les rats. Le traitement à l'acide ellagique à des doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg pendant 6 semaines a réduit les effets cardiotoxiques de la doxorubicine chez les animaux [127].

Du fait que la toxicité cardiaque du doxorubicin est le problème majeur qui limite son utilisation, une revue a été réalisé sur le renversement de cette toxicité en utilisant la phytothérapie et les plantes qui se sont démontré comme ayant un effet cardioprotecteur in vitro et in vivo résumé sur la figure ci-dessous [127].

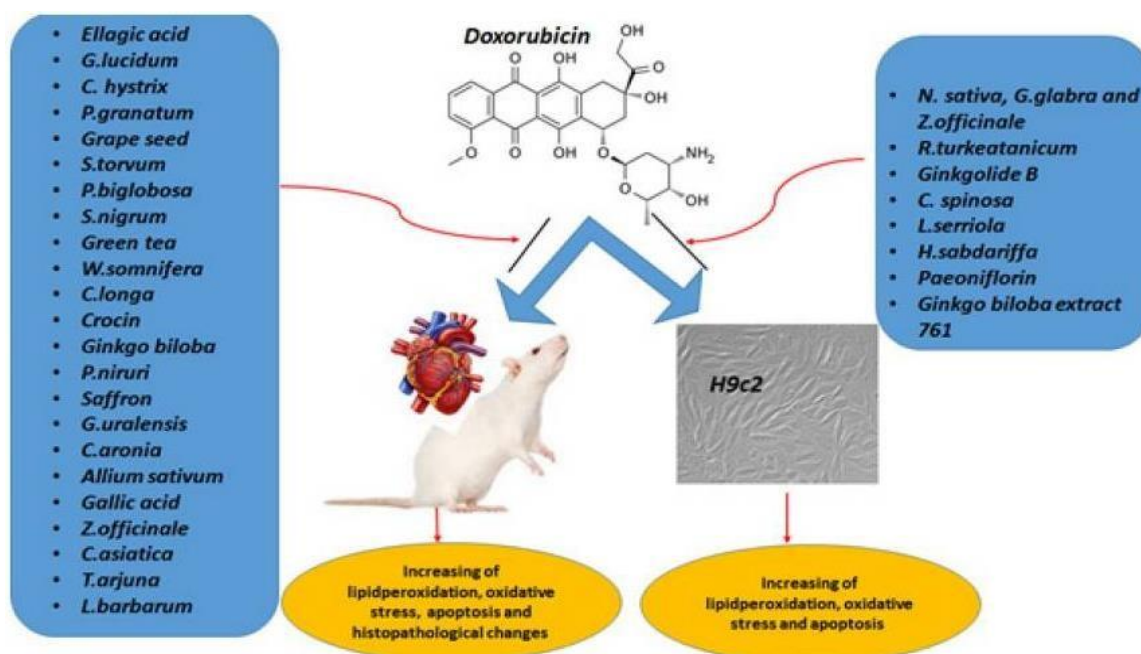


Figure 39 : Divers produits à base de plantes et phytochimiques présentant une activité protectrice contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine [127].

Le Cisplatine (cis-diaminedichloroplatinum) est un agent chimiothérapeutique puissant avec une vaste activité anti-néoplasique contre divers types de tumeurs. Toutefois, la cardiotoxicité aiguë et cumulative est l'un des principaux facteurs limitant son utilisation. Des rapports antérieurs suggèrent que le stress oxydatif et les voies inflammatoires sont les principaux mécanismes impliqués dans le développement de la cardiotoxicité induite par le cisplatine. Le gingembre (*Zingiber officinale*) est une épice alimentaire largement utilisée chez les populations africaines et asiatiques. Il fait partie de la famille tropicale et subtropicale des Zingiberaceae. Il est utilisé depuis longtemps à des fins médicinales. Le gingembre est l'un des éléments les plus couramment utilisés en phytothérapie en raison de ses vastes activités anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticancéreuses. Les shagaols et les gingerols sont les principaux constituants des extraits de gingembre et possèdent des activités anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Une étude a été réalisé afin d'évaluer les changements histologiques induits par l'administration de cisplatine dans le muscle cardiaque du rat et de

clarifier l'influence protectrice possible de la prise de gingembre sur ces changements. L'étude a révélé une amélioration marquée de l'histologie cardiaque dans le groupe de cisplatine + gingembre aux niveaux microscopique optique et électronique. Cela a été démontré par la récupération partielle de la structure normale et de l'arrangement des fibres du muscle cardiaque. Cette amélioration a été confirmée par une étude microscopique électronique qui a révélé une apparence et une organisation presque normales des myofibrilles, des disques intercalés et des mitochondries. Cette amélioration est principalement attribuée aux potentiels antioxydants et anti-inflammatoires du gingembre [128].

Et Il y'a aussi Les lésions cardiaques causées par la radiothérapie qui demeurent un problème majeur pour les survivants du cancer. Une médecine traditionnelle chinoise Sheng-Mai-San est utilisé pour améliorer le syndrome de carence en Qi et Yin, et a la capacité de traiter les patients atteints de maladies cardiaques, la fatigue et le cancer. Elle améliore également la fonction cardiaque et la qualité de vie des patients atteints de cancer qui suivent une chimiothérapie ou une radiothérapie. Le jus de raisin noir protège contre la toxicité cardiaque induite par l'irradiation- γ du corps entier chez les rats par la modification des métabolites de la peroxydation lipidique et de la déshydrogénase de lactate. Un polyphénol zingérone naturel en raison de ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires peut prévenir la cardiotoxicité induite par les rayonnements γ - ou cisplatine chez les rats en diminuant l'expression de la caspase-3 et l'importante fragmentation de l'ADN nucléaire ainsi que l'augmentation des activités des complexes mitochondriaux. Une hespéridine flavanoglycone d'agrumes restaure également les dommages cardiocellulaires et le stress oxydatif induits par l'irradiation du corps entier chez les rats. Ces observations donnent à penser que les produits naturels peuvent être des agents efficaces utilisés comme complément/complément alimentaire pour les patients atteints de cancer qui reçoivent une chimiothérapie ou une radiothérapie [129].

4.1.6 Mucite orale

La mucite du tractus gastro-intestinal est l'une des toxicités débilitantes les plus courantes associées aux régimes de chimioradiothérapie. Parmi les segments du tractus gastro-intestinal, la toxicité de la muqueuse orale (mucite orale) liée au traitement du cancer a été la plus étudiée. La mucite buccale (MO) [130], une affection inflammatoire de la muqueuse buccale et oropharyngée induite par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie cytotoxique, représente un problème clinique majeur en oncologie. Dans sa forme la plus grave, OM se présente comme des ulcérations confluentes et profondes OUM [131]. Les données sur la prévalence et

l'incidence de la mucite sont incohérentes en raison de l'absence de critères de notation normalisés, de la localisation de la tumeur et des différents schémas thérapeutiques. Comme pour de nombreux effets secondaires du traitement du cancer, la mucite est sous-déclarée. Ainsi, la fréquence signalée de la mucite varie de 30 à 40 % à presque 100 % lorsque toutes les sévérités de la mucite sont prises en considération. La mucite se développe chez environ 60 à 85 % des patients qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), chez 20 à 40 % des patients qui reçoivent une chimiothérapie conventionnelle et chez presque tous les patients qui subissent une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou. L'utilisation de chimiothérapie concomitante et/ou d'agents ciblés augmente le risque de mucite. Les patients atteints d'un cancer qui reçoivent une chimiothérapie, une radiothérapie, une greffe de cellules souches hématopoïétiques et des soins en phase terminale sont atteints de mucite ulcéreuse orale grave (MUO), ce qui provoque une inflammation douloureuse et limite les comportements fondamentaux de la vie, comme « manger, boire, parler ». De plus, l'OUM augmente le risque d'infection systémique par l'intermédiaire de microorganismes opportunistes, ce qui peut mener à l'extension de l'hospitalisation. L'OUM incite souvent les patients atteints de cancer à interrompre/modifier leur traitement. Ainsi, la prise en charge efficace de l'OUM est indispensable pour améliorer à la fois la qualité de vie et le pronostic du patient [132].

Hangeshashinto (HST) [HST contient 7 plantes médicinales avec les ratios Pinellia tuber (5):Scutellaria root (2.5):processed ginger (2.5):Glycyrrhiza (2.5):jujube (2.5):ginseng (2.5):Coptis rhizome (1)], une médecine traditionnelle japonaise (médecine de Kampo), contient les ingrédients extraits de sept herbes médicinales et a été approuvé par le ministère japonais de la Santé, du Travail et du Bien-être en tant que médecine prescrite. Depuis le XVII^e siècle, la HST a été utilisée au Japon pour traiter la diarrhée inflammatoire, la gastrite et la mucite buccale. Récemment, des études randomisées en double aveugle, contrôlées avec placebo, ont rapporté que le lavage de bouche répétitif avec HST était effectif pour l'amélioration de l'OUM induite par la chimiothérapie chez les patients atteints de CCR ou gastrique. Plusieurs études in vitro ont également signalé que la HST avait induit des effets antibactériens et antioxydants, ce qui suggère que ces effets étaient impliqués dans les mécanismes de la HST en ce qui concerne l'amélioration de l'OUM. De plus, des études antérieures in vitro et in vivo ont révélé d'autres mécanismes de la HST dans l'OUM, y compris les effets anti-inflammatoires et analgésiques [132].

En ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire, la prostaglandine E2 (PGE2) est un médiateur critique produit par la cyclooxygénase (COX) et bien établi pour provoquer une inflammation

aiguë caractérisée par un œdème et une hyperémie et pour augmenter la bradykinine. On rapporte que l'activation de la voie COX est associée de façon significative aux scores de douleur dans le COM. La PGE2 constitutive est exprimée dans la muqueuse normale des organes digestifs ; toutefois, la PGE2 inducible est produite en grande partie par des facteurs d'inflammation comme la lésion, infection et stress mental. La PGE2 produite en grande partie et continuellement dans la cavité buccale est sûrement impliqué dans la mucite, suivie par la stomatite réfractaire et l'hyperalgésie. Le mécanisme par lequel la HST inhibe la production de PGE2 n'est pas bien compris. Par conséquent, Il existe une étude dont un de ses buts était de clarifier les caractéristiques de l'effet anti PGE2 de la HST en tant qu'agent préventif et/ou thérapeutique de la mucite orale induite par le cancer [133].

L'étude a montré que le hst donne une inhibition dose-dépendante de la production du PGE2 induite à des concentrations de 10 à 300 µg/ML, présentant une forte activité inhibitrice avec 90% de l'inhibition à 100 µg/mL et 100% de l'inhibition à 300 µg/mL. La HST a eu peu d'effet sur la production constitutive de PGE2 sans stimulation de l'IL-1β comme montré dans les figures ci-dessous [133].

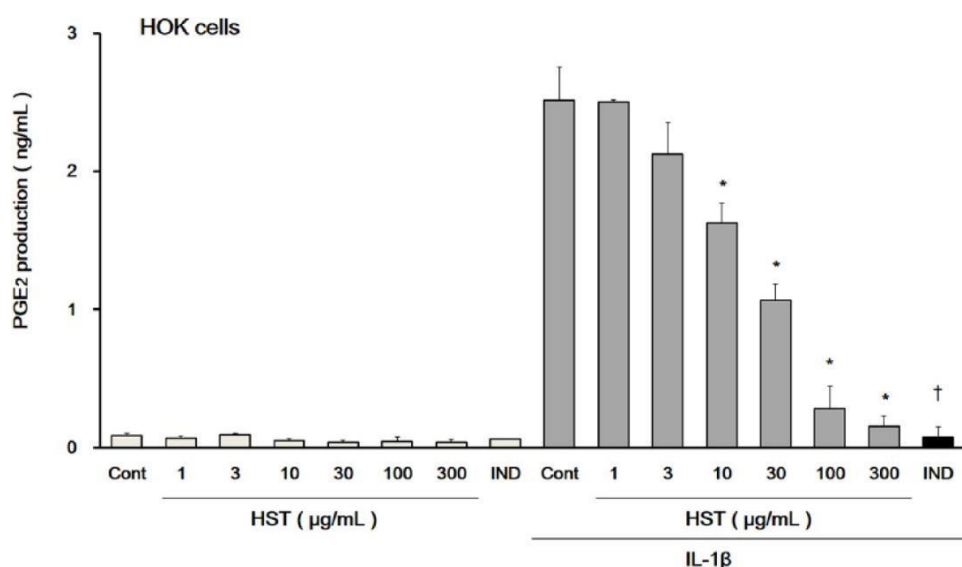


Figure 40 : Le Hangeshashinto (HST) a inhibé la production de prostaglandine E2 (PGE2) par les cellules de kératinocytes oraux humains (HOK) stimulées par l'IL-1β [133].

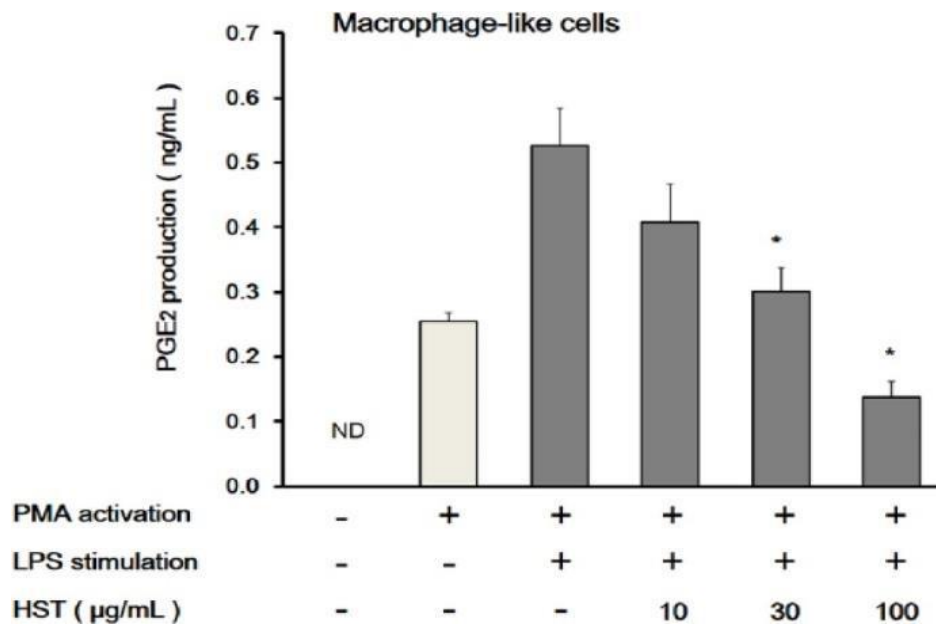


Figure 41 : Le Hangeshashinto (HST) a inhibé la production de prostaglandine E2 (PGE2) par les cellules de type macrophage stimulées par le lipopolysaccharide (LPS) [133].

L'étude s'est ensuite focalisée sur la sélectivité de l'effet HST en mesurant des prostanoides autres que PGE2. À savoir, PGE2, PGD2, PGF2 α , et LTB4 produites par les cellules HOK stimulées par IL-1 β . Il a été démontré qu'il y a une inhibition de PGE2, PGD2, PGF2 α mais pas LTB4 comme montré dans la figure ci-dessous :

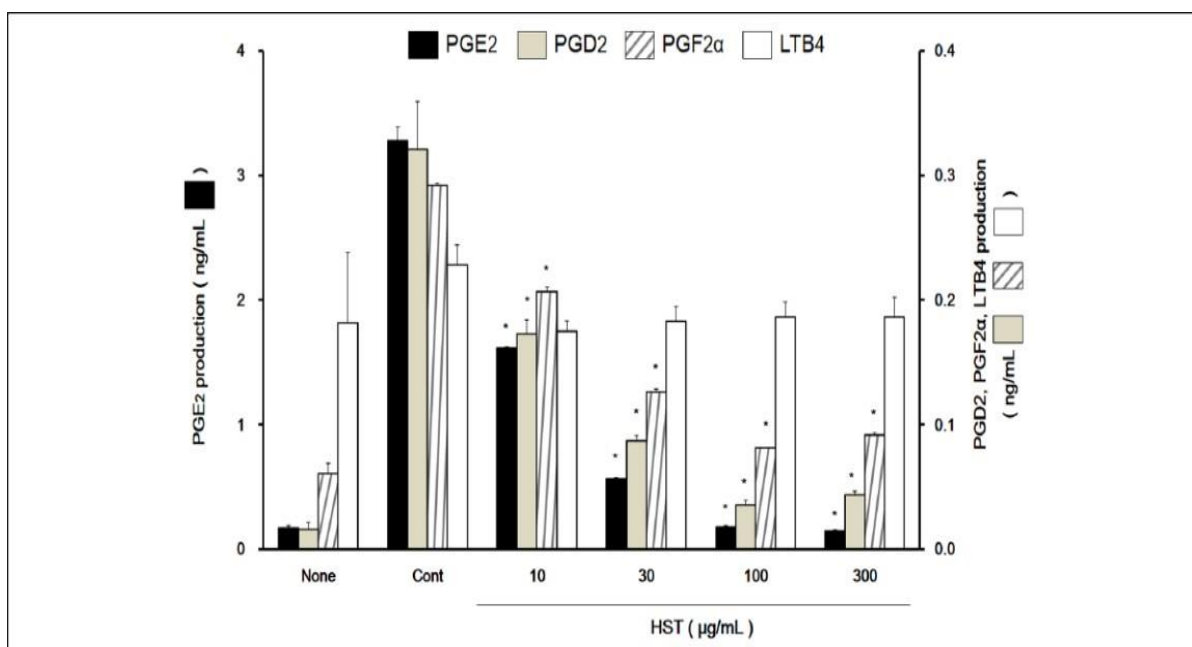


Figure 42: PGE2, PGD2, PGF2 α , but not LTB4 production by IL-1 β -stimulated human oral keratinocyte (HOK) cells was inhibited by exposure to hst [133].

Un processus important lors de la restauration des sites ulcéreux est la réparation rapide du site ulcéreux par la migration et la couverture des cellules de l'épithélium. Cependant, les effets de

la TSH sur la migration des kératinocytes oraux induits par la plaie ou la guérison des OUM (réparation tissulaire) demeurent incertains. Une étude a examiné les effets de la HST sur la cicatrisation des plaies au moyen d'expériences in vitro et vivo. Parmi les expériences de l'étude, une a eu pour but d'analyser les effets de la HST sur la cicatrisation par égratignure à l'aide de kératinocytes oraux humains (HOKs) [132].

(a) Images showing the scratched area in HOKs treated with vehicle or HST (10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) for 0, 24, 48, and 72h. (b) Effect of HST (1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) on the scratch-induced migration of HOKs over time. (c) Extent of the scratch-induced migration of HOKs treated with HST (1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) for 72h calculated as the ratio of vehicle [confluence of HOKs (%) in wound area treated with HST/that treated with vehicle]. (d) Cell viability in HOKs treated with vehicle or HST (1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) for 72h. Data are expressed as the ratio of vehicle at 72h. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, and **** $p < 0.0001$, compared with vehicle; Tukey's multiple comparisons test following one- or two-way (b) ANOVA.

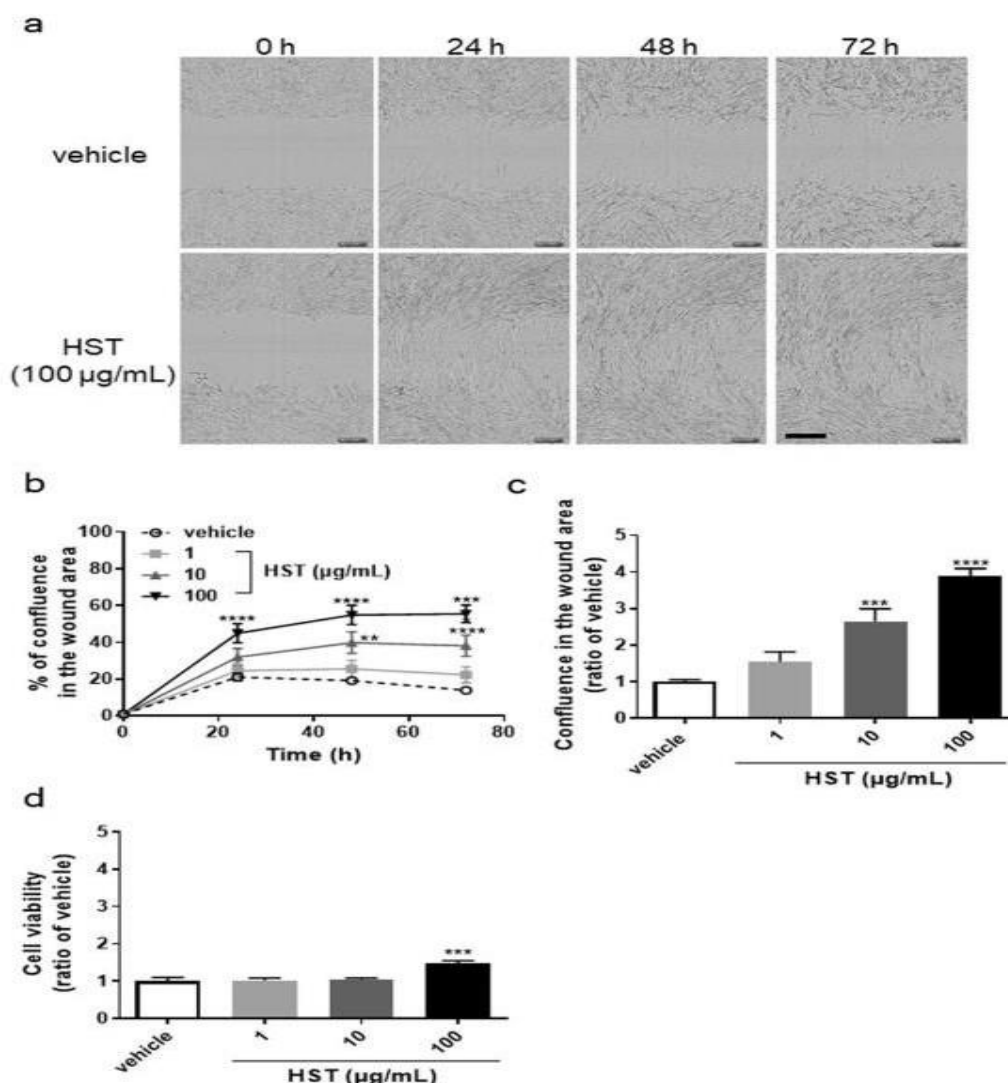


Figure 43 : Effets du HST sur la migration induite par l'éraflure et la viabilité cellulaire des kératinocytes oraux humains (HOK). La migration induite par l'éraflure a été mesurée à l'aide du système IncuCyte ZOOM. [132].

Cette étude pour la première fois, a révélé que la HST améliore la cicatrisation des blessures provoquées par les égratignures. Bien que la HST ait également favorisé la croissance des HOK, cet effet était plus faible que l'effet cicatrisant. De plus, la Fig. 43a et le Film supplémentaire S1 ont montré que la cicatrisation des plaies provoquée par les égratignures était induite par la migration du HOK. Ensemble, ces effets suggèrent que l'effet de la HST sur la cicatrisation des plaies causées par les égratignures pourrait être attribuable à la migration plutôt qu'à la croissance des HOK [132].

Il existe également d'autres plantes utilisées dans le traitement des mucites orales, comme *Aloe vera*. La plante *Aloe vera* comprend plusieurs agents actifs qui contiennent des polysaccharides, anthraquinone, lectine, SOD (une enzyme antioxydante), glycoprotéine, acides aminés, vitamines C et E et minéraux. Cet agent à base de plantes fournit des propriétés antioxydantes, COX-2 suppression et des mécanismes immunomodulateurs. Le résultat d'une étude qui a évalué *Aloe vera* par voie orale chez le patient sous radiothérapie n'a montré aucun effet positif, mais les scores de qualité de vie ont été légèrement améliorés. Une autre étude qui a été faite, a démontré que le jus d'*Aloe vera* est efficace dans la réduction de l'incidence de la mucite chez les patients avec la radiothérapie, en particulier ceux avec le grade de mucite inférieur. Par conséquent, *Aloe vera* peut ne pas être en mesure de prévenir complètement la mucite buccale, mais atténue et réduit la progression de la mucite. Dans une étude récente de Freitas Cuba L et al., l'application topique d'*Aloe vera* a eu un effet positif dans la guérison des lésions induites sur la langue des rats soumis à des radiations. Dans une autre étude, Ahmadi A a montré que le lavage buccal à l'*Aloe vera* soulage la mucite buccale due aux radiations de la tête et du cou.

Camélia :

Baxidil Onco® est un rince-bouche contenant de l'extrait de feuilles de *Camélia sinensis*, qui participe à la production de thé vert et de protéines de blé hydrolysées de palmitoyl. Les propriétés antioxydantes de Baxidil Onco® sont liées à l'extrait de *Camellia sinensis*. En outre, il semble neutraliser la production excessive de ROS et la destruction ulcéreuse dans la muqueuse buccale. Les résultats d'une étude clinique randomisée et non obstruée portant sur des patients hématologiques ayant subi une greffe de cellules souches de sang périphérique ont démontré que l'administration de rince-bouche Baxidil Onco® (rincé au moins une minute sans avaler quatre fois par jour avec la prophylaxie standard) réduit avec succès l'incidence, la

gravité et la durée de la mucite buccale. Cet agent à base de plantes ; cependant, a montré un effet préventif ressemblant à la palifermine et à l'amifostine [134].

Catéchu :

La source d'origine de catéchu est l'extrait d'*Acacia catéchu*. Cet agent possède à la fois des propriétés de régénération des tissus et de guérison des plaies, qui ont été utilisés comme rince-bouche pour les ulcères buccaux. Des avantages supplémentaires tels que des effets anti-inflammatoires ont été observés lors de son utilisation avec *Scutellariae baicalensis radix*. Shi Y et Shan J ont montré plus d'effets de la poudre de catéchu que la norfloxacine locale sur la mucite buccale (lorsqu'elle est utilisée localement chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie). Tous les patients traités (100%) avec catéchèse ont été guéris, mais la guérison a eu lieu juste dans 73,3% des patients traités avec la norfloxacine. Les résultats favorables de cette extraction d'*Acacia catéchu* peuvent cependant, nous conduire à un traitement prometteur pour la mucite buccale [134].

Curcumine :

Le mécanisme par lequel la curcumine prévient et traite l'OM n'est pas clair. La curcumine est reconnue pour son puissant effet anti-inflammatoire et cible divers médiateurs inflammatoires, ce qui peut être principalement dû à son inhibition du NF- κ B, elle peut aussi éliminer efficacement les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'azote réactif, et a un effet protecteur contre les dommages oxydatifs dans des modèles animaux., Schmidt a rapporté que dans des modèles de hamsters atteints d'OM induite par la chimiothérapie, la curcumine peut accélérer la cicatrisation des plaies et a un effet bénéfique sur le traitement de l'OM. De plus, ces dernières années, ça a été découvert que la curcumine a des effets antibactériens et antifongiques, ce qui pourrait réduire l'incidence des infections chez les patients atteints d'OM. L'efficacité de la curcumine dans la prise en charge de l'OM a été jugée sur des essai clinique randomisé, une méta-analyse a été réalisé sur six études portant sur 266 patients (atteint de cancer de la tête et du cou), la curcumine a été utilisée sous forme de gel, de bain de bouche, de nano curcumine orale et de capsules d'extrait de curcuma. Les auteurs ont conclu que la curcumine est une substance bioactive naturelle sûre qui peut prévenir et traiter efficacement l'OM chez les patients recevant une radiothérapie et/ou une chimiothérapie, ainsi que réduire la perte de poids [135]. Et dans une revue systématique qui a inclus quatre essais cliniques randomisés et un essai non randomisé (217 individus : 109 dans le groupe expérimental et 108 dans le groupe témoin), le curcuma/curcumine a été appliqué localement sous forme de gel ou de bain de bouche. Les

résultats de cette revue systématique ont démontré que les principaux effets du curcuma et de la curcumine sur l'OM sont la réduction de la douleur, de l'intensité de l'érythème, de la surface d'ulcération et du degré de gravité. De plus, le curcuma et la curcumine se sont révélés efficaces pour retarder l'apparition des lésions de mucite, ce qui suggère leur effet préventif. Ainsi, des études cliniques bien conçues supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les effets prometteurs du curcuma et de la curcumine dans l'OM [136].

4.1.7 Néphrotoxicité des traitements anticancéreux

Les reins sont une voie d'élimination majeure pour de nombreux médicaments antinéoplasiques et leurs métabolites. Il existe deux voies principales d'excrétion des médicaments par le rein : la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. La filtration glomérulaire joue un rôle majeur avec les petites molécules non liées aux protéines (c'est-à-dire de taille suffisamment petite pour passer à travers la paroi capillaire glomérulaire). De telles molécules ne peuvent pas être filtrées si elles sont liées aux protéines dans la circulation ; ces médicaments, s'ils sont excrétés par les reins, pénètrent dans l'urine par sécrétion dans le tubule proximal. Les agents chimiothérapeutiques peuvent affecter le glomérule, les tubules, avec des manifestations cliniques allant d'une élévation asymptomatique de la créatinine sérique à une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse [137].

Il existe plusieurs facteurs qui pourraient potentialiser les dysfonctionnements rénaux et contribuer au potentiel néphrotoxique des médicaments antinéoplasiques, tels que la déplétion du volume intravasculaire, soit en raison de pertes externes, soit de la séquestration de liquides (comme dans l'ascite ou l'œdème). Cette condition semble être le facteur le plus courant contribuant au potentiel néphrotoxique des médicaments antinéoplasiques. De plus, l'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques [par exemple, les antibiotiques aminoglycosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)] peut également augmenter le risque de survenue de lésions rénales chez les patients avec ou sans dysfonction rénale préexistante. De plus, il peut y avoir une obstruction concomitante des voies urinaires due à une tumeur sous-jacente. En outre, il peut y avoir une maladie rénale intrinsèque idiopathique, liée à d'autres comorbidités telles que le diabète, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque chronique ou à la malignité elle-même. Ainsi, la vulnérabilité rénale à la chimiothérapie peut être due aux effets de la tumeur sur le rein, à des facteurs spécifiques à la tumeur, à la gestion des médicaments par le rein et à la toxicité innée des médicaments [137].

Pour cette raison, la néphrotoxicité induite par la chimiothérapie pourrait interférer avec le traitement, car cela nécessite une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Par exemple, bien que l'action thérapeutique du cisplatine (CP) dépende de la posologie, la principale limitation à l'utilisation d'une dose élevée de ce médicament est la possible survenue d'effets secondaires importants sur le rein. En effet, lors des premiers essais, avant l'utilisation de mesures préventives (par exemple, des doses plus faibles en association avec une hydratation intraveineuse complète avant et après l'administration du médicament), l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë résultant de l'administration de CP a été observée dans plus de 50% des cas. Il est donc important de développer des stratégies efficaces afin de prévenir la néphrotoxicité causée par les agents anticancéreux, et la recherche dans ce domaine constitue un domaine d'étude actif [138].

Nigella sativa (NS), également connue sous le nom de cumin noir ou graine noire, est une plante annuelle à fleurs qui appartient à la famille des Renonculacées. Les principaux ingrédients actifs de L'huile de NS sont la thymoquinone, la dithymoquinone, la thymohydroquinone et le thymol. NS est considérée comme une plante aux grandes propriétés thérapeutiques pour le traitement d'un large éventail de maladies, y compris le cancer. Les propriétés anti-cancéreuses, anti-inflammatoires et les effets bénéfiques sur le cancer de NS, ainsi que les mécanismes sous-jacents, ont largement été étudiés par des études *in vitro* et *in vivo* [138].

Une étude menée par Farooqui Z et al démontre clairement que le traitement par des doses multiples de CP provoque des altérations néphrotoxiques sévères et entraîne des dommages profonds à la membrane basale des tubules proximaux rénaux ainsi qu'à d'autres organites cellulaires, notamment les mitochondries et les lysosomes. Le traitement par le CP perturbe également le statut métabolique et redox du rein, comme en témoignent les altérations des activités de divers enzymes impliqués dans le métabolisme des glucides et la défense antioxydante. En revanche, l'administration orale de NSO (*Nigella sativa* oil) ou de son composant bioactif principal, la TQ, atténue efficacement les lésions rénales causées par l'attaque des radicaux libres générés par le CP. De plus, l'administration à la fois de NSO et de TQ améliore également le métabolisme des glucides rénaux et renforce la défense antioxydante chez les rats traités au CP. Ainsi, la suppression du stress oxydatif induit par le CP par le NSO et la TQ pourrait être le mécanisme sous-jacent de la protection conférée par le NSO et la TQ sur la structure et la fonction rénales. Les résultats de la présente étude fournissent des preuves solides en faveur de l'utilisation du NSO et de la TQ en tant qu'aliments fonctionnels ou en tant

que nutraceutiques combinatoires à long terme dans la chimiothérapie CP afin d'atténuer la néphrotoxicité associée et les autres effets indésirables [139].

La curcumine (CUR) peut réduire les dommages rénaux en modulant les marqueurs d'exportation des anions organiques, les marqueurs de résistance aux médicaments, en supprimant les voies effectrices de Mtor ou en inhibant NF-Kb, TNF-a, IL-6, etc. Le prétraitement à la curcumine, associé à la cisplatine, potentialise l'activité antinéoplasique de la CIS, tout en atténuant sa renotoxicité. Ainsi, cette combinaison pourrait conduire au développement d'une nouvelle approche thérapeutique présentant une activité antinéoplasique élevée et une faible renotoxicité. La combinaison de la curcumine et de la CIS pourrait avoir des implications cliniques profondes dans le traitement du cancer du sein, mais des études supplémentaires peuvent être conseillées pour garantir l'utilité de cette permutation dans différents modèles de CS [140].

Le lycopène a un effet antioxydant. Les résultats d'un essai clinique randomisé en double aveugle montrent que le lycopène est une thérapie adjuvante utile, car son administration par voie orale de 24 à 72 heures après l'administration de cisplatine peut soulager les complications de la néphrotoxicité chez les patients atteints de cancer [141].

Les fruits de *Withania coagulans* contiennent plusieurs composés bioactifs en tant qu'agents curatifs pour diverses conditions cliniques. Cet extrait de fruit prévient les dommages rénaux induits par la cisplatine, principalement grâce à son activité de piégeage des radicaux libres et anti-inflammatoire [129].

4.1.8 Dermatite radio-induite

Une grande proportion de patients atteints du CS reçoit une radiothérapie adjuvante (RT) dans le cadre de la conservation du sein ou après une mastectomie afin d'améliorer les taux de récurrence locorégionale et la survie globale. Les patients subissant une RT sur le sein intact ou la paroi thoracique, avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, reçoivent généralement un traitement de 4 à 6 semaines [142]. Des études cliniques ont montré que de 36% à 100% des patients recevant une radiothérapie présentent une réaction cutanée, regroupant tous les types sous le terme de dermatite radio-induite [143].

Ces toxicités comprennent des rougeurs cutanées, un œdème et une desquamation humide, et cet effet ultérieur est corrélé à des toxicités retardées et permanentes, notamment la télangiectasie ou l'induration. Ces toxicités sont souvent associées à des douleurs, allant de

symptômes légers à des douleurs sévères ou invalidantes limitant les activités de la vie quotidienne [144].

Les mécanismes impliqués sont les lésions vasculaires, suivies de l'infiltration des leucocytes et de la rupture de la barrière cutanée. L'infiltration des leucocytes est fréquemment observée dans la peau irradiée et joue un rôle significatif dans les dommages tissulaires. Les molécules d'adhésion cellulaire (CAM) exprimées sur les leucocytes et les cellules endothéliales contrôlent la transmigration des leucocytes hors de la lumière des vaisseaux sanguins. Les CAM, y compris les sélectines plaquettaires, leucocytaires et endothéliales, la CAM-1 vasculaire, ainsi que les intégrines $\beta 1$ et $\beta 2$, sont impliquées dans le trafic des leucocytes à travers l'endothélium enflammé. La transmigration des leucocytes est également accompagnée de l'infiltration des monocytes et des macrophages, provoquant une inflammation et des démangeaisons [143].

De plus, le dépôt de rayonnements entraîne des dommages à l'ADN, se manifestant par des cassures des brins simples et doubles dans l'épine dorsale sucre-phosphate des cellules cutanées épidermiques et dermiques. Étant donné que les cellules de la peau ont des taux de division extraordinairement élevés, les symptômes associés aux dommages potentiellement létaux ou sous-létaux peuvent apparaître presque immédiatement. La gravité de la toxicité cutanée dépend de nombreux facteurs exogènes et endogènes, tels que l'utilisation de technologies préservant la peau, le volume de tissu normal irradié, la dose totale, le fractionnement des doses, la couleur de la peau, le poids corporel et la radiosensibilité intrinsèque. En fait, les lésions cutanées peuvent constituer le facteur limitant la dose pour la radiothérapie [143].

La partie la plus importante dans la gestion de la dermatite radio-induite est la prophylaxie. Sur la base des preuves, le groupe des lignes directrices sur les soins de soutien a élaboré des recommandations pour les soins généraux de la peau des patients recevant une radiothérapie. Les recommandations sont les suivantes : se laver délicatement la zone irradiée avec de l'eau uniquement, tamponner doucement avec une serviette de bain douce pour sécher, ne pas utiliser d'agents topiques avant de recevoir une radiothérapie (car ils peuvent avoir des effets en bolus et augmenter la dose de radiation reçu par la peau), éviter l'exposition au soleil et aux températures extrêmes, éviter d'utiliser des produits topiques à base de métaux, par exemple des produits à base d'aluminium ou des pâtes topiques à base d'oxyde de zinc (car ils pourraient également augmenter la radiation reçu par la peau), éviter les vêtements serrés sur la peau

irradiée pour prévenir les blessures par frottement, et maintenir la peau irradiée sèche et propre [145].

L'huile d'olive est un traitement largement disponible. Une étude menée par Chitapanarux et al, a montré que l'huile d'olive est également efficace dans la prévention de la dermatite due à la radiation chez les patientes atteintes de CS [146]. L'utilisation d'une émulsion d'huile d'olive en complément des recommandations générales de soins de la peau est associée à une réduction significative de l'intensité de la réaction cutanée aiguë induite par la radiation, au report de la toxicité cutanée et à une amélioration de la qualité de vie chez les patientes atteintes de CS traitées par radiothérapie hypofractionnée PMRT [145].

4.2 Interactions néfastes de la phytothérapie

Au cours des dernières années, on a signalé une augmentation de l'utilisation de substances phytothérapeutiques, comme les herbes, les extraits et les médicaments homéopathiques pour prévenir ou traiter les maladies. Environ 80% de la population mondiale utilise la médecine traditionnelle pour les troubles légers et les maladies. En outre, au cours de la dernière décennie, l'attention portée aux aliments sains met en évidence le rôle bénéfique d'une alimentation riche, en particulier compte tenu des herbes épicées et aromatiques comme le curcuma, l'ail et le gingembre, qui semblent avoir un effet anticancéreux, anti-inflammatoire et antioxydant. Toutefois, les substances phytothérapeutiques, homéopathiques et alimentaires ne sont pas sans risque, puisqu'elles peuvent interagir avec des médicaments administrés, ce qui entraîne des événements indésirables ou une diminution de l'efficacité des médicaments et, de plus, elles peuvent produire directement des effets toxiques sur l'organisme. Malgré de nombreuses études scientifiques, il y a un manque de sensibilisation aux risques d'interactions entre les produits naturels et les drogues synthétiques. Beaucoup de gens soutiennent que les substances naturelles peuvent atténuer la toxicité des médicaments et que plus on utilise de plantes médicinales, plus il y aura d'avantages, surtout en ce qui concerne les effets secondaires des médicaments. Les sujets les plus à risque sont les enfants et les personnes âgées qui s'automédamentent, ainsi que les patients atteints de comorbidités, de maladies oncologiques, de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'insuffisance rénale chronique, de virus de l'immunodéficience humaine et d'allergies médicamenteuses ou alimentaires. Pour cette raison, il est important de se rappeler qu'un certain nombre de variables peuvent avoir une incidence sur les effets indésirables que les médicaments à base de plantes peuvent produire :

-L'âge gériatrique : les patients de plus de 60 ans ont une plus faible tolérance aux médicaments naturels ou synthétiques, ce qui double leur risque de surdose et de réactions indésirables.

-L'insuffisance rénale et hépatique : il n'est pas recommandé de recourir à des phytothérapies qui sont traitées par ces organes, tels que l'aristolochie et magnolia officinalis pour le rein et toutes les plantes contenant des alcaloïdes de pyrrolizidine pour le foie.

-L'obésité : il est bien reconnu que le fait d'avoir une quantité excessive de graisse corporelle peut changer la façon dont les médicaments fonctionnent dans le corps, soit les rendant plus ou moins efficaces.

-L'alimentation : La majorité des interactions se produisent au point d'absorption, particulièrement lorsque l'apport alimentaire est suffisant pour prévenir le contact médicamenteux avec la muqueuse intestinale ou lorsqu'il y a du calcium ou du fer, puisque ces substances se lient aux produits pharmaceutiques, réduisant leur adsorption [147].

L'utilisation concomitante de la phytothérapie et du traitement du cancer peut mener à des interactions pharmacocinétiques (PK) ou pharmacodynamiques (PD). Contrairement aux données de plus en plus nombreuses sur l'interaction pharmacocinétique de la combinaison chimio-phytothérapie, il y a peu d'information sur l'interaction pharmacothérapeutique entre la phytothérapie et les anticancéreux. Les interactions pharmacodynamiques surviennent lorsqu'un médicament modifie l'effet pharmacologique d'un autre médicament dans un régime combiné. Ces interactions peuvent être synergiques/additives ou antagonistes. Des interactions synergiques se produisent lorsque deux ou plusieurs médicaments (ou plantes médicinales) renforcent un effet pharmacologique supérieur à la somme des effets individuels de chaque médicament. L'amélioration de l'efficacité permet de réduire la dose de chimiothérapie, ce qui réduit l'incidence de toxicité et de résistance. Des interactions antagonistes (ou opposées) se produisent lorsque deux ou plusieurs médicaments (ou plantes) ayant des activités pharmacologiques opposées sont administrés simultanément. Ces activités peuvent être soit sur un récepteur, soit sur une voie de signalisation des récepteurs. Bien que les interactions pharmacocinétiques ne soient pas aussi fréquentes ou aussi simples que les interactions pharmacocinétiques, elles constituent un facteur important à prendre en considération, surtout lorsqu'on prescrit des médicaments ou qu'on établit des lignes directrices pour l'utilisation simultanée de la phytothérapie et de la chimiothérapie [148].

4.3 Facteurs contribuant aux interactions herbes-médicaments

Le traitement concomitant a une tendance croissante à réduire les effets indésirables, à renforcer l'immunité et à améliorer la santé générale, mais les effets potentiels peuvent être positifs, négatifs ou neutres lorsqu'on envisage l'utilisation simultanée de remèdes à base de plantes. Ces effets potentiels résultent des interactions entre les médicaments anticancéreux et les herbes ; les composants de l'herbe pourraient affecter les enzymes et les transporteurs métabolisant les médicaments qui se sont engagés dans le métabolisme et la disposition du médicament anticancéreux. Les facteurs contributifs des interactions herbes-médicaments d'un point de vue pharmacocinétique comprennent la famille d'enzymes cytochrome P450, qui est impliquée dans les réactions de phase I ; la glucuronidase et la sulfatase, qui sont associées aux réactions de phase II ; et la glycoprotéine P, un transporteur à efflux de médicaments. CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6 et CYP2C19 sont des membres essentiels de la superfamille CYP, et ils métabolisent divers médicaments. CYP2C19 est responsable du métabolisme de nombreux médicaments administrés régulièrement, y compris le diazépam, l'oméprazole, la S-méphénytoïne et les biguanides antipaludiques. CYP3A4, CYP2C9 et CYP2D6 représentent respectivement environ 50 %, 18 %, 2 %-4 % de la teneur totale en protéines CYP dans les microsomes hépatiques humains. Même si le CYP2D6 est le moins peuplé de ces trois enzymes, il est impliqué dans la métabolisation de plus de 20 % de tous les médicaments administrés cliniquement, en particulier les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les bêtabloquants. Par exemple, le tamoxifène est utilisé pour traiter le CS positif aux RE ; ce promédicament est métabolisé en métabolites actifs, le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène, par divers CYP, mais le CYP2D6 est l'enzyme limitant le taux. Ainsi, l'utilisation simultanée d'un inhibiteur du CYP2D6 pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de substrats du CYP2D6, ce qui entraînerait une toxicité si la concentration plasmatique était supérieure au niveau thérapeutique. De tels inhibiteurs et substrats pourraient être des composants des herbes et des médicaments cliniques, ce qui fait que les interactions potentielles dépendent des enzymes impliquées. Par exemple, des études *in vitro* ont montré que la silibinine, la silymarine et le ginsénoside Rd sont des inhibiteurs du CYP3A4 ; dans une étude *in vivo*, l'acide oléanolique, un composant commun isolé des plantes, a induit l'activité du CYP2E1 ; l'emodin, un composant actif important chez Dahuang, a augmenté l'activité de CYP1A1 ; et l'acide gallique, un ingrédient abondant que l'on trouve dans diverses plantes terrestres, réduit l'activité de CYP3A4. Il existe des preuves substantielles que divers

constituants naturels sont des facteurs critiques potentiels dans le métabolisme des médicaments [115].

Les membranes des cellules gastro-intestinales sont la principale barrière de la perméabilité médicamenteuse, qui est liée à deux types de mouvement, y compris la diffusion passive principalement en fonction du gradient entre les concentrations intracellulaires et intercellulaires de médicaments et la diffusion active nécessitant de l'énergie pour déplacer le médicament contre un gradient de concentration opposé. Cependant, les transporteurs d'efflux s'engageant dans le pompage des médicaments hors de la cellule, attribuent à l'élimination des produits finaux métaboliques et des substances xénobiotiques. Les transporteurs de médicaments sont un autre facteur contributif dans les interactions herbes-médicaments. La plupart des médicaments administrés cliniquement sont pris par voie orale, de sorte que le premier obstacle qu'ils doivent surmonter est l'absorption par la paroi intestinale. Les transporteurs ABC, qui sont des protéines de transport omniprésentes liées à la membrane, participent à divers processus qui influent sur la pharmacocinétique, comme l'absorption, la distribution et l'élimination. P-glycoprotéine (P-gp), situé sur la surface des cellules épithéliales, est une protéine d'efflux cellulaire qui pompe de nombreux agents chimiothérapeutiques. P-gp est responsable de l'efflux de matériaux nocifs provenant des cellules de divers organes, ce qui protège le cerveau contre l'exposition aux xénobiotiques. En général, la P-gp est impliquée dans l'élimination de médicaments cationiques et neutres, qui sont la plupart des médicaments utilisés. Pour les médicaments anioniques, ABCC2 / MRP2 est un modulateur. La capsaïcine, un ingrédient majeur du piment rouge, *Capsicum annuum*, est un modulateur de la P-gp, qui a augmenté l'accumulation de daunorubicine dans des études in vitro. D'autres composés tels que le resvératrol, la curcumine et le 6-gingerol ont également un effet similaire en réduisant l'efflux de médicaments en inhibant l'activité de la P-gp. Certaines cellules tumorales surexprimant une série de transporteurs d'efflux sont observées pour être résistantes à des médicaments anticancéreux spécifiques. Les transporteurs human ATP-binding cassette ABCG2 (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) ont été mis en évidence pour réduire l'absorption nette de doxorubicine. Au-delà des transporteurs d'efflux, les transporteurs d'entrée ont également été reconnus comme une influence puissante sur l'ADME. Par exemple, pour la capture hépatique et rénale, respectivement, sont les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP), OATP1B1 et OAT3. OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1 exprimés sur la membrane sinusoidale / basolatérale hépatique facilitent la capture hépatique, mais MRP1, MRP3, MRP4, MRP5 et MRP6 modulent l'efflux hépatique. Les P-gp, MRP2, BCRP et BSEP

exprimés sur la membrane apicale / canaliculaire dominant l'excrétion biliaire. En bref, certains composés naturels et médicaments influencent à la fois les enzymes CYP et les transporteurs ; par conséquent, dans cette situation, les médecins doivent faire attention à éviter l'utilisation concomitante de telles substances [115].

Les données publiées indiquent que l'hyperforine du millepertuis isolée des mélanges de feuilles et de fleurs est un inducteur du CYP450 (particulièrement du CYP3A4) et du Pgp, ce qui réduit l'efficacité de nombreux médicaments pour traiter les tumeurs, comme l'irinotécan (jusqu'à 42 % de moins), imatinib, paclitaxel, cyclophosphamide et vincristine. De plus, l'induction de Pgp a entraîné une réduction des niveaux d'étoposide. Certaines des autres substances utilisées comme aliments ou médicaments de remplacement, y compris l'ail, le curcuma et le thé vert, peuvent interférer avec de nombreux médicaments au niveau de la famille CYP450 ou Pgp. Dans le traitement des tumeurs, des études cliniques ont rapporté que l'ail est un inducteur de CYP3A4, et il a causé des réductions dans les activités de l'étoposide, paclitaxel, vinblastine et vincristine. Le thé vert inhibe le transport de l'irinotécan et de ses métabolites. Le curcuma peut causer l'inhibition du CYP3A4, avec une augmentation possible de la toxicité de médicaments comme l'étoposide et le paclitaxel. Il semblait également causer l'inhibition de l'activité de Pgp avec une augmentation du taux plasmatique d'étoposide et, par conséquent, sa toxicité. Les phytothérapies influencent non seulement la chimiothérapie et la pharmacocinétique des antimétabolites, mais aussi d'autres médicaments. Un exemple est l'interaction de la valériane avec l'hypericum, l'alprazolam, le midazolam et le dextrométhorphan, ou le ginseng avec la warfarine, le midazolam et la caféine.

En ce qui concerne les aliments, différentes interactions et altérations pharmacologiques ont été vérifiées : par exemple, les oranges, les pomelos et, en particulier, les raisins contiennent des agents capables d'inhiber les CYP. Le jus de raisin inhibe le CYP3A4, affectant la pharmacocinétique de médicaments tels que le midazolam, la felodipine et la cyclosporine, avec une possible augmentation de la toxicité. Il existe une interaction connue entre la warfarine et la vitamine K, qui est présente dans le brocoli et les épinards et peut provoquer des altérations au niveau de la coagulation, ou entre la réglisse et un médicament antihypertenseur. Dans une étude menée en 2011, on a signalé que le tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein, interagit avec les graines de sésame [147].

4.4 Facteurs limitant l'application clinique de la phytothérapie

Il y a un regain d'intérêt chez les patients atteints de cancer à utiliser la phytothérapie en même temps que le traitement de chimiothérapie soit pour ses propriétés anticancéreuses ou comme soins de soutien. Toutefois, l'efficacité de la combinaison chimio-phytothérapie n'est pas bien documentée, car d'autres études sont urgentes. Un autre facteur qui entrave l'application clinique de la chimiothérapie combinée à base de plantes médicinales est la faible biodisponibilité des plantes médicinales. Par exemple, les études de resvératrol ont des applications cliniques limitées en raison du métabolisme rapide étant critique en dessous du niveau thérapeutique pertinent dans le sang, bien que montrant des effets antiprolifératifs extrêmement prometteurs dans les études précliniques. De même, la curcumine comme l'une des plantes médicinales les plus populaires est confrontée au problème d'une mauvaise absorption, d'un métabolisme rapide et d'une élimination systémique aboutissant à sa faible biodisponibilité limitant ainsi ses applications cliniques. En résumé, plusieurs facteurs ont été identifiés comme étant des facteurs limitatifs qui entravent la transposition des données précliniques dans l'application clinique de la phytothérapie comme traitement adjuvant :

- Manque de contrôle de la qualité et de normalisation de la phytothérapie.
- Faible biodisponibilité des médicaments à base de plantes.
- Les produits à base de plantes contiennent plusieurs ingrédients dont les interactions avec d'autres molécules sont complexes.
- Les modèles de lignées cellulaires utilisent des essais in vitro sans microenvironnement tumoral.
- Le corps humain est complexe comparé aux modèles animaux fréquemment utilisés dans les études précliniques.
- Besoin d'une technologie de plateforme de dépistage approfondie à contenu élevé, y compris une pharmacologie de sécurité, pour élucider les mécanismes moléculaires inconnus par lesquels les plantes médicinales produisent un effet synergique/ou améliorent la toxicité induite par la chimiothérapie.
- Absence d'essais cliniques multicentriques de haute qualité pour évaluer l'efficacité de la phytothérapie pour atténuer les effets secondaires induits par la chimiothérapie et améliorer l'efficacité [148].

Partie pratique

5.1 Objectif

L'objectif de notre revue systématique était d'évaluer la pertinence des effets phytothérapeutiques sur le cancer chez les humains, en se concentrant sur le traitement du cancer, la chimioprévention et la médiation des effets secondaires de la chimiothérapie ou de la radiothérapie par rapport à l'état actuel des connaissances. Cette revue visait à fournir une compréhension approfondie des effets des composés naturels et des plantes utilisés en phytothérapie sur le cancer en examinant et en synthétisant des études pertinentes publiées entre 2018 et 2023.

Notre objectif était de contribuer à l'avancement des connaissances dans ce domaine, en identifiant les tendances, les schémas et les résultats significatifs issus des études incluses. Cette revue systématique fournirait ainsi des informations précieuses pour la recherche future et pourrait potentiellement avoir des implications importantes pour la pratique clinique en oncologie.

5.2 Matériels et méthodes

Notre revue systématique a été réalisée en suivant les lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) ainsi que le guide de réalisation de revue systématique de l'université de LAVAL (Québec).

5.2.1 Stratégie de recherche

Nous avons effectué une recherche approfondie des deux bases de données PubMed et ScienceDirect à l'aide des différentes combinaisons des mots clés suivant provenant de l'outil MeSH (Medical Subject Headings) : « Neoplasms », « Phytotherapy », « fucoxanthin », « Curcumin », « Kaempferols », « Chemoprevention », « Antineoplastic Agents », « Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions », « Herb-Drug Interactions », « Polyphenols », « Carotenoids », « Terpenes », « Annona », « Milk Thistle », « Gastrointestinal Tract », « Stomatitis », « Nausea », « Blood », « Cardiotoxicity », « Kidney », « Radiodermatitis », « Anorexia ».

Les termes MeSH ont été sélectionnés selon leur rapport avec le concept de notre revue systématique. La période de recherche et récupération des données s'est étendue du 14 mai 2023 jusqu'au 24 mai 2023.

5.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus les types de documents suivants : Etude clinique, Essai clinique, Etude comparative, Meta-analyse, Etude observationnelle, Essai contrôlé randomisé, Revue, Revue systématique et Articles de recherche. Nous avons limité notre recherche aux documents publiés en Anglais et en Français datant de 2018 à 2023. Nous avons inclus uniquement les études portant sur les effets phytothérapeutiques sur le cancer chez les humains, ces effets pouvaient être dans le cadre du traitement du cancer, la chimioprévention ou bien la médiation des effets secondaires liée à la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Nous avons exclu les documents suivants : Rapport de cas et cas-témoins, car ils sont plus sujets au biais et ne permettent pas d'évaluer l'efficacité d'une intervention de manière générale, les protocoles d'essais cliniques, parce qu'ils fournissent les plans d'études sans fournir de résultats, les chapitres d'ouvrages, étant donné qu'ils fournissent généralement des connaissances existantes. Nous avons également exclu les essais cliniques en cours ou n'ayant pas publié de résultats, les revues sans méthodologie car elles sont sujettes à un grand risque de biais, certaines études payantes pour lesquelles aucun accès n'a été trouvé, les études épidémiologiques n'ayant pas précisé le composé naturel étudié, les études in-vitro et in-vivo sur des modèles animaux, puisqu'il est difficile d'extrapoler leurs résultats chez les humains en raison de la variabilité et la complexité des interactions au sein du corps humain, les études effectuées sur les humains portant sur la toxicité et la biodisponibilité de composé naturel ainsi que les études portant sur des produits non phytothérapeutiques (composé synthétique ou provenant de source animale).

5.2.3 Sélection des études

La sélection des études a été effectuée par trois réviseurs indépendamment, par la lecture du titre et de l'abstract dans un premier temps pour un premier tri. Les études ayant passé le premier tri ont été lues en entier dans le cadre du deuxième tri. Tout désaccord a été réglé par discussions entre les réviseurs.

5.2.4 Analyse de la qualité méthodologique

L'évaluation du risque de biais méthodologique s'est faite au moyen de la grille d'évaluation MMAT pour tous les types de documents inclus sauf les revues systématiques et les Méta-analyses pour lesquelles on a utilisé la grille SIGN.

Pour les études quantitatives randomisées nous avons évalué la randomisation, la comparabilité des groupes générés, la présence des données de résultats, la mise en aveugle des personnes chargées des résultats et l'adhérence des participants.

Pour les études quantitatives non-randomisées nous avons évalué si les participants étaient représentatifs de la population visée, les mesures qui concerne les interventions et résultats, la présence des données de résultats, la mention des variables pouvant altérer le résultat et le bon déroulement de l'intervention.

Pour les études quantitatives descriptives nous avons évalué l'échantillonnage, les mesures réalisées, la non observance et l'analyse statistique.

Pour les revues systématiques et les Méta-analyses nous avons évalué la question ainsi que la stratégie de recherche, la présence d'au moins 2 personnes pour la sélection et l'extraction, l'inclusion du statut de publication, la présence de la liste des exclues, les caractéristiques des études incluses, les méthodes d'évaluation et de combinaison des données et la déclaration des conflits d'intérêts.

Selon le résultat de l'évaluation une note fut attribuée aux différentes études, une réponse positive correspond à un point, les études ayant reçu une note de plus de 3 pour la grille MMAT ou plus de 10 pour la grille SIGN étaient considérées comme a faible risque de biais méthodologique.

5.2.5 Extraction des données

L'extraction des données a été réalisée par trois reviseurs au moyen de l'outils Excel. Les données extraites s'agissaient de : La méthodologie utilisée, les critères d'inclusion et d'exclusion, les détails de l'intervention phytothérapeutique (composé naturel ou plante utilisée/voie d'administration/posologie/durée) étudiée et les résultats de chaque intervention.

5.2.6 Synthèse des données

Nous avons effectué une synthèse narrative des données extraites des études incluses. Cette synthèse narrative consiste en une analyse qualitative et descriptive des résultats, sans l'utilisation de méthodes statistiques formelles telles que la Méta-analyse. En complément de la synthèse narrative des données nous avons également utilisé des diagrammes et des graphiques circulaires pour visualiser certains aspects des résultats. Ces représentations visuelles ont été créées afin de faciliter la compréhension des tendances et des schémas identifiées dans les études incluses.

5.3 Résultats

Notre revue systématique a inclus 25 revues systématique et Meta-analyse, 36 essais cliniques randomisés, 8 essais cliniques, 2 études cliniques, 1 article de recherche, 3 études observationnelles et 5 revues. Avec un total de plus de 950 000 patients.

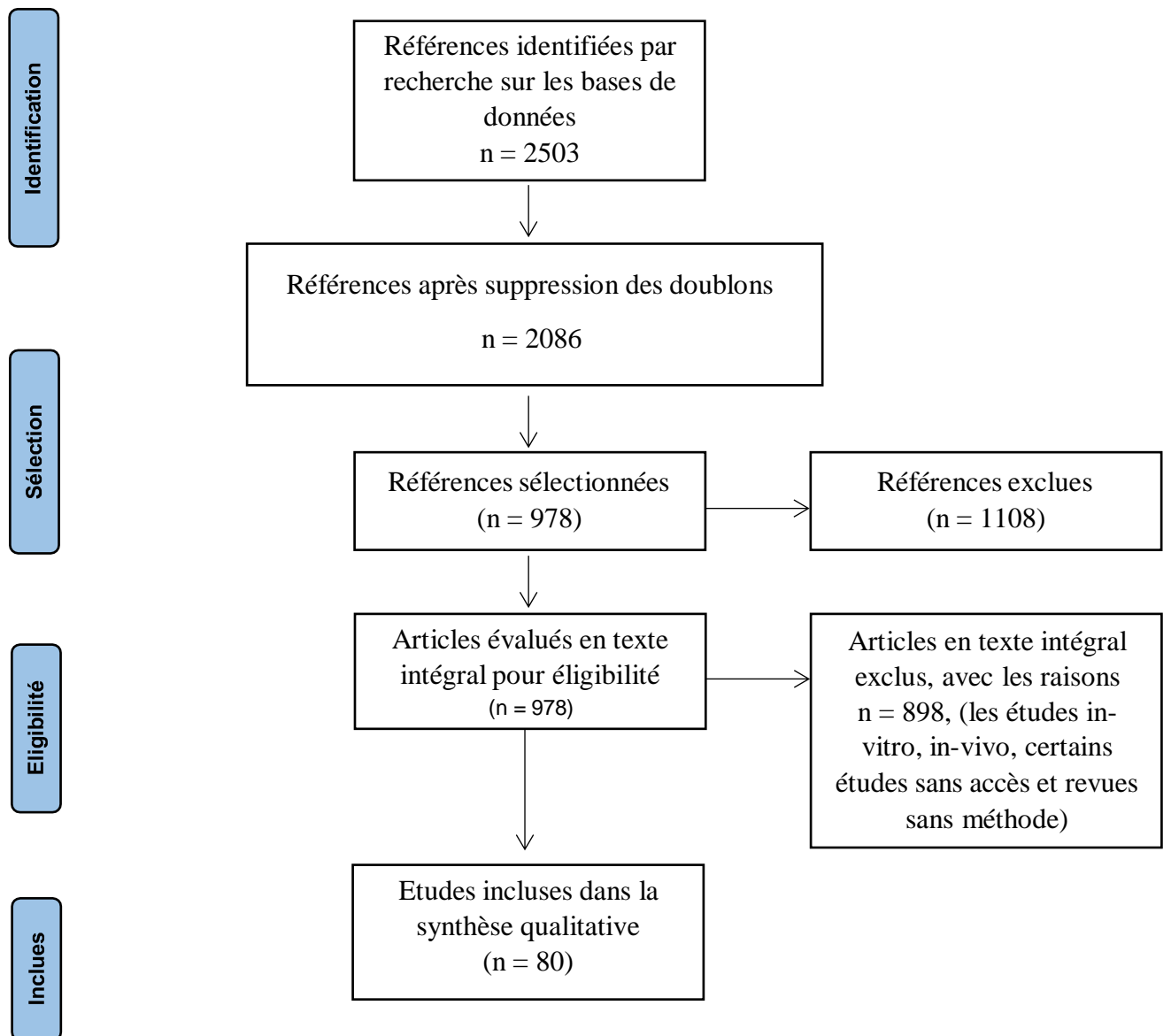


Figure 44 : Diagramme Prisma du résultat de recherche.

5.3.1 Caractéristiques des études interventionnels humaines

Tableau 3 : Tableau des caractéristiques des études interventionnelles humaine.

Références	Type	Taille	Nom de la plante /produit utilisé	Forme	Posologie	Durée	Résultats
Chaiworramukul et al 2022 [149]	RCT	33 patients	Curcumine	Orale	800 mg 2 fois par jours	8 semaines	Moins de réduction de la force musculaire et du BMR
Jarrard et al 2021 [150]	RCT	30 patients	Extrait de fruits de grenade	Capsules	1000 mg	Chaque jour pour 52 semaines	Diminution du 8-OHdG et de l'expression des AR dans la tumeur de la prostate
Guglielmo et al 2020 [151]	RCT	32 patients	Ginseng américain	Orale	1000 mg	8 semaines	Aucune différence significative
Choi et al 2019 [152]	RCT	97 participants	Curcumine	Orale	1440 mg/jours	6 mois	Niveau de PSA inférieur. L'effet n'a pas persisté lorsque le traitement a cessé. Aucun effet important sur la période hors traitement de la IAD
Basak et al 2020 [153]	RCT	13 sujets normales 12 patients	APG-157 (curcumine et d'autres composés du Curcuma longa)	Orale	100 mg ou 200 mg	Chaque heure pour 3h. Une journée de traitement.	Réduction des concentrations d'IL-1 β , d'IL-6 et d'IL-8 dans la salive. Diminution des bactéroïdes. Augmentation des gènes associés au recrutement et à la différenciation des cellules T.
Egoumenides et al 2018 [154]	RCT	93 patients	Concentré de jus de melon séché (SODB)	Capsules crème	2mg/cm ² sur 35cm ²	2 cycles de 4 jours	Une augmentation du MED, augmentation des enzymes antioxydantes endogènes et réduction du taux de cellules brûlées et de mélanine.

Sahebnasagh et al 2022 [155]	RCT	20 patients	<i>Aloe vera</i> 3%	Topique	1 g deux fois par jours	6 semaines	Diminution de la CRP et du score de dépression. Amélioration des symptômes de la diarrhée et des résultats globaux.
Hidayat et al 2021 [156]	RCT	40 sujets	Curcumine	Orale	4 g/jours	7 jours	Diminution du niveau de survivin
Qi et al 2019 [157]	RCT	140 patients	Xiaoai ping	Injection	1 dose/jour	10 jours	Une tendance à la hausse des PLT chez les patients NSCLC.
Pelzer et al 2018 [158]	RCT	85 patients	Deux extraits différents de gui européen (Helixor A, Iscador M Spez)	Injection sous-cutané	1 mL de IMS (fresh VAE) ou HxA (fresh mistletoe herb)	18 semaines	Amélioration significative des scores de douleur et perte d'appétit. Aucune amélioration significative concernant la probabilité de rechute métastatique et la QL
Koo et al 2019 [159]	RCT	50 patients	APS Propolis APS + Propolis	Orale	600mg/jour	4 semaines	Augmentation de l'excrétion urinaire de BaP et de cotinine. Une diminution significative des taux de créatinine, glucose et bilirubine totale au fil du temps
Yoshiya et al 2020 [160]	RCT	40 patients	Rikkunshito	Orale	7.5 g/jour	14 jours	RKT a réduit l'apport calorique et augmenté les niveaux d'AG plasmatiques après 5 jours.
Sette et al 2018[161]	RCT	43 patients	Extrait de <i>Paullinia cupana</i> purifié à sec	Orale	37.5 mg 2x/jour	3 semaines	Pas de différence significative dans les scores de fatigue entre PC-18 et placebo.
		101 patients		Orale	7.5 mg et 12.5 mg 2X/jours	1 cycle	Des niveaux plus élevés de magnésium avant le traitement et des scores BFI plus élevés,

Sandoughdaran et al. 2020 [162]	RCT	26 patients	Nano-curcumine	Orale	180 mg/jour	Pendant la chimiothérapie	Pas de différence significative entre le placebo et la nano curcumine en termes de réponse clinique complète.
Ebert et al. 2021 [163]	RCT (phase III)	60 patients	Cystus® tea contenant des polyphénols	Bain de bouche	BDB tous les jours	50 jours	Pas de différence dans la mucite entre les groupes sage et Cystus®
Watanabe et al 2020 [164]	RCT	22 patients	Eppikajutsuto	Orale	7500 mg/jour	Jusqu'à la fin de la chimiothérapie / développement des critères de toxicité	Les échecs de traitement étaient dus à la toxicité cutanée, dysfonction hépatique, diarrhée et neutropénie.
Nishino et al 2018 [165]	RCT	40 patients	Daikenchuto (TJ-100)	Injection	15 g/jour	Jusqu'au 21e jour postopératoire	Diminution légère de la CRP et les symptômes intestinaux
Karbasforooshan et al.2019 [166]	RCT	40 patients	Silymarin	Topique	1% une app/jours	5 semaines	Réduit la gravité de la radiodermite et retardé son apparition
Heydarirad et al 2020 [167]	RCT	50 patients	Costus sp. Preparation	Topique	1 g 3X/jour	4 semaines	Réduction de la douleur
Elyasi et al.2022 [168]	RCT	110 patients	Alpha® ointment (Lawsonia inermis et Curcuma longa)	Topique	3 g ; 0.15 g/ 30 g 2X par jours	4 cycles consécutifs.	Retard dans l'apparition et l'aggravation du syndrome main-pied
Soltani et al 2020 [169]	RCT	46 patients	Sirop de Plantago major	Orale	7,5cc x3/j	7semaines	La gravité de la mucosite était significativement plus faible dans le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo.
Siddiquee et al 2021 [170]	RCT	81 femmes	Calendula officinalis	Topique	Phase de trt	/	Il n'y avait aucune différence détectable

					jusqu'à 6 semaines et suivi jusqu'à 6 semaines		dans la prévalence de la dermatite induite par la radiothérapie de grade 2+ entre le groupe de calendula et celui du sorbolène
Yang et al 2021 [171]	RCT	291 hcc patients	Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation	Orale	Granules de FZJDXJ (25,5 g) a été ajoutée à 150 ml d'herbes une fois le matin et une fois le soir.	Une course de 12mois de trt, une ou 2 courses	Co-administration de FZJDXJ et TACE a prolongé l'OS des patients atteints de HCC et a efficacement étendu le PFS des patients.
Chen et al 2020 [172]	RCT	381 patients atteints de tumeurs hépatobiliaires, pancréatiques et gastriques.	Fenouil (chauffé)	Topique	500 g de fenouil 6 à 8 fois/j	1j avant opération	Le temps avant le premier gaz et la première défécation, ainsi que le temps de jeûne, étaient statistiquement significativement plus courts dans le groupe de fenouil chauffé. La distension abdominale était également soulagée et la durée du séjour à l'hôpital était réduite
Rafati et al 2019 [173]	RCT	62 patients	<i>Nigella sativa</i> L.	Topique(gel)	x2/j au moins 2h avant rt	3mois	Le groupe utilisant le gel de <i>N. sativa</i> a présenté moins fréquemment de ard que le groupe placebo. Les toxicités de grade 2 et 3(rtog/etog) ont été retardées, la desquamation humide a été retardée et la douleur la plus intense était moins prononcée.

Wang et al 2019 [174]	RCT	85 patients	Extrait de cimicifuga racemosa, combiné avec LHRH-a.	Orale	Remifemin 20mg x2/j	12mois	Les KMI étaient tous significativement plus bas dans le groupe Remifemin, tandis que les niveaux hormonaux (E2, FSH, LH) étaient similaires. L'incidence des kystes cervicaux était plus élevée dans le groupe Remifemin.
Talakesh et al.2022 [175]	RCT	42 patients	Capsules de nano-curcumine	Orale	80mg par jour	5 semaines de la rt et jusqu'à 2semaines après	L'incidence des RISRs de grade 0, 1 et 2 était plus faible dans le groupe nano-curcumine, et la douleur rapportée par les patients était significativement réduite.
Shah et al .2020 [176]	RCT	74 patients	Curcumine bain de bouche (0,1%)	Topique (bdb)	10ml bdb x3/j	6semaines	Le risque instantané d'apparition de la RIOM était réduit de 50%. L'apparition de la RIOM était également significativement retardée, et presque tous les patients des deux groupes ont connu son apparition.
Cruz-Correa et al 2018 [177]	RCT	44 patients	Pure curcumin	Orale	1500mg x2/day	12 mois	Le taux moyen de conformité était de 83% dans le groupe curcumine et 91% placebo. Il n'y avait aucune différence significative dans le nombre moyen de polypes et la taille moyenne des polypes entre les deux groupes.

Ramezani et al 2023 [178]	RCT	45 patients	Curcumine bdb 0.1% (w/v) et nano-capsule de curcumin	Orale et topique	Capsule de SinaCurcumin®40 x1/j ou 10 ml de bdb x3/j	21jours	Le curcuma oral ou topique a réduit significativement la gravité et la sensation de brûlure liées à la mucite orale. Plus de 33% et 15% des patients utilisant curcuma en bdb et nano capsules étaient sans ulcères à la fin de l'étude.
Chaitanya et al 2020 [179]	RCT	75 sujets	Préparations improvisées de zinc (combinaison d'oxyde de zinc, amla, tulsi et curcuma aux concentrations thérapeutiques de 1%).	Topique	x3 jours	35 jours	L'administration de zinc improvisé pendant la radiothérapie a été bénéfique pour réduire la mucite orale lors du traitement du cancer, avec une diminution significative du score de som.
Passildas-Jahanmohan et al 2021 [180]	RCT	50 mcrpcp	Curcumine (en combinaison avec docetaxel)	Orale	4capsules de 500mg curcumin e x3/j	7j chaque 3semaines	Aucune différence observée.
Kia et al 2021 [181]	RCT	50 patients	Capsules de nanomicelle de curcumine	Orale	80mg x2/j	7 semaines	OMS était significativement plus bas dans le groupe de traitement. Le degré de douleur était plus faible seulement à la 7e semaine. Le gradient incrémental de l'échelle NRS était plus élevé dans le groupe témoin.

Saghatelyan et al 2020 [182]	RCT	150 femmes	Curcumine (CUC-1 [®] , 300 mg solution)	IV	Paclitaxel plus curcumine (CUC-1 [®] , 300 mg solution, 1fois par semaine	12 semaines plus 3 mois de suivis	ORR du groupe curcuma était significativement plus élevé, la fatigue était moins présente chez les patients et la performance physique globale auto-évaluée était significativement meilleure.
Lee et al 2018 [183]	RCT	30 participants	GGBT (Gamiguibitang)	Orale	Le GGBT (3,75 g) était administré par voie orale avec de l'eau chaude x3/j	2 semaines	L'ISI et le BFI se sont améliorés de manière significativement plus importante dans le groupe GGBT. Les scores du BDI et du MoCA n'ont montré aucun changement significatif.
Shin et al 2018 [184]	RCT	176 sujets	Extrait de thé vert	Orale	0,9 de gte par jour	12mois	Les incidences d'adénomes métachrones étaient plus faibles dans le groupe GTE. Le nombre d'adénomes récurrents était également réduit.
Martínez et al 2019 [185]	Clinical Trial	45 patients	Huile de poisson, hydroxytyrosol, curcumine	Capsules	460 mg 12,5 mg 50 mg	30 jours	Diminution de la CRP et du score de douleur.
Grainger et al 2019 [186]	Clinical Trial	60 hommes	Jus de tomate-soja	Orale	0, 1, 2, or 3 boites/jours	3-5 semaines	Pas de diminution significative du PSA.
Greil et al 2018 [187]	Clinical Trial	32 patients	Liposomal curcumin	Intravenous infusion	100 mg/m ² to 300 mg/m ²	8 semaines	Bénéfice clinique transitoire et diminution des marqueurs tumoraux chez 2 patients.
Gbolahan et al 2022 [188]	Clinical Trial	10 patients	curcumin phosphatidyl choline complex (PC) irinotecan	Orale I.V infusion	1, 2, 3, and 4 g 200 mg/m ²	Chaque jours et J1, J15 d'un cycle de 28 jours pour l'IV	Réponse positive chez 3 patients. Survie globale de 8,4 mois.

		13 patients	Curcumine phosphatidyl choline complexe	Orale	4 g	Chaque jours	
Zhuang et al 2021 [189]	Clinical Trial	13 patients	Docetaxel/ lycopene	Intravenous infusion/orale	75 mg/m ² , 30 mg	21 jours	Diminution du niveau de PSA, DOR de 7,3 mois, MOS à 5 ans était 35,1 mois.
Saadipoor et al.2019 [190]	Clinical Trial, Phase II	64 patients	Nano-curcumin	Orale	120 mg/jours	3 jours avant et pendant la RT	Pas de différence significative entre les groupes nanocurcumine et placebo
Bhargava et al 2020 [191]	Clinical Trial	50 patients	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Orale	1650 mg /jour	14 jours	Amélioration de la motilité gastro-intestinale ; Aucune corrélation entre le gingembre et les facteurs inflammatoires.
Tocaciu et al 2018 [192]	Clinical Study	20 patients	Fucoidan (dérivé de <i>Undaria pinnatifida</i>)	Orale	500 mg 2X/jour	3 semaines	Aucun changement dans les concentrations plasmatiques de letrozole, tamoxifène ou ses métabolites
Pastorelli et al 2018 [193]	Clinical Trial, Phase II	52 patients	Gemcitabin et Meriva (curcumine complexée avec des phospholipides)	Orale	GEM 10 mg/m ² Meriva® 2,000 mg/jour	28 jours par cycle	La combinaison est sûre et efficace.
Soares et al 2021 [194]	Clinical study	60 patients	Andiroba (<i>Carapa guianensis</i> Aubl)	Orale	3% ; 4 app par jour	1 semaine	Une réduction significative du degré de stomatite ulcéreuse et la douleur.

5.3.2 Analyse des résultats des études interventionnelles humaines

5.3.2.1 Effet sur le traitement du cancer

Plusieurs études ont tenté d'évaluer la réponse des patients atteints de différents types de cancer à une intervention phytothérapeutique seule ou avec chimio ou radiothérapie. Une étude menée par Choi et al 2019, sur des patients atteints du cancer de la prostate sous IAD (intermittent

androgen deprivation) a résulté en une diminution significative du niveau de PSA (Prostate specific antigen) par rapport au groupement placebo après l'administration de curcumine par voie orale à la dose de 1440 mg/jour sur une période de 6 mois. Cependant l'effet n'a pas persisté après arrêt du traitement et aucun effet important n'a été signalé sur la période hors traitement du IAD. Une autre étude menée par Zhuang et al 2021 sur des patients à adénocarcinome de la prostate avancée résistant à la castration, sous chimiothérapie, recevant 30mg/jours de lycopène tout le long des cycles a aussi observé une diminution du niveau de PSA ainsi qu'une durée de réponse moyenne (mDOR) de 7.3 mois et une médiane de survie globale (MOS) à 5 ans de 35.1 mois. Par contre l'administration de curcumine pour les patients à cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en combinaison avec la chimiothérapie n'a pas démontré de résultats (Passildas-Jahanmohan et al 2021), de même pour des patients à cancer de la prostate programmé pour une prostatectomie recevant du jus de tomate-soja (Grainger et al 2019). La prise de nanocurcumine par voie orale pour les patients atteint du cancer de la vessie ayant subie une résection n'a également pas démontré de différence significative (Sandoughdaran et al 2020).

D'autres interventions ont évalué l'effet de la phytothérapie en combinaison avec la chimiothérapie ou avec la thérapie hormonale pour les femmes atteintes du cancer du sein. L'administration de 300mg de curcumine avec paclitaxel par voie intraveineuse une fois par semaine pour 12 semaines à démontrer un ORR (objectif response rate) significativement plus élevé chez les patientes traités par rapport au groupement placebo ainsi qu'une amélioration des performances physique et une diminution de la fatigue (Saghatelyan et al 2020), mais la prise de fucoïdan par voie orale avec le letrozole ou tamoxifène pour observer l'effet sur leurs pharmacocinétiques n'a pas donné de résultats (Tocaciu et al 2018). Une autre étude menée par (Hidayat et al 2021) à plutôt tenté d'utiliser la curcumine comme agent radio sensibilisant en radiothérapie pour le cancer du col de l'utérus, l'administration de 4g/jours de curcumine par voie orale pour 7 jours a permis une diminution plus significative du niveau de survivin (associé à la résistance à l'apoptose lorsque son niveau est élevé) par rapport à ceux recevant le placebo démontrant son efficacité comme agent radio sensibilisant alternatif.

Différentes études ont examiné l'effet de la phytothérapie sur les cancers du tractus digestive, parmi elles une étude menée par Basak et al 2020 sur l'effet d'une supplémentation orale en curcumine pendant une journée a des patients avec un cancer oral, cette supplémentation a permis la diminution des marqueur de l'inflammation (IL-1 β , d'IL-6 et d'IL-8) dans la salive et une augmentation de l'expression des gènes associées au recrutement et la différenciation des cellules T. la curcumine n'a cependant pas permis un réduction du nombre et de la taille des polypes adénomateux (Cruz-Correa et al 2018). Les combinaisons de la chimiothérapie classique avec la médecine traditionnelle chinoise (Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation (FZJDXJ)) sur des patients porteurs de carcinome hépatocellulaire et avec le complexe curcumine- phospholipide ont tous deux mené à un prolongement de la survie globale (OS) et du PFS (progression free survival) (Yang et al 2021, Pastorelli et al 2018). Ces études montrent que la phytothérapie, en particulier l'utilisation de la curcumine, peut avoir des effets bénéfiques sur certains aspects des cancers du tractus digestif.

Deux études menées sur l'administration de curcumine à des patients avec des cancers métastatiques et des tumeurs solides avancées n'ont démontré des résultats que sur une minorité de patients (Greil et al 2018, Gbolahan et al 2022). Cependant ces études avaient comme objectif primaire d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'intervention, l'évaluation de son effet n'était que secondaire. D'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'effet de ses deux interventions.

5.3.2.2 Effet sur la prévention du cancer

Différentes études ont examiné l'impact des interventions phytothérapeutiques dans le cadre de la chimioprévention des différents cancers, parmi elle, une étude menée sur des patients à risque favorable de prostate recevant 1000mg d'extrait de fruit de grenade chaque jour pour 12 mois a permis d'observer une diminution du 8-OHdG (un biomarqueur couramment utilisé pour évaluer les dommages oxydatifs de l'ADN) et une diminution de l'expression des récepteurs d'androgènes dans la tumeur (Jarrard et al 2021). D'autre part, la supplémentation en extrait de thé vert a des patients coréens ayant subi une polypectomie endoscopique a mené à une incidence plus faible des adénomes métachrones par rapport à ceux n'ayant pas reçu de suppléments (Shin et al 2018).

D'autres études ont plutôt démontré l'aspect protecteur des composés phytothérapeutiques, comme celle menée par Egoumenides et al 2018 sur des sujets normaux recevant du concentré de jus de melon sécher, en capsules et en crème, pendant 2 cycles de 4 jours. Cette intervention a permis une réduction de la dose érythémateuse minimale (MED) utilisée pour évaluer la sensibilité de la peau à la lumière UV ainsi qu'une augmentation des enzymes anti-oxydants endogènes et une réduction du taux de cellules brûlées et de mélanine. L'effet détoxifiant sur les carcinogènes a également été observé sur des fumeurs recevant de l'aloé polysaccharides seule ou avec de la propolis, une supplémentation de 4 semaines à 600mg par jour s'est traduit par l'augmentation de l'excrétion urinaire de BaP et de cotinine, des carcinogènes du tabac avec une diminution significative des taux de créatinine, glucose et bilirubine totale au fil du temps (Koo et al 2019).

5.3.2.3 Médiation des effets secondaires des traitements conventionnels

Les effets secondaires des traitements anticancéreux peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi de nombreuses études se sont intéressées à l'utilisation de la phytothérapie comme approche complémentaire pour atténuer ces effets indésirables. L'effet apparaissant le plus durant notre recherche était celui de la mucite orale pour laquelle divers essais ont examiné l'intervention de composé naturel, notamment celui mené par Mohammad et al 2020 sur des patients atteints de cancer de la tête et du cou avec une mucite buccale induite par la radiothérapie, recevant du sirop de plantago majeure à raison de 7.5 cc 3 fois par jour pour 7 semaines. La gravité de la mucite était significativement plus faible dans le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo. Diverses préparations à base de curcumine soit en bain de bouche ou topique, ont aussi permis de réduire le risque immédiat d'apparition de mucite, la gravité et la sensation de brûlure par rapport au groupe témoin (Shah et al 2020, Ramezani et al 2023, Chaitanya et al 2020, Kia et al 2021). Une autre étude sur des

patients cancéreux a montré une réduction significative du degré de stomatite ulcéreuse et de la douleur après l'utilisation d'un gel d'andiroba a raison de 4 applications par jour pour une semaine (Soares et al 2020).

Plusieurs formulations ont été essayées dans le but de soulager les symptômes de la dermatite radio induite. L'application journalière pour 5 semaines d'une formule topique de sylimarin chez des patientes atteintes du CS a significativement réduit la sévérité de la dermatite radio induite et a retardé son apparition par rapport au groupe placebo (Karbasforooshan et al 2019). Pareille pour la formule topique de nigella sativa appliqué 2 fois par jour durant la période de radiothérapie, les patientes ont observé une réduction de la sévérité ainsi qu'un retard de l'apparition des symptômes de la dermatites, desquamation et de la douleur (Rafati et al 2019). La prise de nanocurcumine par voie orale quant à elle a permis de réduire significativement l'incidence des réaction cutanées radio-induite et la douleur (Talakesh et al 2022). Par contre la formule topique de calendula officinalis n'a démontré aucun résultat (Siddiquee et al 2021). D'autres formulations ont plutôt tenté de réduire les symptômes des traitements hormonaux, comme le montre l'essai menée par Wang et al 2019 ou l'administration de remifemin par voie orale aux patientes sous LHRH-a (analogue de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante) a permis d'abaisser les niveaux de KMI (indice de ménopause de kupperman). La prise d'un mélange d'huile de poisson, hydroxytyrosol et curcumine par voie orale, a aussi permis de réduire le taux de CRP et le score de la douleur (Martínez et al 2019).

Certaines études ont examiné le potentiel phytothérapeutique contre le syndrome d'anorexie-cachexie souvent observé chez les patients cancéreux. La curcumine a permis de diminuer la réduction de la force musculaire et du BMR (basal metabolic rate) chez les patients ayant consommé 800mg deux fois par jour pour 8 semaines par rapport au groupe témoin (Chaiworrakul et al 2022). Une autre formulation à base de plantes médicinales japonaise nommé rikkunshito (RKT) RKT a réduit la baisse de l'apport calorique et augmenté les niveaux d'AG (acylated ghrelin), l'hormone stimulante de l'appétit plasmatiques après 5 jours par rapport au groupe de contrôle (Yoshiya et al 2020). De même, l'injection sous cutanée de deux extraits de gui européen différent (Helixor A, Iscador M Spez) s'est traduit par une amélioration significative des scores de douleur et de perte d'appétit (Pelzer et al 2018). Le gingembre quant à lui a amélioré l'activité myoelectrique gastrique (GMA) (Bhargava et al 2020). Par contre la prise de ginseng américain ou de l'extrait sec de Paullinia cupana n'ont pas donné de résultat différent du placebo (Guglielmo et al 2020, de Sette et al 2018).

Le "syndrome main-pied", également connu sous le nom d'érythème palma-plantaire, est un effet secondaire généralement associé à certains médicaments de chimiothérapie. L'utilisation de la pommade Alpha composé de (Lawsonia inermis 3g et Curcuma longa 0.15g/ 30g) n'a pas prévenu le syndrome main-pied mais a retardé son apparition chez les patients cancéreux par rapport au groupe placebo (Elyasi et al 2022). Eppikajututo (TJ-28) n'a pas prévenu le syndrome main-pied mais a permis la continuation du traitement chimiothérapeutique chez les patients sous capecitabine (Watanabe et al 2020). La douleur due à la neuropathie périphérique, un syndrome proche de celui de main-pied, a été diminué par l'application topique d'une préparation d'huile de costus sp (Heydarirad et al 2020).

Les syndromes gastro-intestinaux sont très répons chez les patients cancéreux. L'application d'*Aloe vera* a permis de diminuer la CRP et le score de dépression et d'améliorer les symptômes de la diarrhé et les résultats globaux chez les patients a cancer colorectale sous radiothérapie (Sahebnasagh et al 2022). Des résultats similaires ont été observé pour l'injection de Daikenchuto (TJ-100), une herbe médicinale japonaise traditionnel largement utilisé au japon, avec une diminution légère de la CRP et des symptômes intestinaux chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage (Nishino et al 2018). D'autre part une utilisation topique de fenouil chauffé a facilité et accéléré la récupération de la fonction gastro-intestinale chez les patients atteints de cancer du tractus digestifs (Chen et al 2020).

D'autres symptômes liés à la thérapie cancéreuse, comme la thrombocytopénie ou la perturbation du sommeil, sont aussi apparus dans quelques essais. L'injection de la formule traditionnelle chinoise Xiaoaiping à des patients atteints d'un cancer gastrique ou NSCLC a montré une tendance à la hausse des plaquettes chez les patients NSCLC (Qi et al 2019). L'administration orale de l'herbe médicinale traditionnel Gamiguibi-tang (GGBT) a montré une amélioration significative du ISI (Insomnia Severity Index) et du BFI (Brief Fatigue Inventory) chez les patients cancéreux souffrant de perturbation du sommeil (Lee et al 2018).

5.3.3 Caractéristiques des Etudes observationnels

Tableau 4 : Tableaux des caractéristiques des études observationnels.

Référence	Type	Taille	Nom de la plante/ produit utilisé	Forme	Posologie	Durée	Resultats
Serretta et al 2022 [195]	Observational Study	162 patients	Ellagic Acid <i>Annona Muricata</i>	Orale	100 mg 100 mg	Chaque jour pour 6 mois.	EA+AM ont augmenté le taux de rémission sans récedive et le temps de survue sans recedive.
Jeon et al 2022 [196]	Étude observationnelle	44 patients	Curcumine avec bevacizumab et FOLFIRI chemotherapy	Orale	100mg x2/j		Les M.O.S. étaient de 30,7 mois et les M.P.F. étaient de 12,8 mois. Aucun des patients n'a obtenu de R.C. (réponse complète), 9 patients ont montré une réponse partielle. Les événements indésirables de grade 3 ou supérieur les plus courants étaient, dans l'ordre, la neutropénie, les nausées et les vomissements.

Lee et al 2020 [197]	Étude observationnelle	45 patients	traditional chinese medecine with western medecine or wm alone	Orale	Combinaison CWG 6g/day, Ginseng décoction 12g/day, M&G Rambling Powder 10, 5-14g/day, Two Solstices Pill 0,9-2,6g/day, C&N Decoction Chinese 4-6g/day	Avril 2014 jusqu'à la fin d'Aout 2018	Un nombre élevé de globules rouges et une fonction hépatique réduite ont été observés avec le traitement combiné par rapport à la Wm seule, La durée médiane de survie (DMS) était de 25,5 mois pour le groupe sous traitement combiné et de 22,7 mois pour le groupe sous Wm.
Bever et al 2021 [198]	Research article	226,801 participants	Flavonoïdes	Orale	/	Prise récente et à long terme.	Une consommation à long terme d'un total de flavonoïdes, de flavan-3-ols et de flavonoïdes polymériques était associée à une diminution des risques de gliome.

5.3.4 Analyse des résultats des études observationnelles

Dans une étude observationnelle réalisée par Serretta et al en 2022, l'efficacité de l'administration orale de l'acide ellagique (EA) combiné à l'*Annona muricata* (AM) dans le traitement du cancer de la vessie non invasif a été évaluée. Les patients ont reçu une dose quotidienne de 100 mg d'acide ellagique et 100 mg d'*Annona muricata* pendant 6 mois. Les résultats ont montré les effets bénéfiques de cette combinaison thérapeutique, avec une augmentation du taux de rémission sans récurrence et une amélioration de la durée de survie sans récurrence.

Une autre étude observationnelle menée par Jeon et al 2022, a évalué l'utilisation de la curcumine en combinaison avec le bevacizumab et la chimiothérapie FOLFIRI dans le traitement du cancer colorectal. Les patients ont reçu une administration orale de curcumine à une dose de 100 mg deux fois par jour. Les résultats ont montré une médiane de survie sans progression de 30,7 mois et une médiane de survie globale de 12,8 mois. Des réponses partielles ont été observées chez neuf patients, mais aucun n'a obtenu de réponse complète. Les effets indésirables les plus courants étaient la neutropénie, les nausées et les vomissements de grade 3 ou supérieur.

Une étude observationnelle menée par Lee et al 2020, a comparé l'efficacité de l'utilisation de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) en combinaison avec la médecine occidentale (MO) par rapport à la MO seule dans le traitement du cancer du sein. Différents traitements de MTC ont été administrés par voie orale. Les résultats ont révélé des différences significatives dans les paramètres sanguins et la fonction hépatique entre les deux groupes de traitement. De plus, la durée médiane de survie était légèrement supérieure dans le groupe recevant le traitement combiné par rapport au groupe recevant uniquement la MO.

Enfin, Bever et al, ont entrepris une étude en 2021 avec la participation de 226 801 participants afin d'examiner l'impact des flavonoïdes sur les risques de gliome. Les résultats ont révélé que la consommation régulière et à long terme de flavonoïdes, flavan-3-ols et flavonoïdes polymériques était liée à une réduction des risques de gliome, suggérant ainsi un potentiel bénéfique de ces composés dans la prévention de cette maladie.

5.3.5 Caractéristiques des Revues

Tableau 5 : Tableaux des caractéristiques des revues.

Reference	Type	Taille	Nom de la plante/ produit utilisé	Forme	Posologie	Durée	Résultats
Lagoaa et al 2020 [199]	Review	176 patients	Extrait de thé vert	Orale	0.9 g/jour	11 mois	Réduction le risque de récurrence des adénomes
		7 patients	Curcumin (Delivery system: Phytosome lecithin-based)	Orale	2g/jour	2 semaines	Augmentation des niveaux de CD96 sur les cellules CD16 ; une régulation à la baisse de l'expression du CMH sur les leucocytes
		32 patients	Curcumine (Delivery system : Liposomes)	IV	100 à 300 mg/m2	8 semaines	Certains patients ont montré des réponses positives au marqueur tumoral et bénéficié cliniquement
Merrouni et al 2021 [200]	Review	429 patients	Berberine	Orale	0.3 g 2X/jour	2 ans	Réduit le risque de récurrence de l'adénome colorectal après la polypectomie
		45 patients	Green Tea Catechins et Lycopene	Orale	600 mg/jour	6 mois	Réduction le risque de cancer de la prostate

		292 patients	Raw garlic	Orale	1 à 5 fois par semaines	30 ans	Pas de réduction de l'incidence du cancer de l'estomac.
De Greef et al 2021 [201]	Review	3365 patients	Garlic supplement	Orale	200 mg d'AGE et 1 mg d'huile d'ail distillée à la vapeur	7.3 ans	Réduction le risque de mortalité par cancer de l'estomac.
Akbari et al 2020 [202]	Review	29 patients	Nanocurcumin	Orale	80 mg/jour	42 jours	Prévention de la mucite orale ou dans la réduction de sa gravité.
		400 patients	Turmeric/ Capecitabine	Orale	4 g/jour (2 cp 12 h appart)	6 semaines	Réduction des biomarqueurs inflammatoires IL-6, TNF- α , CRP et de l'albumine.
Kim et al 2021 [203]	Review	50 patients	Curcumine	Orale	8g/j	8semaines	Le taux de survie à six mois était de 15,9% (7/44).

5.3.6 Analyse des résultats de revues

Beaucoup de revues ont examiné l'effet des composés naturels sur les différents types de cancer. La revue de Lagoaa et al 2019 examine l'utilisation de la curcumine dans le traitement du cancer à travers deux essais cliniques distincts. Dans la première étude, les patients atteints de cancer de l'endomètre ont reçu une dose quotidienne de 2 g de curcumine par voie orale pendant deux semaines. Les résultats ont montré une diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur les leucocytes, une augmentation des niveaux de CD96 sur les cellules CD16-, une réduction de la fréquence des monocytes et une diminution de l'expression du co-stimulateur inductible (ICOS) par les cellules T CD8+. Dans la deuxième étude, deux patients ont présenté des réponses significatives aux marqueurs tumoraux et ont bénéficié d'avantages cliniques après avoir reçu 100 à 300 mg/m² de curcumine pour 8 semaines. Dans une autre revue menée par Akbari et al. 2020, l'association de 4 g de curcumine et de capecitabine pendant 6 semaines a démontré des effets bénéfiques chez les patients atteints de cancers gastro-intestinaux et du sein. Cette combinaison a entraîné une diminution des biomarqueurs inflammatoires tels que IL-6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et la protéine C-réactive (CRP), ainsi qu'une augmentation des niveaux d'albumine. Une autre des études incluses dans cette revue, a plutôt étudié l'effet de la nanocurcumine sur la mucite. Les patients traités ont reçu une dose quotidienne de 80 mg de nanocurcumine par voie orale pendant une période de 42 jours. Les résultats ont montré une réduction significative de la sévérité de la mucite chez ces patients. Cependant, la revue d'Ahyeon Kim et al a conclu à une

efficacité limitée de la curcumine dans l'amélioration des résultats de survie chez les patients atteints de cancer. Cette conclusion est basée sur une seule étude clinique d'une durée de 8 semaines.

Deux revues distinctes, se sont penchées sur l'utilisation de l'ail dans le contexte du cancer de l'estomac. La revue de De Greef et al 2021 a montré qu'une supplémentation orale en ail réduisait le risque de mortalité par cancer de l'estomac. Les participants ont reçu 200 mg d'extrait d'ail vieilli (AGE) et 1 mg d'huile d'ail distillée à la vapeur. Le rapport de risque (RR) pour la mortalité par cancer de l'estomac était de 0,66. D'autre part, la consommation d'ail cru n'a pas réduit l'incidence du cancer de l'estomac. Malgré ses propriétés bénéfiques, la consommation d'ail cru seule n'est pas efficace pour réduire ce risque (Merrouni et al. 2021).

Deux revues se sont intéressées aux effets de l'extrait de thé vert et de ses composés actifs sur la récurrence des adénomes et le risque de cancer de la prostate. Suite à une prise orale régulière d'un extrait de thé vert à raison de 0,9 g par jour pendant 11 mois, les participants ont constaté une diminution notable du risque de réapparition des adénomes (Lagoaa et al. 2019). Par ailleurs, après l'administration quotidienne d'une combinaison de 600 mg de catéchines de thé vert et de lycopène pendant une durée de 6 mois, EGCG, une catéchine présente dans le thé vert, a démontré une réduction significative du risque de cancer de la prostate (Merrouni et al. 2021). Une autre étude de cette revue a montré que l'administration quotidienne de 0,6 g de berbérine pendant 2 ans était sûre et efficace pour réduire le risque de récurrence de l'adénome colorectal après une polypectomie.

5.3.7 Caractéristiques des revues systématique et Meta-analyses

Tableau 6 : Tableaux des caractéristiques des revues systématiques et méta-analyses.

Références	Type	Taille	Nom de la plante/produit utilisé	Forme	Posologie	Durée	Resultats
Howells et al 2021 [204]	Systematic Review	314 RCTs (Over 22,000 participants)	Curcumin/ Turmeric Enhanced bioavailability curcumin	orally	450 to 6000 mg/day 300 to 2400 mg	12 days to 24 weeks.	10/15 studies reported positive clinical outcome (symptoms, durability of clinical response, clinical remission)
Ruan et al 2019 [205]	Systematic Review	19,055 patients	Cimicifuga racemosa extract (iCR) alone or in fixed combination with St John's wort (Hypericum perforatum [HP]) (iCR + HP)	orally	from 1 tablet twice a day to a maximum of 4 tablets per day	from 4 weeks to 6 months	iCR + HP improved recurrence-free survival rates. education in climacteric symptoms

Mansouri et al 2020 [206]	Systematic Review	22 studies (798 patients)	Curcumin or liposomal curcumin with or without soy lecithin, quercetin or soy isoflavones	orally or intravenous infusion	100mg to 8g /day orally or 100 mg/m ² over 8h to 300 mg/m ² over 6h intravenous.	7 days to 2 years	Enhance the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy, increase the survival time of patients, upregulate the expression of anti-metastatic proteins, improve the overall well-being of patients
Marmitt et al 2021 [207]	Systematic review	76 essais cliniques	Punica granatum/ Glycine max/ Malva sylvestris/ Momordica charantia L/ Morus nigra L/ Punica granatum/ Ruta graveolens L/ Trifolium pratense /Uncaria tomentosa / <i>Zingiber officinale</i>	Oral ou injectable ou topique	900 mg/60 mg par jour/4 g/ND/ND/1 ou 3 g/ 1ml ampoules /40 mg/100 mg/1,2 g	15 jours/12 semaines/4 semaines/ND/ND/18 mois/ 8 semaines/ 3 ans/ND/Les 3 premiers cycles	Le G. max et d'autres traitements à base de plantes réduisent le PSA dans le cancer de la prostate.
De Almeida et al 2020 [208]	Systematic review	29 articles	<i>Zingiber officinale</i> and Aloe vera.	Oral	500mg; 1g; 2g	de 3 jours à 7 semaines	Effets bénéfiques <i>Zingiber officinale</i> et <i>Aloe vera</i> contre effets secondaires de RT et CT
Wong et al 2021 [209]	Systematic review	12 essais cliniques	Pomegranate	Oral	de 450mg à 3g	de 2 semaines à 54 mois	Diminution des hormones chez les femmes de poids normal. Augmentation des niveaux d'acide ellagique et d'urolithine dans les tissus du côlon. Prolongation du doublement du PSA. Suppression de l'augmentation du PSA.

Anh et al 2020 [210]	Revue systématique	20 RCTs	Gingembre	oral	effet sur CINV:500mg a 4g de ge par jour(capsules de 250-500mg x2 to x8/j), effet ac du gingembre (250mg de ge x8/j)	effet ac du gingembre (28j), effet sur CINV(de 5j à 28j)	Sur 16 essais, huit ont démontré l'effet positif du traitement au gingembre dans la prévention et le soulagement des(CINV). effet ac :Dans l'ensemble, le gingembre a un effet bénéfique sur le CCR en réduisant les facteurs de risque tumorigènes. Une étude a rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes recevant du gingembre et ceux recevant un placebo
Triantafyllidis et al 2022 [211]	Revue systématique	Un petit nombre d'étude parmi les 125 incluses	PHY906(en combinaison avec capecitabine), extrait de Viscum album et gui	Orale (phy906), injection (Viscum album et gui)	Phy906 :800mgx2/j j1 Á j4 du cycle(14j), viscum album injection : x3/s avec des doses croissantes (0,01 à 10 mg). Gui 2 à 3 inj sous-cutané hebdomadaire	PHY906 : 5 cycles par patient (1-19cycles) viscum album : jusqu'à 14 mois, gui : 6 cycles	PHY906 : la médiane pf et la MOS étaient de 10,1 et 26,1 semaines, 18 patients avec au moins deux cycles ont une mpf de 12,3 semaines et une MOS de 28 semaines. Taux de survie à six mois de 44%. Viscum album : Meilleure survie globale par rapport au groupe témoin, même dans les sous-groupes de pronostic favorable et défavorable. Gui : Amélioration des symptômes et de

							la survie globale des patients.
Crocetto et al 2021 [212]	Revue systématique	4 articles (Entre 433, 10054)	Kaempferol, Myricetin	Orale	L'apport quotidien de myricétine était de 0,12 mg et l'apport de kaempférol était d'environ 20 mg par jour.		Diminution significatif du risque de cdp pour la myrecetine et de 10 a 20% pour le kaempferol et une dimunition significatif du risque de cdp avancée pour les deux
Pessoa et al 2022 [213]	Revue systématique	3 études, portant sur un total de 273 sujets.	Olive oil	Orale	23,33g à 50g	3 à 7 semaines	Réduction des dommages à l'ADN, des marqueurs d'inflammation et à un risque moindre de certains cancers.
Nagi et al 2018 [214]	Revue systématique	17 Rcts	Olive oil, <i>Aloe Vera</i> , curcumin, Yashtimadhu Ghrita, Indigowood root, A. millefolium ,sage tea- thymepeppermin, chamomile, coffeeCalendula	Orale, topique, bain de bouche	bdb ((10drops to 10ml) x2 to x6/j, oral (20 grams,15ml,10ml) x2 to 4/j, topique (10-50ml) x2 to x3/j	De 5 jours à 8 semaines	La plupart des études ont montré des résultats statistiquement significatifs démontrant l'efficacité d'agents naturels avec des effets secondaires minimes.

Norman do et al 2019 [136]	Revue systématique	4 rct et 1 nrct incluant 217 individus	Curcumine gel, bdb	Topique	Gel oral curcuma CureNext et Curcuma longa à 0,5%, bdb : 0,004% (400mg de curcuma dans 80ml d'eau ou 1,5g de poudre de curcuma dans 50ml d'eau.)	De 5 jours à 6 semaines	Le bain de bouche au curcumin et le gel oral au curcumin ont montré des résultats positifs, réduisant la douleur, l'érythème, les ulcères et la gravité de la mucosite. Aucun effet indésirable n'a été observé. Le curcumin a été efficace pour retarder l'apparition de la mucosite et a surpassé la chlorhexidine.
Al-Maweri et al 2019 [215]	Revue systématique	6 essais cliniques incluant 298 patients	Curcumine	Orale	Curcumin tablet ou capsule (de 250mg à 400mg) x1 à x4/j -huile de curcuma 25mg gouttes 12gouttes /j)	De 3 à 6mois et suivi de 0 à 3m	Toutes les études ont conclu que le curcuma était efficace dans la prise en charge de l'OSF
Zhang et al 2021 [135]	Meta-Analysis	6 études (266 patients)	Curcumin	Orale	80 mg/jours à 500mg	/	Réduit la perte de poids. Plus efficace pour réduire la sévérité de l'OM que la chlorhexidine.
Loef et al 2020 [216]	Meta-analysis	26 publications avec 30 ensembles de données	gui	Topique	2 à 3 fois par semaines	De 5 à 52 semaines	Il est utilisé dans le traitement de différents types de cancer. Il est ajouté en complément aux traitements conventionnels.

Zhang et al 2020 [217]	Meta-Analysis	29 RCT (1967 patients)	Compound Kushen injection ; Aidi injection, Xiaoaiping Injection ; Huachansu injection Shenqi Fuzheng injection, Kanglaite injection ; Shenfu injection ; elemene injection	Injection	AD: de 10 a 100ml SF: 50ml SQFZ: 250ml CKS: 10 a 30ml HCS: 20 a 30ml KLT: 200ml EL: 400 a 500ml XAP: 40 a 60ml	8 à 30 jours	L'injection de Compound Kushen combinée à la chimiothérapie améliore l'efficacité clinique. L'injection de Shenfu est associée à un statut de performance élevé. Compound Kushen et Shenfu sont moins efficaces que d'autres injections de CHI pour prévenir la leucopénie et les effets secondaires gastro-intestinaux.
Raza et al 2022 [218]	Meta-analyse	4 RCTS with 77 HNC-diagnosed patients.	Curcumine, silymarin, calendula, Aloe vera	Orale (curcumin et silymarin) topical bdb(Calendula and Aloe vera)	Orale (curcumin 80 mg nanomicelle x1/day, silymarin140 mg x3/day) bdb(Aloe vera 20ml x4/day, calendula x2/day)	6 à 7 semaines	Une amélioration statistiquement significative du mss pour tous les antioxydants, une seule étude a rapporté les résultats pour les patients du curcuma et le silymarine recevant de la Vit E avaient 60% moins de chances de développer une mucosite sévère de grade 2 ou supérieur par rapport à ceux recevant un placebo.

Cao et al 2019 [219]	Meta-analysis	19 RCTs avec 1635 patients	Astragalus	Injection	20 to 60ml/d	1 to 3 weeks (in a cycle) and 2 to 5 cycles by intravenous injection.	La combinaison de l'AGI avec la chimiothérapie pourrait améliorer de manière significative le obr, le kts et le taux de survie à un an, tout en augmentant les pourcentages de cellules CD3+, CD4+ et NK. De plus, cette combinaison thérapeutique a réduit l'incidence de la leucopénie et des vomissements.
Filippini et al 2020 [220]	Meta-analyse	142 études (11 expérimentales avec 1795 participants inclus.)	<i>Camellia sinensis</i>	Orale	Les polyphénols totaux du thé vert variaient de 400 mg/jour à 1315 mg/jour, correspondant à des apports en EGCG allant de 200 à 843 mg/jour.	12 weeks to 12 months	Pour le cancer de la prostate incident le RR chez les participants supplémentés en gt était de 0,50 basé sur trois études. Le RR global pour le cancer gynécologique était de 1,50 Aucune preuve d'effet sur le cancer de la peau non mélanome n'a été observée. Des effets indésirables de la prise de suppléments de gte ont été rapportés. La consommation de gt a entraîné une légère

							amélioration de la qualité de vie.
Zhao et al 2019 [221]	meta-analyse	16 cohortes prospectives, (11 169 cancers du sein et 648 913 participants .)	Les aliments à base de soja et formonentein	Orale	Consommation élevée et modérée (aliments à base de soja), consommation modérée (formonétine)		Une C,é d'aliments à base de soja est associée à un risque plus faible de développer un cancer du sein(cdc) par rapport à une c faible, Une C,é d'abs a montré une protection possible contre le risque de cdc dans des études qui n'ont pas pris en compte les antécédents familiaux de cdc, Une C modérée d'abs est associée à une réduction du risque de cdc si la durée de suivi est supérieure ou égale à 10,0 ans. Une Cm de formononétine est significativement associée à une augmentation du risque.

Guo et al 2020 [222]	Meta-analysis	7 RCTs incluant 758 patients with OSF	lycopen	Orale et topique	Capsule de lycopen (2 mg ou 4 mg) x/j, Softgel de lycopen (4 mg ou 8 mg) x2/j	2-6months	Le lycopen était significativement plus efficace pour améliorer l'ouverture maximale de la bouche chez les patients atteints de fibrose sous-muqueuse (OSF) que le placebo (après 1, 2, 3 mois de traitement). Aucune différence significative n'a été observée dans le soulagement de la sensation de brûlure, de la protrusion de la langue et de la douleur associée à la lésion (après 1, 2, 3 m de trt).
Yan et al 2021 [223]	Meta-analyse	27 études incluant 1867 patients	Medicine herbal chinoise	Orale		2 a cycle de chimiothérapie	CHM a significativement réduit l'incidence de la leucopénie induite par la chimiothérapie, diminuant notamment l'apparition de la neutropénie, en particulier pour les grades 3/4 de neutropénie.
Dharmann et al 2021 [224]	Meta-Analysis	Nine studies with overall 582 patients	Curcumin/Turmeric	orally topically gel/mouthwash	1,500-2,000 mg/day 80mg/day/0.1% mouthwash	prior and the entire course of RT/RCT with long follow ups	curcumin/turmeric reduces the severity of OM, delays its onset, and alleviates pain associated with the condition.

Xiao et al 2019 [225]	Meta-Analysis	31 randomized controlled trials involving 2058 patients	Aidi injection plus paclitaxel-based chemotherapy.	Intravenous injection.	40–100 ml/day/cycle	1 to 4 cycles of 7, 14, 21 or 28 days	significant increase in ORR, significant improvement in DCR, higher QOL, decreased risk of neutropenia, thrombocytopenia, gastrointestinal toxicity, risk of liver injury.
Tan et al 2021 [226]	Meta-Analysis	32 trials encompassing 2753 patients	HCS + GP/AP/DC/DP/EP/NP/TC/TP	intravenous use	10 to 30ml/day/cycle	1 to 6 cycles of 5 to 28 days	HCS plus PBC improved the ORR, DCR, 1- and 2-year survival rates, and QOL and alleviated neutropenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, anemia, liver injury, renal injury, and alopecia.

5.3.8 Analyse des résultats des revues systématiques et méta-analyses

5.3.8.1 Effet sur le traitement du cancer

En ce qui concerne les revues systématiques et méta-analyses avec pour but de juger l'efficacité de la phytothérapie en combinaison avec la chimiothérapie et/ou radiothérapie plusieurs d'entre elles ont observé des résultats concluants, notamment, Cao et al 2019 dans leur étude incluant 19 RCTs avec 1635 patients atteints de NSCLC ayant reçu l'Astragalus en injection iv (de 20 à 60ml/j) pour une durée de 1 à 3 semaines par cycle et 2 à 5 cycles, ont déterminé que la combinaison de l'AGI avec la chimiothérapie pourrait améliorer de manière significative le ORR (objectif response rate), le KPS (Karnofsky performance status) et le taux de survie à un an, tout en augmentant les pourcentages de cellules CD3+, CD4+ et NK. De plus, cette combinaison a réduit l'incidence de la leucopénie et des vomissements. Les combinaisons de Huachansu avec la chimiothérapie à base de platine ainsi que l'aidi injection avec la chimiothérapie à base de paclitaxel ont tous deux démontré une efficacité significative sur le NSCLC en améliorant l'ORR, la DCR et la QOL selon les deux méta-analyses menées par Tan et al 2021 et Xiao et al 2019. De leur part, Zhang et al 2020 ont réalisé une méta-analyse comprenant 29 essais contrôlés randomisés (1967 patients atteints du cancer de l'œsophage) utilisant les formules : « Compound Kushen injection ; Aidi injection, Xiaoaiping injection ;

Huachansu injection Shenqi Fuzheng injection ; Kanglaite injection ; Shenfu injection ; elemene injection » sur une période de 8 à 30 jours avec des posologies allons de 10ml a 400ml. Il en a été conclu que l'injection de Compound Kushen combinée à la chimiothérapie améliore l'efficacité clinique, l'injection de Shenfu quant à elle est associée à un statut de performance élevé mais les deux seraient moins efficaces que d'autres injections de CHI (Chinese herbal injections) pour prévenir la leucopénie et les effets secondaires gastro-intestinaux.

Certaines revues systématiques et méta-analyse ont tenté de voir l'efficacité de la phytothérapie dans le traitement du cancer en combinaison ou non des traitements conventionnels. Ruan et al 2019 ont trouvés durant leur revue systématique de donnés clinique comprennent un total de 19,055 patients (atteint de CDC), utilisons le *Cimicifuga racemosa* extract (iCR) seule ou en combinaison fix avec St John's wort (*Hypericum perforatum* [HP]) (iCR + HP), à raison d'une a 4 tablettes par jour pour une durée de 1 à 6 mois, que iCR / iCR + HP ont amélioré les taux de survie sans récive avec une réduction des symptômes du climatère. De leur côté Mansouri et al 2020 ont effectué une revue systématique à partir de 22 études incluant 798 patients utilisons la Curcuma ou curcuma liposomal avec ou sans lécithine de soja, quercétine ou isoflavones de soja en forme orale ou par perfusion iv a des posologies de 100 mg à 8 g par jour par voie orale, ou 100 mg/m² sur 8 heures à 300 mg/m² sur 6 heures par voie intraveineuse. Ces interventions ont montré une amélioration de l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie avec un prolongement du temps de survie des patients, une augmentation de l'expression des protéines anti-métastatiques et une amélioration du bien-être global des patients.

Marmitt et al. 2020 ont exécuté une revue systématique comportant 76 essais cliniques portant sur l'emploi de *Punica granatum*/*Glycine max*/*Malva sylvestris*/*Momordica charantia* L/*Morus nigra* L/*Punica granatum*/*Ruta graveolens* L/*Trifolium pratense*/*Uncaria tomentosa*/*Zingiber officinale* en forme oral ou injectable ou topique aux posologies respectives de 900 mg/ 60 mg par jour/ 4g/ ND/ ND/ 1 ou 3g/ 1ml par ampoules /40mg/ 100mg/ 1,2g avec des durées d'intervention variant de 15j à 3 ans. Ils ont trouvé qu'en général, les essais cliniques ont révélé un rôle adjuvant des traitements à base de plantes/composés dans la réduction des niveaux de PSA sérique chez les patients atteints de cancer de la prostate, et *G. max* a été la plante la plus évaluée dans cette forme de cancer. Plusieurs des études incluses ont évalué le rôle adjuvant de la phytothérapie dans la CINV, parmi elles le gingembre est apparu le plus souvent, révélant le rôle adjuvant de cette plante. Il existe également de bons résultats avec des plantes dans la prévention/traitement de l'OM, les espèces *A. millefolium*, *B. pilosa*, *M. chamomilla*, *M. piperita* et *C. longa* ont en effet montré des niveaux d'activité thérapeutique significative contre l'OM, d'un autre coté les espèces de plantes *C. longa*, *G. max*, *M. sylvestris*, *R. graveolens*, *U. tomentosa* et *Z. officinale* ont montrés des effets bénéfiques sur la QOL des patients atteints de cancer. Une revue systématique qui a inclus 3 études sur des patients atteints du cancer du pancreas a démontré que 800mg de PHY906 oral en combinaison avec capecitabine, du j1 a j4 du cycle, se traduirait par une augmentation de la médiane de PFS et MOS ainsi que le taux de survie a 6 mois (44%). L'extrait de gait quant à lui, en 2 à 3 injections (iscador) hebdomadaire avec gemcitabine a donné une amélioration des symptômes et de la survie globale des patients par rapport au patient traité par gemcitabine seul. La formule de *viscum album* en injection sans traitement antinéoplasique adjuvant a des doses croissantes

(0,01 à 10 mg) a rapporté une meilleure survie globale par rapport au groupe témoin, même dans les sous-groupes de pronostic favorable et défavorable (Triantafillidis et al 2022).

La revue de Howells et al 2021 a compris 314 RCTs à base de curcuminoïdes. 23 RCTs parmi eux (1291 patients) ont été entrepris dans un cadre où la maladie sous investigation était associée à un risque accru de cancer, 2 d'entre eux ont révélé un résultat positif. 8 autres (1055 patients) ont porté sur la prévention des effets secondaires induit par les radiations dans les cancers de la tête et du cou, de la prostate et du sein. 5/8 était de bonne qualité et 4 ont montré des résultats positifs.

Deux études (une revue systématique et une méta-analyse) se sont focalisées sur l'utilisation de la phytothérapie dans la Réduction des symptômes d'un état précancéreux qu'est la fibrose sous-muqueuse de la bouche. La première a été menée par Al-Maweri et al 2019 qui ont effectué une revue systématique sur 6 essais cliniques incluant un total de 298 patients utilisant la curcumine en capsule/tablette orale ou huile avec des posologies de 250mg à 400mg une à 4 fois par jour pour les capsules/tablettes de curcumine et 12 gouttes par jour pour l'huile de curcuma (25mg gouttes), sur une durée de 3 à 6 mois avec un suivi de 0 à 3 mois. Toutes les études incluses ont constaté que le curcuma était efficace dans la prise en charge de l'OSF. La deuxième étude a été menée par Guo et al 2020 dans leur méta-analyse comprenant 7 RCT incluant 758 patients avec OSF, utilisant le lycopène en capsule orale ou gel appliqué localement aux posologies de 2 à 4mg plusieurs fois par jour pour les capsules et 4 à 8mg 2 fois par jour pour le Softgel. Les chercheurs ont trouvé que le lycopène était significativement plus efficace pour améliorer l'ouverture maximale de la bouche chez les patients atteints d'OSF par rapport au placebo (après 1, 2, 3 mois de traitement) et aucune différence significative n'a été observée dans le soulagement de la sensation de brûlure, de la protrusion de la langue et de la douleur associée à la lésion (après 1, 2, 3 mois de traitement).

5.3.8.2 Effet sur la prévention du cancer

Beaucoup de revues systématiques et méta-analyses ont eu pour but de déterminer l'effet préventif de la phytothérapie sur divers cancers. Crocetto et al 2021 ont déterminé à partir de 4 études à large échelle incluant un nombre de participants (entre 433, 10054) que l'apport quotidien de myricétine 0,12 mg et kaempférol de 20 mg par jour procurer une diminution significativement du risque de CDP pour la myricétine et de 10 à 20% pour le kaempférol. Les deux composés ont diminué significativement le risque de CDP avancée. Une méta-analyse regroupant 11 études expérimentales (1795 participants), portant sur l'utilisation de *Camellia sinensis* (thé vert) avec une consommation traduite en polyphénols totaux allant de 400 mg/jour à 1315 mg/jour (correspondant à des apports en EGCG allant de 200 à 843 mg/jour) pendant une période de 12 semaines à 12 mois, a constaté que le RR (risque relatif) de l'incidence du cancer de la prostate chez les participants supplémentés en thé vert était de 0,50, sur la base de trois études et Le RR global pour le cancer gynécologique était de 1,50. Cependant aucune preuve d'effet sur le cancer de la peau non mélanome n'a été observée (Filippini et al 2020). Dans une autre méta-analyse basée sur 12 essais cliniques portant sur l'utilisation de la Grenade (Pomegranate) par voie orale à des posologies allant de 450 mg à 3 g et sur des durées de traitement allant de 2 semaines à 54 mois, il a été constaté que la Grenade entraînait une

prolongation du doublement du PSA ainsi qu'une suppression de l'augmentation du PSA (Wong et al 2021).

D'autres études se sont plutôt intéressées au cancer du sein, comme celle menée par Zhao et al 2019 sur 16 études cohorte prospectives, comprenant 11 169 cas de CS et 648 913 participants. Concernant les aliments à base de soja et la formononétine. Zhao et al ont déterminé qu'une consommation élevée d'aliments à base de soja est associée à un risque plus faible de développer un CS par rapport à une consommation faible. Une consommation modérée d'ABS serait associée à une réduction du risque de CS si la durée de suivi est supérieure ou égale à 10,0 ans, tandis qu'une consommation modérée de formononétine est significativement associée à une augmentation du risque. Durant l'étude de Wong et al mentionnée précédemment à propos du Pomegranate, les analyses par sous-groupes ont révélé une diminution significative des niveaux d'estrone et de testostérone chez 38 femmes de poids normal (groupe d'intervention) par rapport au groupe témoin. Ils ont déterminé aussi que le de Pomegranate en oral donné une augmentation des niveaux d'acide ellagique et d'urolithine dans les tissus du côlon de patients atteints du cancer colorectal.

Anh et al 2020 ont réalisé une revue systématique qui a inclus 20 RCTs. 4 d'entre eux concernent le CCR utilisons le gingembre en capsules à des posologies comprise entre 250-500mg 2 à 8 fois par jour, la durée de traitement étaient entre 5 à 28j. Les auteurs ont trouvé que dans l'ensemble, le gingembre a un effet bénéfique sur le CCR en réduisant les facteurs de risque tumorigènes. Par contre une des études a rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes gingembre et placebo.

Certains effets reportés n'étaient pas spécifiques à un type de cancer particulier. Pessoa et al 2022, ont mis en évidence à partir de 3 études, comprenant 273 sujets, qu'une consommation de 23.33 à 50g d'huile d'olive sur une période de 3 à 7 semaines conduirait à une réduction des dommages de l'ADN, une réduction des marqueurs d'inflammation et à un risque moindre de certains cancers.

5.3.8.3 Effet sur la médiation des effets secondaires

Nombreuses revues systématiques et méta-analyses visé a déterminé l'efficacité de la phytothérapie dans la prise en charge/mitigation des effets secondaires induit par la chimio/radiothérapie et on distingue selon les effets secondaires étudiés que deux méta-analyses et une revue systématique se sont concentrées sur l'efficacité et la sécurité de la curcumine ou de la curcumine associée à d'autres composés naturels dans la gestion de la mucite orale chez les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie ou radiothérapie. Zhang et al 2021 ont réalisé une méta-analyse de six études portant sur 266 patients atteints de cancer de la tête et du cou, utilisant de la curcumine par voie orale à des doses allant de 80 à 500 mg/jour. Ils ont conclu que la curcumine réduisait la perte de poids et était plus efficace pour réduire la sévérité de la mucite orale que la chlorhexidine. Dharman et al 2021 de leur part, ont effectué une méta-analyse comprenant neuf études portant sur 582 patients atteints de cancer de la tête et du cou, utilisant de la curcumine par voie orale, par bain de bouche ou sous forme de gel oral, à des posologies variées. Ils ont constaté que la curcumine réduisait la gravité de la mucite orale, retardait son apparition et soulageait la douleur associée à cette affection. Une revue

systématique portant sur un échantillon de quatre essais cliniques randomisés contrôlés et un essai clinique non randomisé, incluant 217 individus et utilisant deux formes de curcumine (gel Curenex et Curcuma longa à 0,5 % et bain de bouche à 0,004 %), a également montré des résultats positifs, réduisant la douleur, l'érythème, les ulcères et la gravité de la mucite. Aucun effet indésirable n'a été observé. En résumé, la curcumine s'est révélée efficace pour retarder l'apparition de la mucite et a surpassé la chlorhexidine selon plusieurs études (Normando et al 2019).

Dans leur revue systématique, Nagi et al 2018 ont inclus 17 essais cliniques randomisés utilisant diverses substances naturelles telles que l'huile d'olive, l'*Aloe Vera*, la curcumine, le Yashtimadhu Ghrita, la racine de bois d'indigo, l'Achillée millefeuille, le thé à la sauge-menthe-poivre, la camomille, le calendula et le café. Ces substances étaient administrées par voie orale, topique ou en bain de bouche, avec des posologies variables (bain de bouche : 10 gouttes à 10 ml, 2 à 6 fois par jour ; voie orale : 20 grammes, 15 ml, 10 ml, 2 à 4 fois par jour ; application topique : 10 à 50 ml, 2 à 3 fois par jour). La durée des traitements variait de 5 jours à 8 semaines. Les auteurs ont constaté que la plupart des études ont montré des résultats statistiquement significatifs démontrant l'efficacité des agents naturels dans la prise en charge de la mucite orale, avec des effets secondaires minimes.

En ce qui concerne la mitigation d'autres effets secondaires, une étude menée par Yan et al 2021 à partir de 27 études incluant 1867 patients atteints de CCR a examiné l'utilisation de la médecine à base de plantes chinoises (CHM). Ils ont observé que la CHM réduisait significativement l'incidence de la leucopénie induite par la chimiothérapie, en particulier la neutropénie de grade 3/4.

Une revue systématique menée par De Almeida et al 2020 incluant 29 articles a examiné l'utilisation du gingembre (*Zingiber officinale*) et de l'*Aloe vera* par voie orale pour atténuer les effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Les posologies utilisées allaient de 500 mg à 2 g, et la durée du traitement variait de 3 jours à 7 semaines. Les auteurs ont conclu qu'il existait des effets bénéfiques du gingembre et de l'*Aloe vera* contre les effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Anh et al mentionné précédemment ont également affirmé l'effet du *Zingiber officinale* sur la CINV, sur 16 essais cliniques, huit ont démontré l'effet positif du traitement au gingembre dans la prévention et le soulagement des CINV.

Loef et al 2020 ont réalisé une méta-analyse englobant 26 publications et 30 ensembles de données sur l'utilisation de l'extrait de gui en thérapie adjuvante pour les patients atteints de cancer. L'application topique a été effectuée pendant 2 à 3 semaines, avec une durée de traitement allant de 5 à 52 semaines. Les auteurs ont constaté qu'il y avait une amélioration significative de la qualité de vie globale après le traitement avec des extraits de gui par rapport au groupe témoin. Cet effet était plus prononcé chez les patients plus jeunes et lors d'un traitement plus long. Cependant, la plupart des études présentaient un risque de biais élevé, ce qui a soulevé leurs préoccupations.

5.3.9 Analyse du risque de biais méthodologique

Pour les essais clinique randomiser la plupart étaient de bonne qualité et a risque faible de biais selon la grille d'évaluation MMAT. 14 études non pas mentionné leurs stratégies de randomisation ou de dissimulation de l'allocation (Jarrard et al 2021, Guglielmo et al 2020, Basak et al 2020, Egoumenides et al 2018, Hidayat et al 2021, Koo et al 2019, Yoshiya et al 2020, De Sette et al 2018, Ebert et al 2021, Watanabe et al 2020, Nishino et al 2018, Saadipoor et al 2019, Soares et al 2020, De Greef et al 2021), 10 se sont déroulé sans aveuglement des évaluateur (Qi et al 2019, Koo et al 2019, Yoshiya et al 2020, Ebert et al 2021, Watanabe et al 2020, Nishino et al 2018, Yang et al 2021, Wang et al 2019, Shin et al 2018, Soares et al 2020) et 7 n'ont pas spécifié (Chaiworrakul et al 2022, Jarrard et al 2021, Guglielmo et al 2020, Choi et al 2019, Basak et al 2020, Hidayat et al 2021, Pelzer et al 2018). Un seul essai n'avait pas de données complètes des résultats (Mohammad et al 2020) et un seul a notifié une mauvaise adhérence des participants (Saghatelyan et al 2020). Globalement sur les 42 essais cliniques randomiser, 10 ont démontré un risque modéré de biais (Jarrard et al 2021, Guglielmo et al 2020, Basak et al 2020, Hidayat et al 2021, Koo et al 2019, Yoshiya et al 2020, Ebert et al 2021, Watanabe et al 2020, Nishino et al 2018, Soares et al 2020).

Pour les essais non randomisés, seulement 3 comprenaient un échantillon non représentatif (Bhargava et al 2020, Pastorelli et al 2018, Lagoaa et al 2019) et deux ont observé un déroulement non consistant de l'intervention (Gbolahan et al 2022, Merrouni et al 2021). Une seule étude n'a pas pris en compte les variables pouvant altérer les résultats (Jeon et al 2022) et une autre ne les a pas mentionnés (Serretta et al 2022). Par ailleurs, notre revue a inclus une seule étude quantitative descriptive d'une bonne qualité méthodologique, cependant le risque de biais de non observance n'a pas été pris en compte (Bever et al 2021).

En ce qui concerne les revues systématique et les Meta analyse, l'outil d'évaluation SIGN nous permet de constater que sur les 25 études incluses, seulement 2 ont présenté un risque élevé de biais (Wong et al 2021, Ruan et al 2019) et 1 seule avec un risque modéré (De Almeida et al 2020). 4 études non pas employé deux réviseurs pour la sélection et l'extraction des données (De Almeida et al 2020, Wong et al 2021, Zhang et al 2020, Ruan et al 2019). 5 ont inclus le statut de publication dans leurs critères (Marmitt et al 2020, De Almeida et al 2020, Zhang et al 2021, Raza et al 2022, Tan et al 2021). Seul 4 ont listés les études exclus (Crocetto et al 2021, Raza et al 2022, Filippini et al 2020, Xiao et al 2019). 2 n'ont pas présenter les caractéristiques des études incluses (Wong et al 2021, Zhang et al 2021). 3 études n'ont pas évalué la qualité scientifique des données incluses (Wong et al 2021, Triantafillidis et al 2022, Ruan et al 2019). 2 études n'ont pas utilisé leurs données d'évaluation (Wong et al 2021, Ruan et al 2019). Une étude n'a pas spécifié sa méthode de combinaison des résultats (Ruan et al 2019). D'autres études n'ont pas évalué le risque de biais des données incluses (Wong et al 2021, Triantafillidis et al 2022, Crocetto et al 2021, Mansouri et al 2020) et une n'a pas spécifié (Al-Maweri et al 2019). Seulement 3 études n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts (Nagi et al 2018, Al-Maweri et al 2019, Dharman et al 2021). De façon générale, les résultats de ces revues systématique et Meta-analyse étaient applicable au patient ciblé, sauf pour 4 études (Anh et al 2020, Triantafillidis et al 2022, Crocetto et al 2021, Filippini et al 2020).

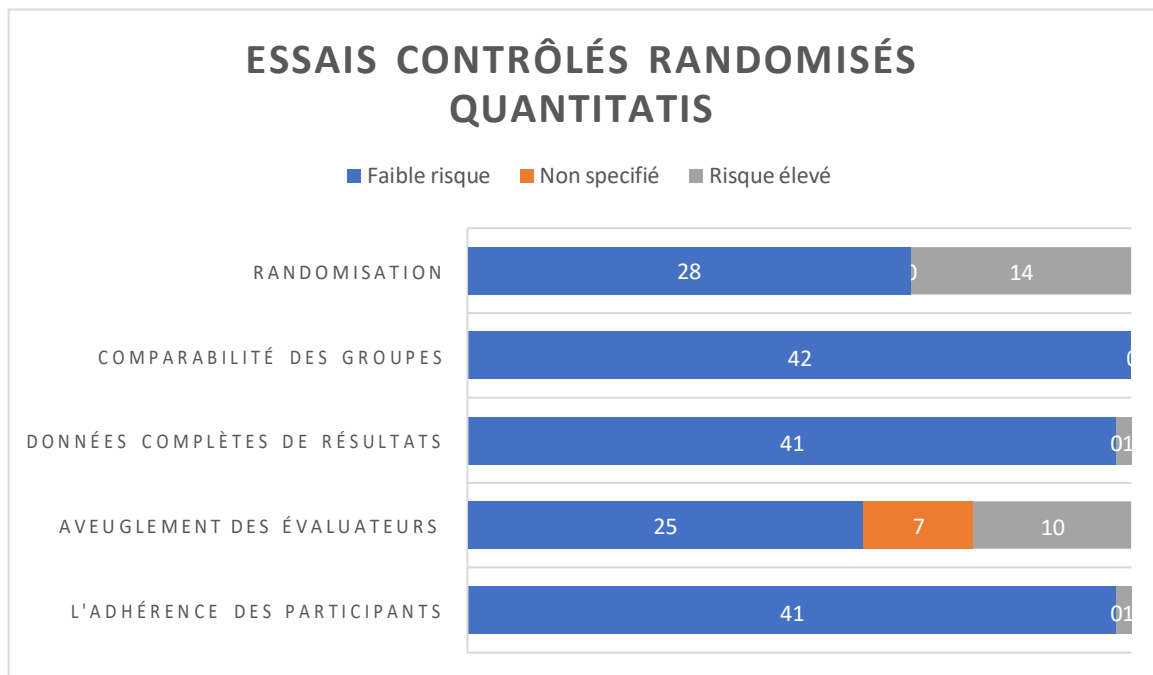


Figure 45 : Résultats d'évaluation selon l'outil MMAT des essais contrôlés randomisés quantitatifs.

Tableau 7 : Résultats d'analyse du risque de biais des essais contrôlés randomisés quantitatif.

Références	Qualité méthodologique selon MMAT						
	Catégories	Critères méthodologiques de qualité					Notes
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
Chaiworrakul et al 2022	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	/	yes	4
Jarrard et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	/	yes	3
Guglielmo et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	/	yes	3
Choi et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	/	yes	4
Basak et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	/	yes	3
Egoumenides et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	yes	yes	4
Sahebnasagh et al 2022	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Hidayat et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	/	yes	3
Qi et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	no	yes	4
Pelzer et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	/	yes	4
Koo et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	no	yes	3
Yoshiya et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	no	yes	3
Sette et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	yes	yes	4
	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	yes	yes	4
Sandoughdaran et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Ebert et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	no	yes	3
Watanabe et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	no	yes	3
Nishino et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	no	yes	3
Karbasforooshan et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Heydarirad et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Elyasi et al 2022	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Mansouri et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	no	yes	yes	4
Siddiquee et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Yang et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	no	yes	4
Chen et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Rafati et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Wang et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	no	yes	4
Talakesh et al 2022	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Shah et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Cruz-Correa et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Ramezani et al 2023	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Chaitanya et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Passildas-Jahanmohan et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Kia et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Saghatelian et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	no	4
Lee et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Shin et al 2018	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	no	yes	4
Saadipoor et al 2019	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	yes	yes	4
Soares et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	no	yes	3
Lagoaa et al 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
Merrouni et al. 2021	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
De Greef et al 2021	Quantitative randomized controlled trials	no	yes	yes	yes	yes	4
Akbari et al. 2020	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5
	Quantitative randomized controlled trials	yes	yes	yes	yes	yes	5

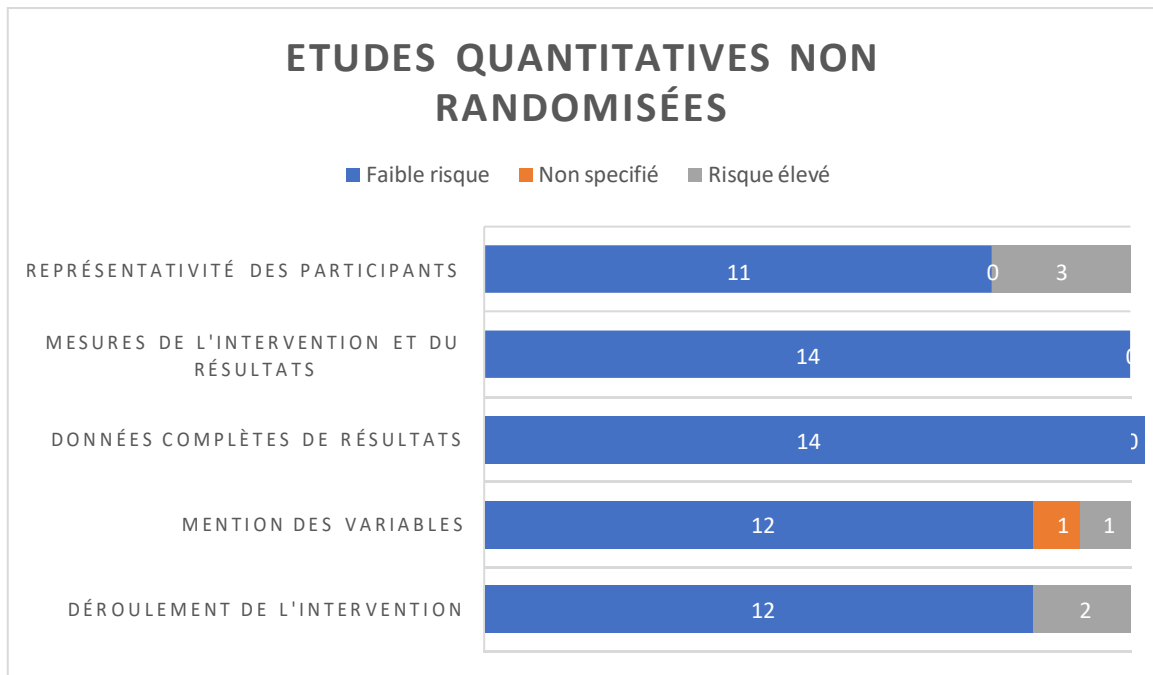


Figure 46 : Résultats d'évaluation selon l'outil MMAT des études quantitatives non randomisées.

Tableau 8 : Tableaux d'analyse du risque de biais des études quantitatives non randomisés.

Références	Qualité méthodologique selon MMAT						
	Catégories	Critères méthodologiques de qualité					Notes
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
Martínez et al 2019	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Grainger et al 2019	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Greil et al 2018	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Gbolahan et al 2022	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	no	4
Zhuang et al 2021	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Bhargava et al 2020	Quantitative non-randomized studies	no	yes	yes	yes	yes	4
Tocaciu et al 2018	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Pastorelli et al 2018	Quantitative non-randomized studies	no	yes	yes	yes	yes	4
Lagoaa et al 2020	Quantitative non-randomized studies	no	yes	yes	yes	yes	4
	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Merrouni et al 2021	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	no	4
Kim et al 2021	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5
Serretta et al 2022	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	/	yes	4
Jeon et al 2022	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	no	yes	4
Lee et al 2020	Quantitative non-randomized studies	yes	yes	yes	yes	yes	5

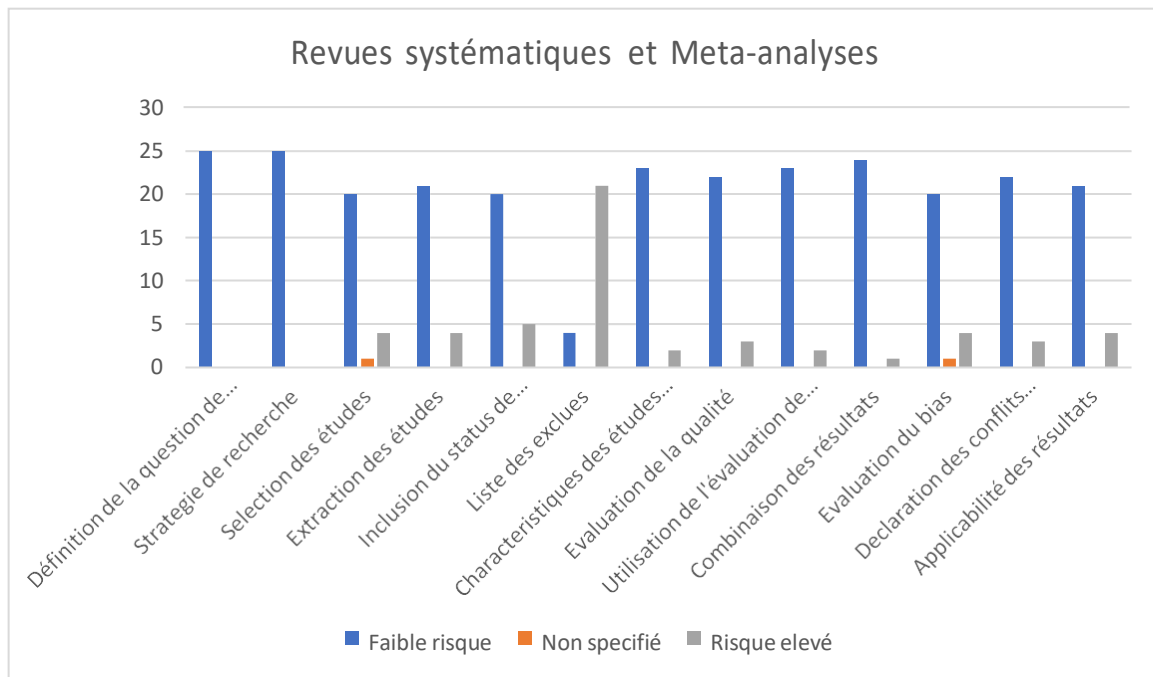


Figure 47 : Résultats d'évaluation selon l'outil SIGN pour les revues systématiques et Meta-analyses.

Tableau 9 : Tableaux d'analyse du risque de biais des revues systématique et méta-analyse.

Références	Validité interne												Évaluation globale de l'étude		Notes
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Overall assessment	Q14	
Marmitt et al 2021	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	11
De Almeida et al 2020	yes	yes	no	no	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	Acceptable	yes	9
Wong et al 2021	yes	yes	no	no	yes	no	no	no	no	yes	no	yes	Low quality	yes	6
Zhang et al 2021	yes	yes	yes	yes	no	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	10
Loef et al 2020	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Zhang et al 2020	yes	yes	no	no	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	10
Anh et al 2020	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	no	12
Triantafyllidis et al 2022	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	no	yes	High quality	no	10
Crocetto et al 2021	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	High quality	no	11
Pessoa et al 2022	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Nagi et al 2018	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	High quality	yes	11
Normando et al 2019	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Al-Maweri et al 2019	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	/	no	High quality	yes	10
Raza et al 2022	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Cao et al 2019	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Filippini et al 2020	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	no	12
Zhao et al 2019	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Guo et al 2020	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Yan et al 2021	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	12
Dharman et al 2021	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	High quality	yes	11
Howells et al 2021	yes	yes	/	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	11
Ruan et al 2019	yes	yes	no	no	yes	no	yes	no	no	no	yes	yes	Low quality	yes	7
Mansouri et al 2020	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	no	yes	High quality	yes	11
Xiao et al 2019	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	13
Tan et al 2021	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	High quality	yes	11

5.4 Discussion des résultats

Les principaux résultats de notre revue systématique ont démontré que de façon générale l'association de la chimiothérapie ou la radiothérapie avec les composés phytothérapeutiques, en particulier la curcumine, est beaucoup plus efficace que la thérapie conventionnelle seule. Cet effet synergique s'est exprimé par l'augmentation du taux de survie, une diminution de la récurrence du cancer, une augmentation de l'expression de gènes régulateurs du cancer ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Certains composés naturels pourraient même servir de radio sensibilisant alternatif. Les mêmes résultats ont été constatés lors de l'utilisation de composés phytothérapeutiques seule mais avec une efficacité moindre. Ces données sont appuyées par des études de bonne qualité méthodologique et d'un niveau de preuve élevé. Cependant aucune étude n'a comparé l'efficacité entre l'administration d'un composé naturel seul et un mélange de composés.

Il convient de noter également qu'aucune des études incluses dans notre revue n'ont reporté d'effets secondaires graves ou des interactions avec les traitements conventionnels touchant à leur efficacité ou leurs pharmacocinétiques. Seul des effets secondaires mineurs ont été reportés par quelques études, ces effets étaient associés à chaque fois à l'utilisation de doses élevés du produit.

Diverses études ont examiné l'effet chimiopréventif des composés naturels qui a été largement reporté. La consommation à long terme de ces composés était associée à une réduction significative de l'incidence de différents types de cancer, à travers la diminution des dommages oxydatifs en agissant comme anti-oxydants ou en augmentant les défenses antioxydantes de l'organisme et la réduction des facteurs tumoraux, la diminution des marqueurs inflammatoires ainsi que l'élimination des métabolites cancérogènes. Les études à large échelle ont souligné la facilité avec laquelle on pourrait bénéficier de ces effets, la consommation quotidienne à long terme de certains composés phytothérapeutiques comme EGCG présent dans le thé, la curcumine ou le soja serait suffisante pour exercer un effet préventif.

Les études sur l'utilisation de la phytothérapie comme approche complémentaire dans la prise en charge des effets secondaires des traitements anticancéreux ont montré des résultats prometteurs. L'effet le plus évoqué étant celui sur la mucite orale, ou les capsules et bain de bouche à base de composé naturel ont réduit la sévérité, l'incidence ou bien le délai de survenu de la mucite orale. Démontrant même dans certaines études une efficacité supérieur au bain de bouche conventionnel. Des formulations à base de plantes telles que l'andiroba, le sylimarin, le nigella sativa, le gingembre et l'*Aloe vera* ont également montré des effets positifs dans le traitement des effets indésirables tels que la dermatite radio-induite, les symptômes gastro-intestinaux, la thrombocytopenie ainsi que les CINV.

Nous avons constaté que la curcumine s'est nettement démarquée par rapport aux autres composés dans la prise en charge du cancer, que ce soit en termes de traitement, de prévention ou médiation des effets secondaires des traitements conventionnels. Le seul inconvénient étant signalé était celui de sa biodisponibilité qui a été surmonté par la formulation d'un complexe de nanocurcumine, plus soluble et mieux absorbé avec une efficacité similaire.

Les résultats de cette revue peuvent être pertinents pour les établissements de santé, tels que les hôpitaux et les centres de cancérologie qui peuvent guider les décisions concernant l'intégration de la phytothérapie dans les protocoles de traitement du cancer et dans la gestion des effets secondaires des traitements anticancéreux, ainsi qu'aux professionnels de la santé, tels que les médecins oncologues, les radiologues et les chirurgiens spécialisés en oncologie. Ces professionnels sont directement impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer et doivent être informés des preuves scientifiques sur l'utilisation de la phytothérapie comme approche complémentaire dans le traitement et la prévention du cancer, ainsi que dans la gestion des effets secondaires des traitements anticancéreux. Les décideurs en matière de santé, tels que les responsables politiques, les administrateurs de la santé publique et les responsables des réglementations, peuvent également trouver ces résultats pertinents. Ils peuvent utiliser ces preuves pour formuler des politiques de santé, allouer des ressources et prendre des décisions concernant l'intégration de la phytothérapie dans les systèmes de soins. Les patients atteints de cancer sont également un public concerné par la pertinence des résultats de cette revue. Ils peuvent être intéressés par les preuves scientifiques sur l'efficacité des composés phytothérapeutiques dans la réduction des symptômes du cancer, l'amélioration de la qualité de vie et la prévention de la récurrence. Ces résultats peuvent les aider à prendre des décisions éclairées concernant leur propre traitement et à discuter des options de phytothérapie avec leurs professionnels de santé.

Une partie des études incluses ont présentés des limites par rapport aux tailles d'échantillon ne permettant pas de généraliser leurs résultats. D'autres ont présenté les effets sans groupe témoin et sans usage de placebo diminuant ainsi la crédibilité des résultats. L'absence de procédure claire de randomisation dans certains essais randomisés rendent leurs résultats sujets au biais. Certaines études ont présenté une durée de suivi courte, rendant difficile l'évaluation de la limite des résultats.

Notre revue elle-même présente également certaines limites, il est possible que certaines études pertinentes n'étaient incluses en raison de critères de sélection stricts. La présence de plusieurs types d'études ainsi que plusieurs types de cancer rendent aussi difficile de généraliser et quantifier les résultats, surtout lorsqu'on prend en compte les variabilités interindividuelles.

A notre connaissance, il n'existe pas de revue systématique avec la même envergure que la nôtre, cependant nos résultats sont cohérents avec d'autres revues systématiques et Méta-analyses antérieures qui ont mis en évidence l'effet d'une intervention phytothérapeutique au niveau du traitement, de la prévention et de la médiation des effets secondaires des traitements conventionnels.

En somme, la phytothérapie présente un potentiel prometteur dans la prise en charge du cancer. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de son efficacité et de son utilisation optimale.

Conclusion

La phytothérapie offre une approche prometteuse dans la prise en charge du cancer, comme en témoignent les résultats obtenus lors de cette étude. Le cancer en tant que problème de santé majeure nécessite des traitements efficaces qui peuvent surmonter la chimio résistance et réduire les effets secondaires indésirables souvent associés aux traitements conventionnels. La phytothérapie offre une alternative intéressante en ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses tout en préservant les cellules normales contrairement au traitement conventionnel.

Nous avons confirmé au travers de notre travail, que la phytothérapie est efficace pour attaquer les cellules cancéreuses, seule ou en combinaison avec les traitements conventionnels pour améliorer leur efficacité.

En ce qui concerne la prévention du cancer, nos résultats mettent en évidence l'effet préventif de la phytothérapie chez les sujets supplémentés comparé à ceux non supplémentés. La supplémentation quotidienne en composés phytothérapeutiques se révèle être un moyen efficace pour prévenir l'apparition du cancer.

Nous avons également établi que la phytothérapie permettait de réduire significativement la majorité des effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie des patients sous traitements conventionnels. Ces résultats suggèrent que son utilisation en complément des traitements classiques pourrait contribuer à améliorer le bien-être global des patients atteints de cancer.

Cependant, bien que certaines limites aient pu être surmontées, comme la faible biodisponibilité de certains composés, d'autres continuent d'entraver la généralisation de son application, notamment la complexité de son mécanisme d'action et de ses interactions avec les différentes voies de signalisation ainsi que son activité au sein du micro environnement tumoral. Des avancées importantes ont permis de mieux explorer ces limites mais d'autres recherches seraient nécessaires pour comprendre les mécanismes d'action spécifique et les optimiser pour un usage clinique.

En conclusion, cette étude confirme l'efficacité de la phytothérapie dans la prise en charge du cancer, que ce soit dans le traitement lui-même, la prévention de la maladie ou la mitigation des effets secondaires. La phytothérapie représente une approche holistique et naturelle qui offre de nouvelles perspectives dans la lutte contre le cancer. Son efficacité potentiel dans la prise en charge du cancer fait que la phytothérapie devrait bénéficier de recherche plus approfondie et à grande échelle en vue de son intégration dans les pratiques cliniques.

Références bibliographiques

- 1-Badal S, Delgoda R. Pharmacognosy: fundamentals, applications and strategy. Amsterdam ; Boston : Elsevier, AP; 2017, 716 p. [en ligne]
<https://www.sciencedirect.com/book/9780128021040/pharmacognosy#:~:text=About%20the%20book-,Description,animals%2C%20their%20constituents%20and%20metabolites.>
- 2-Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. JEGH. 2019;9:217-222.[en ligne].
<https://www.atlantis-press.com/article/125919425.>
- 3- WHO, World Health Organization. Cancer Today. [en ligne] <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>.
- 4- WHO, World Health Organization. Cancer. [en ligne]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- 5-C. P. Wild, E. Weiderpass, et al. WORLD CANCERREPORT: cancer research for cancer development. Lyon : IARC; 2020, 594 p.
- 6- American Cancer Society. Treatment Types. [en ligne].
<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types.html>.
- 7-Nygren P. What is cancer chemotherapy?. Acta Oncologica. 2001;40:166-174. [en ligne]. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860151116204>.
- 8- Mokhtari R.B, Homayouni T.S, et al. Combination therapy in combating cancer. Oncotarget. 2017;8:38022-38043. [en ligne].
<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16723>.
- 9-Efferth T, Saeed M.E.M, et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. Oncotarget. 2017;8:50284-50304. [en ligne].
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.17466>.
- 10- P.V. Vijaya. An overview of targeted cancer therapy. BioMed. 2015;5:19.[en ligne].
<https://doi.org/10.7603/s40681-015-0019-4>.
- 11-Ramzan I. Phytotherapies: Efficacy, Safety, and Regulation. Hoboken, New Jersey : Wiley; 2015, 672 p.
- 12- C.W. Fetrow, J.R. Avila. The Complete Guide To Herbal Medicines. USA :Pocket Books; 2000, 720 p.
- 13- George BP, Chandran R, et al. Role of Phytochemicals in Cancer Chemoprevention: Insights. Antioxidants. 2021;10(9):1455. [En ligne]
<https://www.mdpi.com/2076-3921/10/9/1455>
- 14- Ranjan A, Ramachandran S, et al. Role of Phytochemicals in Cancer Prevention. Int J Mol Sci. 2019;20(20):4981. [En ligne] <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/20/4981>
- 15- Wall-Medrano A, Olivas-Aguirre FJ. Antioxidant phytochemicals in cancer prevention and therapy—An update. In: Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy. Elsevier;

- 2020,195–220. [En ligne] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128161517000119>
- 16- Bouayed J, Bohn T, editors. Nutrition, well-being, and health. London: InTech; 2012. [En ligne] https://www.researchgate.net/publication/303785286_Nutrition_Well-being_and_Health
- 17- Galanakis CM. Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications. Sawston : Woodhead Publishing; 2018, 456p. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/book/9780128135723/polyphenols-properties-recovery-and-applications>
- 18- Abdal Dayem A, Choi H, et al. The Anti-Cancer Effect of Polyphenols against Breast Cancer and Cancer Stem Cells: Molecular Mechanisms. *Nutrients*.2016;8(9):581. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037565/#:~:text=The%20anti%2Dcancer%20activity%20of%20polyphenols%20is%20mediated%20via%20the,and%20inflammation%2Drelated%20signaling%20pathways.>
- 19- Maiuolo J, Gliozzi M, et al. Nutraceuticals and Cancer: Potential for Natural Polyphenols. *Nutrients*. 2021;13(11):3834.[En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8619660/>
- 20- Marino P, Pepe G, et al. Potential Role of Natural Antioxidant Products in Oncological Diseases. *Antioxidants*. 2023;12(3):704. [En ligne] <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/3/704>
- 21- Silva RFM, Pogačnik L. Polyphenols from Food and Natural Products: Neuroprotection and Safety. *Antioxidants*. 2020;9(1):61. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31936711/>
- 22- Briguglio G, Costa C, et al. Polyphenols in cancerprevention: New insights (Review). *Int J Funct Nutr*. 2020;1(2):9. [En ligne] <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijfn.2020.9>
- 23- M. Zare, Z. Norouzi Roshan, et al. Improvingthe cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021 ;61:522-534. [En ligne] <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2020.1738999>
- 24- A. Pérez-Gálvez, I. Viera, et al. Carotenoids and Chlorophylls as Antioxidants. *Antioxidants*. 2020;9:505.[En ligne] <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/6/505>
- 25- M. Eggersdorfer, A. Wyss. Carotenoids in human nutrition and health. *Archivesof Biochemistry and Biophysics*. 2018;652:18-26. [En ligne] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986118301656>
- 26- Young A, Lowe G. Carotenoids—Antioxidant Properties. *Antioxidants*.2018;7:28. [En ligne] <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/2/28>
- 27- Ramesh Kumar S, Shivraj Hariram N, et al. Carotenoids from fruits andvegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. *FoodResearch International*. 2015 ; 76 : 735-750. [En ligne] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996915301356>

- 28- A. J. Meléndez-Martínez, A. I. Mandić, et al. A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: *status quo* , applications, patents, and research needs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62:1999-2049. [En ligne] <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1867959>
- 29- Rowles JL, Erdman JW. Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2020;1865(11):158613. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388198120300056>
- 30- Mariutti LRB, Chisté RC, et al. Carotenoids: Concept, Dietary Sources and Structure–Activity Relationships for Antioxidant and Health-related Properties. In : Fulgencio SC, Jara PJ. *Non-extractable polyphenols and carotenoids: importance in human nutrition and health*. London : Royal Society of Chemistry ; 2018, 134- 157. [En ligne] https://www.researchgate.net/publication/326547573_Carotenoids_Concept_Dietary_Sources_and_Structure-Activity_Relationships_for_Antioxidant_and_Health-related_Properties
- 31- Eghbaliferiz S, Iranshahi M. Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals: Prooxidant Activity of Polyphenols and Carotenoids. *Phytother Res*. 2016;30(9):1379-1391. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241122/>
- 32- Ninkuu V, Zhang L, et al. Biochemistry of Terpenes and Recent Advances in Plant Protection. *IJMS*. 2021 ;22 :5710. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8199371/>
- 33- S. Anil Kumar, S. Ajay. *Plant Secondary Metabolites: Physico-Chemical Properties and Therapeutic Applications*. *Plant Secondary Metabolites*. 2022 ;
- 34- M. Nik Amirah, Y. Shun-Kai, et al. Terpene Derivatives as a Potential Agent against Antimicrobial Resistance (AMR) Pathogens. *Molecules*. 2019 ;24 :2631. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330955/>
- 35- Niaz K, Shah Muhammad A, et al. Bioavailability and safety of phytonutrients. *Phytonutrients in Food*. 2020 ;5 :120. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128153543000034>
- 36- Papada E, Gioxari A, et al. Bioavailability of Terpenes and Postprandial Effect on Human Antioxidant Potential. An Open-Label Study in Healthy Subjects. *Mol. Nutr. Food Res*. 2018 ;62 : 1700751. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171157/>
- 37- Załuski D, Cieśla Ł, et al. The Structure–Activity Relationships of Plant Secondary Metabolites with Antimicrobial, Free Radical Scavenging and Inhibitory Activity toward Selected Enzymes. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2015 ;45 :217-249. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444634733000071>

- 38- Wojtunik Karolina A, Ciesla Lukasz M, et al. Model Studies on the Antioxidant Activity of Common Terpenoid Constituents of Essential Oils by Means of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Method. *J. Agric. Food Chem.* 2014 ;62 :9088-9094. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152006/>
- 39- H. Ming-Zhu, C. Lin-Lin, et al. Pharmacokinetic and tissue distribution study of eight volatile constituents in rats orally administrated with the essential oil of *Artemisiae argyi Folium* by GC–MS/MS. *Journal of Chromatography B.* 2021 ;1181 :122904. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023221003858>
- 40- Y. Ziwei, C. Ziqiang, et al. What dominates the changeable pharmacokinetics of natural sesquiterpene lactones and diterpene lactones: a review focusing on absorption and metabolism. *Drug Metabolism Reviews.* 2021 ;53 :122-140. [En ligne] <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03602532.2020.1853151>
- 41- Zárýbnický T, Boušová I, et al. Hepatotoxicity of monoterpenes and sesquiterpenes. *Arch Toxicol.* 2018 ;92 :1-13. [En ligne] <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-017-2062-2>
- 42- Saini Ramesh K, Ranjit A, et al. Bioactive Compounds of Citrus Fruits: A Review of Composition and Health Benefits of Carotenoids, Flavonoids, Limonoids, and Terpenes. *Antioxidants.* 2022 ;11 :239. [En ligne] <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/2/239>
- 43- Imran S, VarRuchi S, et al. Cancer Chemoprevention by Flavonoids, Dietary Polyphenols and Terpenoids. *Biointerface Res Appl Chem.* 2020 ;11 :8502-8537. [En ligne] <https://doi.org/10.33263/BRIAC111.85028537>
- 44- Tomko A.M, Whynot E.G, et al. Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. *Cancers.* 2020 ;12 :1985. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708138/>
- 45- Siraj Md Afjalus, Islam Md. Arman, et al. Cancer Chemopreventive Role of Dietary Terpenoids by Modulating Keap1-Nrf2-ARE Signaling System—A Comprehensive Update, *Applied Sciences.* 2021 ;11 :10806. [En ligne] <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/22/10806>
- 46- Joshee N, Dhekney Sadanand A, et al. Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. 2019;; 333-359. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7120914/>
- 47- Apalla Z, Nashan D, et al. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 ;7 :5-19. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289116/>
- 48- Gunaseelan S, Balupillai A, et al. The preventive effect of linalool on acute and chronic UVB-mediated skin carcinogenesis in Swiss albino mice. *Photochem Photobiol Sci.* 2016 ;15 :851-860. [En ligne]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/pp/c6pp00075d>

- 49- Vergara D, Simeone P, et al. Antitumor activity of the dietary diterpene carnosol against a panel of human cancer cell lines. *Food Funct.* 2014 ;5 :1261. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733049/>
- 50- C. Kyung-Soo, K. Juthika, et al. Carnosol: A Phenolic Diterpene With Cancer Chemopreventive Potential. *J Cancer Prev.* 2014 ;19 :103-110. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204164/>
- 51- Tomeh Mhd, Hadianamrei R, et al. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1033. [En ligne]. <http://www.mdpi.com/1422-0067/20/5/1033>.
- 52- Aggarwal Bharat B, Deb Lokesh, et al. Curcumin differs from Tetrahydrocurcumin for molecular targets. *Molecules.* 2014;20:185-205. [en ligne]. <http://www.mdpi.com/1420-3049/20/1/185>.
- 53- Riaz Muhammad R, Rauf Sadaf A, et al. POTENTIAL OF TURMERIC EXTRACT AND ITS FRACTIONS TO CONTROL PEACH FRUIT FLY (DIPTERA: Tephritidae) *Ciênc. agrotec.* 2015 :39 ;545-552. [en ligne]. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-70542015000600545&lng=en&tIng=en.
- 54- Golonko A, Lewandowska H, et al. Curcumin as tyrosine kinase inhibitor in cancer treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2019 ; 181:111512. [En ligne]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523419306361>.
- 55- Priyadarsini Kavirayani Indira The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules.* 2014 ;19:20091-20112. [En ligne]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6270789/>.
- 56- Tripathy S, Verma Deepak K, et al. Curcumin Extraction, Isolation, Quantification and Its Application in Functional Foods: A Review With a Focus on Immune Enhancement Activities and COVID-19. *Frontiers in Nutrition.* 2021;8:747956. [En ligne]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.747956/full>.
- 57- KI Priyadarsini, VV Gandhi, et al. Important chemical structural features of curcumin and its derivatives: How do they influence their anticancer activity?. *IJBB.* 2020 ;57 :228-235. [En ligne]. <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/54283>
- 58- Priyadarsini K Indira, Chemical and Structural Features Influencing the Biological Activity of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design,* 2013 ;19 :2093-2100
- 59- Gupta A.P, Khan S, et al. Anticancer Curcumin: Natural Analogues and Structure-Activity Relationship. *Anticancer Curcumin.* 2017 ;54 :355-401
- 60- Liang Shen, Ji Hong-Fang. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products?. *Trends in Molecular Medicine.* 2012 ;18 :138-144

- 61- Nocito Marta C, De Luca A, et al. Antitumoral Activities of Curcumin and Recent Advances to Improve Its Oral Bioavailability. *Biomedicines*. 2021 ;9 :1476
- 62- S Khan, Manzoor M.M, et al. Anticancer Curcumin: Natural Analogues and Structure-Activity Relationship. *Anticancer Curcumin*. 2017 ;45 :355-401
- 63- Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019 ;11 :2147. [en ligne]
- 64- Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017 ;6 :10
- 65- Song Xinqiang, Zhang Mu, et al. Molecular targets of curcumin in breast cancer (Review). *Mol Med Report*. 2018; 19 :23-29
- 66- Gupta Subash C. Patchva S, et al. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J*. 2013 ;15 :195-218.
- 67- Bimonte S, Barbieri A, et al. Curcumin AntiCancer Studies in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2016;8;433. [En ligne]. <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/7/433>.
- 68- Bimonte S, Barbieri A, et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in an orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *Biomed Res Int*. 2013 ;2013 : 8. [En ligne]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/810423/>.
- 69- Wang Yiwei, Yu Jiayi, et al. Curcumin in Treating Breast Cancer: A Review. *SLAS Technology*. 2016 ;21 :723-731 [en ligne] <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2211068216655524#bibr8-2211068216655524>
- 70- Ruiz De Porras V, Layos L, et al. Curcumin: A therapeutic strategy for colorectal cancer?. *Seminars in Cancer Biology*. 2021 ;73 :321-330 [en ligne] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X20301929>
- 71- Pricci M, Girardi B, et al. Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic to Clinical Evidences. *IJMS*. 2020 ;21:2364 [en ligne]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2364>
- 72- Yue Grace Gar-Lee, Jiang Lei, et al. Turmeric ethanolic extract possesses stronger inhibitory activities on colon tumour growth than curcumin – The importance of turmerones. *Journal of Functional Foods*. 2017 ;22 :565-577. [en ligne] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464616000670>
- 73- Calderon-Montano M, Burgos-Moron E, et al. A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *MRMC*. 2011;11:298-344. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428901/>
- 74- Cid-Ortega, Sandro, Monroy-Rivera, José Alberto. Extraction of Kaempferol and Its Glycosides Using Supercritical Fluids from Plant Sources: A Review. *Food Technol*.

- Biotechnol. 2018;56:480-493. [En ligne]. <https://hrcak.srce.hr/clanak/314218>. Consulté le 17 mars 2023.
- 75- Imran Muhammad, Salehi B, et al. Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential. *Molecules*. 2019 ; 24 : 2277. [En ligne]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248102/#:~:text=Kaempferol%20displays%20several%20pharmacological%20properties,being%20applied%20in%20cancer%20chemotherapy>. Consulté le 17 mars 2023.
- 76- Wang Jingqiu, Fang Xianying, et al. Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol. *PLoS ONE*. 2018;13 : e0197563. [En ligne]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29771951/>. Consulté le 17 mars 2023.
- 77- Sarian Murni Nazira, Ahmed Qamar Uddin, et al. Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-14. [En ligne]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318154/>. Consulté le 17 mars 2023.
- 78- Devi KP, Malar DS, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine. *Pharmacological Research*. 2015;99:1-10. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982933/>
- 79- Imran M, Salehi B, et al. Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential. *Molecules*. 2019;24(12):2277. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248102/>
- 80- Alam W, Khan H, et al. Kaempferol as a Dietary Anti-Inflammatory Agent: Current Therapeutic Standing. *Molecules*. 2020;25(18):4073. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906577/>
- 81- Dabeek WM, Marra MV. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*. 2019;11(10):2288. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835347/>
- 82- Wang Xueni, Yang Yuting, et al. The mechanism of anticancer action and potential clinical use of kaempferol in the treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;117:109086. [En ligne]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219320426>. Consulté le 11 janvier 2023.
- 83- Zhao Xinjie, Gao Liwei, et al. Rapid Purification of Fucoxanthin from *Phaeodactylum tricornutum*. *Molecules*. 2022;27:3189. [en ligne]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/10/3189>.
- 84- Lourenço-Lopes C, Garcia-Oliveira P, et al. Scientific Approaches on Extraction, Purification and Stability for the Commercialization of

- Fucoxanthin Recovered from Brown Algae. *Foods*. 2020;9:1113. [En ligne]. <https://www.mdpi.com/2304-8158/9/8/1113>.
- 85- Zhang Hui, Tang Yibo, et al. Fucoxanthin: A Promising Medicinal and Nutritional Ingredient. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-10. [en ligne]. <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/723515/>.
- 86- Ahmed Shade' A, Mendonca P, et al. Anticancer Effects of Fucoxanthin through Cell Cycle Arrest, Apoptosis Induction, Angiogenesis Inhibition, and Autophagy Modulation. *IJMS*. 2022;23:16091. [en ligne]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/16091>.
- 87- Supapan W, Montien P, et al. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:2613-2617. [En ligne]. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613>.
- 88- Pruteanu Lavinia-Lorena, Kopanitsa L, et al. Transcriptomics predicts compound synergy in drug and natural product treated glioblastoma cells. *PLoS ONE*. 2020;15:1-25. [En ligne]. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0239551>.
- 89- Dexin Kong, Takao Yamori. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors: promising drug candidates for cancer therapy. *Cancer Sci*. 2008;99:1734-1740. [En ligne]. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00891.x>.
- 90- Knudsen Erik S, Wang Jean Y. J. Targeting the RB-pathway in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res*. 2010;16:1094–1099. [En ligne]. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/16/4/1094/75737/Targeting-the-RB-pathway-in-Cancer-TherapyRB>
- 91- Csupor D, Csorba A, Hohmann J. Recent advances in the analysis of flavonolignans of *Silybum marianum*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016;130:301-317. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321822/>
- 92- Abderrezag N, Montenegro ZJS, et al. One-step sustainable extraction of Silymarin compounds of wild Algerian milk thistle (*Silybum marianum*) seeds using Gas Expanded Liquids. *Journal of Chromatography A*. 2022;1675:463-477. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35640448/>
- 93- Wianowska D, Wi niewski M. Simplified Procedure of Silymarin Extraction from *Silybum marianum* L. Gaertner. *Journal of Chromatographic Science*. 2015;53(2):366-372. [En ligne] <https://academic.oup.com/chromsci/article/53/2/366/307144>
- 94- Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)—Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules*. 2017;22(11):1942. [En ligne] [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125572/#:~:text=Silybin%2C%20a%20Major%20Bioactive%20Component,Gaertn.\)%2D](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125572/#:~:text=Silybin%2C%20a%20Major%20Bioactive%20Component,Gaertn.)%2D)
- 95- Fallah M, Davoodvandi A, et al. Silymarin (milk thistle extract) as a therapeutic agent in gastrointestinal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;142:112024. [En

ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399200/#:~:text=Silymarin%20has%20been%20shown%20to,in%20vitro%20and%20in%20vivo>.

96- Khazaei R, Seidavi A, Bouyeh M. A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (*Silybum marianum*) on some laboratory animals. *Veterinary Medicine & Sci.* 2022;8(1):289 301. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8788984/>

97- AbouZid S, Ahmed OM. Silymarin Flavonolignans. In: *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier; 2013. p. 469 84. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978044459603100014X>

98- Soleimani V, Delghandi PS, Moallem SA, Karimi G. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review. *Phytotherapy Research.* 2019;33(6):1627 38. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069872/#:~:text=Silymarin%20is%20safe%20in%20humans,and%20there%20were%20no%20anomalies>.

99- Wang X, Zhang Z, Wu SC. Health Benefits of *Silybum marianum* : Phytochemistry, Pharmacology, and Applications. *J Agric Food Chem.* 2020;68(42):11644 64. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045827/#:~:text=SM%20has%20antimicrobial%2C%20anticancer%2C%20hepatoprotective,%2C%20antidiabetic%2C%20and%20other%20effects>.

100- Bosch-Barrera J, Menendez JA. Silibinin and STAT3: A natural way of targeting transcription factors for cancer therapy. *Cancer Treatment Reviews.* 2015;41(6):540 6. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25944486/>

101- Gioti K, Papachristodoulou A, et al. Silymarin Enriched Extract (*Silybum marianum*) Additive Effect on Doxorubicin-Mediated Cytotoxicity in PC-3 Prostate Cancer Cells. *Planta Med.* 2019;85(11/12):997 1007. [En ligne] <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0954-6704>

102- Daddiouaissa D, Amid A, Ahmad S, Elnour AAM. Phytochemical analysis of ionic liquid-Graviola (*Annona muricata*) fruit extract and its acute toxicity on zebrafish early-life stages. *APJMBB.* 2020;113 24. [En ligne] https://www.researchgate.net/publication/342531978_Phytochemical_analysis_of_ionic_liquid-Graviola_Annona_muricata_fruit_extract_and_its_acute_toxicity_on_zebrafish_early-life_stages

103- Qazi AK, Siddiqui JA, et al. Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis.* 2018;39(4):522 33. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462271/>

104- Ioannis P, Anastasis S, Andreas Y. Graviola: A Systematic Review on Its Anticancer Properties. *American Journal of Cancer Prevention.* 2015;3 (6): 128-131. [En ligne] <http://pubs.sciepub.com/ajcp/3/6/5/index.html>

105- Errayes A, Darwish M, Mohammed W. Review of Phytochemical and Medical Applications of *Annona Muricata* Fruits. *J Chem Rev.* 2020;2(1):70 9. [En ligne] <https://www.researchgate.net/publication/338717454>

106- Rady I, Bloch MB, et al. Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018;2018:1 39. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30151067/>

- 107- Gupta A, Shah D, Seth N, Pandey S, Yadav J. Annonaceous acetogenins: The unrevealed area for cytotoxic and pesticidal activities. *Syst Rev Pharm.* 2011;2(2):104. [En ligne] <http://www.sysrevpharm.org/text.asp?2011/2/2/104/86299>
- 108- Daddiouaissa D, Amid A, et al. Antiproliferative activity of ionic liquid-graviola fruit extract against human breastcancer (MCF-7) cell lines using flow cytometry techniques. *Journal of Ethnopharmacology.* 2019;236:466-73. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853648/>
- 109- Smith RE, Tran K, Richards KM. Bioactive Annonaceous Acetogenins. In: *Studies in Natural Products Chemistry.* Elsevier; 2014,95-117. [En ligne] <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632944000048>
- 110- Delgado Y, Cassé C, et al. Biomedical Effects of the Phytonutrients Turmeric, Garlic, Cinnamon, Graviola, and Oregano: A Comprehensive Review. *Applied Sciences.* 2021;11(18):8477. [En ligne] <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/18/8477>
- 111- Mutakin M, Fauziati R, et al. Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules.* 2022;27(4):1201. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208993/>
- 112- Ayaz M, Nawaz A, et al. Underlying Anticancer Mechanisms and Synergistic Combinations of Phytochemicals with Cancer Chemotherapeutics: Potential Benefits and Risks. Akbar A, editor. *Journal of Food Quality.* 2022; 2022:1–15. [En ligne] <https://www.hindawi.com/journals/jfq/2022/1189034/>
- 113- Fu B, Wang N, et al. Multi-Component Herbal Products in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Associated Toxicity and Side Effects: A Review on Experimental and Clinical Evidences. *Front Pharmacol.* 2018; 9:1394. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281965/>
- 114- Cheng YY, Hsieh CH, Tsai TH. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. *Journal of Food and Drug Analysis.* 2018;26(2):S88–95. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703390/>
- 115- Picus JO, Martin MG. *Gastrointestinal complications of chemotherapy. The Chemotherapy Sourcebook.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2008:197-208.
- 116- Zhang QY, Wang FX, et al. Natural Product Interventions for Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Side Effects. *Front Pharmacol.* 2018; 9:1253. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232953/#:~:text=Natural%20dietary%20supplements%20containing%20some,and%20radiotherapy%20induced%20side%20effects.>
- 117- Badowski ME. A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(3):441-9. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573753/>
- 118- Saneei Totmaj A, Emamat H, et al. The effect of ginger (*ZINGIBER OFFICINALE*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research.* 2019;33(8):1957-65. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31225678/>

- 119- Rock EM, Parker LA. Cannabinoids As Potential Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Front Pharmacol.* 2016;7. [En ligne] <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00221/abstract>
- 120- Fitriyanti D, Sulung R. PERSPECTIVES INTERNATIONALES Efficacité du gingembre pour calmer les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. *CONJ.* 2020;30(1):6-8. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585712/#:~:text=Les%20r%C3%A9sultats%20de%20la%20pr%C3%A9sente,d'un%20cancer%20du%20sein.>
- 121- Smith LA, Azariah F, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015 ;2021(11). [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561338/>
- 122- Tafelski S, Häuser W, Schäfer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. *Schmerz.* 2016;30(1):14-24. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787227/>
- 123- Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome: Pathophysiology of anorexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2015 ;6(4):287–302. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670736/>
- 124- Cadeddu Dessalvi C, Deidda M, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2018; 19 :315-323. [En ligne] https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Abstract/2018/07000/Chemotherapy_induced_cardiotoxicity_new_insights.1.aspx
- 125- Zhai J, Tao L, et al. Calycosin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation via the sirtuin 1–NOD-like receptor protein 3 pathway. *Phytotherapy Research.* 2020 ;34 :649-659. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858651/>
- 126- Liu Z, Huang P, et al. Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects. *Front. Pharmacol.* 2018 ;9 :2-3. [En ligne] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01374/full>
- 127- Hosseini A, Sahebkar A. Reversal of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity by Using Phytotherapy: A Review. 2017 ;243-256. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104714/>
- 128- El-Hawwary Amany A, Omar Nesreen Moustafa. The influence of ginger administration on cisplatin-induced cardiotoxicity in rat: Light and electron microscopic study. *Acta Histochemica.* 2019 ;121 :553-562. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068261/>
- 129- Z. Qing-Yu, W. Fei-Xuan, et al. Natural Product Interventions for Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Side Effects. *Front. Pharmacol.* 2018 ;9 :1253. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232953/#:~:text=Natural%20dietary%20supplements%20containing%20some,and%20radiotherapy%20induced%20side%20effects.>

- 130- Villa A, Sonis Stephen T. Mucositis: pathobiology and management. 2015 ;27 :159-164. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25774860/>
- 131- Al-Ansari S, Zecha J.A.E.M, et al. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral HealthRep*. 2015 ;2 :202-211 <http://link.springer.com/10.1007/s40496-015-0069-4>
- 132- Miyano K, Eto M, et al. The Japanese herbal medicine Hangeshashinto enhances oral keratinocytemigration to facilitate healing of chemotherapy-induced oral ulcerative mucositis. *Sci Rep*.2020 ;10 :625. [En ligne] <https://www.nature.com/articles/s41598-019-57192-2>
- 133- Kono T, Kaneko A, et al. Multitargeted Effects of Hangeshashinto for Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis on Inducible Prostaglandin E2 Production in Human Oral Keratinocytes. *Integr Cancer Ther*. 2014 ;13 :435-445. [En ligne] <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735413520035>
- 134- Baharvand M. Herbs in Oral Mucositis. *JCDR*. 2017 ;11 :5-6. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427456/>
- 135- -Zhang L, Tang G, Wei Z. Prophylactic and Therapeutic Effects of Curcumin on Treatment-Induced Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition and Cancer*. 2021 ;73(5):740–9. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515617/>
- 136- Normando AGC, Meneses AG, et al. Effectsof turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. *Phytotherapy Research*. 2019 ;33(5):1318–29. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838707/>
- 137- Małyszko J, Kozłowska K, et al. Nephrotoxicity of anticancertreatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;gfw338. [En ligne] <https://academic.oup.com/ndt/article/32/6/924/3059468>
- 138- Cascella M, Palma G, et al. Role of Nigella sativa and Its Constituent Thymoquinone on Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity:Evidences from Experimental Animal Studies. *Nutrients*. 2017;9(6):625. [En ligne] <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/6/625>
- 139- Farooqui Z, Shahid F, et al. Oral administration of Nigella sativa oil and thymoquinone attenuates long term cisplatin treatment induced toxicity and oxidative damagein rat kidney. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;96:912 23. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223554/>
- 140- Kumar P, Barua CC, et al. Curcumin Ameliorates Cisplatin-InducedNephrotoxicity and Potentiates Its Anticancer Activity in SD Rats: Potential Role of Curcumin in Breast Cancer Chemotherapy. *Front Pharmacol*. 2017; 8. [En ligne] <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00132/full>
- 141- Zhang QY, Wang FX, et al. Natural Product Interventions for Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Side Effects. *Front Pharmacol*. 2018;9:1253.[En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232953/#:~:text=Natural%20dietary%20supplements%20containing%20some,and%20radiotherapy%2Dinduced%20side%20effects.>

- 142- Kole AJ, Kole L, Moran M. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *BCTT*. 2017; 9:313-23. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503074/>
- 143- Koukourakis G, Pissakas G, et al. Effectiveness and Tolerability of Natural Herbal Formulations in the Prevention of Radiation-Induced Skin Toxicity in Patients Undergoing Radiotherapy. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2022;21(1):75-86. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32525718/>
- 144- Pignol JP, Vu TTT, et al. Prospective Evaluation of Severe Skin Toxicity and Pain During Postmastectomy Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015;91(1):157-64. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25835623/>
- 145- Chitapanarux I, Tovanabutra N, et al. Emulsion of Olive Oil and Calcium Hydroxide for the Prevention of Radiation Dermatitis in Hypofractionation Post-Mastectomy Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Breast Care*. 2019;14(6):394-400. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933586/#:~:text=Conclusions%3A%20Addition%20of%20an%20emulsion,quality%20of%20life%20in%20the>
- 146- Kao YS, Ma KSK, et al. Topical Prevention of Radiation Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients: A Network Meta-analysis. *In Vivo*. 2022;36(3):1453-60. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35478163/>
- 147- Allegra S, De Francia S, et al. Phytotherapy and Drugs: Can Their Interactions Increase Side Effects in Cancer Patients? *JoX*. 2023;13(1):75-89. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9945131/#:~:text=The%20interactions%20could%20lead%20to,to%20inadequate%20treatment%20%5B30%5D>.
- 148- Okem A, Henstra C. A review of the pharmacodynamic effect of chemo-herbal drug combinations therapy for cancer treatment. *Medicine in Drug Discovery*. 2023; 17:100147. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098622000288>
- 149- Chaiworramukkul A, Seetalarom K, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Phase IIa Study: Evaluating the Effect of Curcumin for Treatment of Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome in Solid Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022 ;23(7):2333-40. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35901339/>
- 150- Jarrard D, Filon M, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of pomegranate fruit extract in men with localized prostate cancer undergoing active surveillance. *Prostate*. 2021 ;81(1):41-9. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095939/>
- 151- Guglielmo M, Di Pede P, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase II study to evaluate the efficacy of ginseng in reducing fatigue in patients treated for head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 ;146(10):2479-87. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617701/>
- 152- Choi YH, Han DH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with

- intermittent androgen deprivation. *The Prostate*. 2019 ;79(6):614–21. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671976/>
- 153- Basak SK, Bera A, et al. A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes. *Cancer*. 2020 ;126(8):1668–82. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022261/>
- 154- Egoumenides L, Gauthier A, et al. A Specific Melon Concentrate Exhibits Photoprotective Effects from Antioxidant Activity in Healthy Adults. *Nutrients*. 2018 ;10(4):437. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614719/>
- 155- Sahebnasagh A, Saghafi F, et al. *Aloevera* for Prevention of Acute Radiation Proctitis in Colorectal Cancer a Preliminary Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Gastrointest Canc*. 2022 ;53(2):318–25. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616843/>
- 156- Hidayat Y, Wagey F, et al. Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 ;22(1):139–43. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507691/>
- 157- Qi S, Li X, et al. Chinese Herbal Medicine (Xiaoaiping) Injections for Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2019 ;25(6):648–55. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090434/>
- 158- Pelzer F, Tröger W. Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2018 ;24(9–10):954–61. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247950/>
- 159- Koo HJ, Lee KR, Kim HS, Lee BM. Detoxification effects of aloe polysaccharide and propolis on the urinary excretion of metabolites in smokers. *Food and Chemical Toxicology*. 2019 ;130:99–108. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112706/>
- 160- Yoshiya T, Mimae T, et al. Prospective, randomized, cross-over pilot study of the effects of Rikkunshito, a Japanese traditional herbal medicine, on anorexia and plasma-acylated ghrelin levels in lung cancer patients undergoing cisplatin- based chemotherapy. *Invest New Drugs*. 2020 ;38(2):485–92. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428894/>
- 161- Sette CVDM, Ribas De Alcântara BB, et al. Purified Dry *Paullinia cupana* (PC-18) Extract for Chemotherapy-Induced Fatigue: Results of Two Double-Blind Randomized Clinical Trials. *Journal of Dietary Supplements*. 2018 ;15(5):673–83. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190155/>
- 162- Sandoughdaran S, Razzaghdoust A, et al. Randomized, Double-blind Pilot Study of Nanocurcumin in Bladder Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy. *Urology Journal*. 2020 ;(2019: Instant). [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350847/>

- 163- Ebert N, Kensche A, et al. Results of a randomized controlled phase III trial: efficacy of polyphenol-containing cystus® tea mouthwash solution for the reduction of mucositis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2021 ;197(1):63–73. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970162/>
- 164- Watanabe K, Ishibe A, et al. The effect of TJ-28(Eppikajutsuto) on the prevention of hand-foot syndrome using Capecitabine for colorectal cancer: The Yokohama Clinical Oncology Group Study (YCOG1102). *Indian J Gastroenterol.* 2020 ;39(2):204–10. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406009/#:~:text=Conclusion%3A%20Capecitabine%20Dassociated%20HFS%20was,the%20benefits%20of%20TJ%2D28.>
- 165- Nishino T, Yoshida T, et al. The effects of theherbal medicine Daikenchuto (TJ-100) after esophageal cancer resection, open-label, randomized controlled trial. *Esophagus.* 2018 ;15(2):75–82. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892933/>
- 166- Karbasforooshan H, Hosseini S, et al. Topical silymarin administration for prevention of acute radiodermatitis in breast cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial: Topical silymarin for prevention of radiodermatitis in breast cancer. *Phytotherapy Research.* 2019 ;33(2):379–86. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30479044/>
- 167- Heydarirad G, Cramer H, et al. Topical Costus sp. Preparation as Palliative Care for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy of Patients: A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2020 ;26(9):809–14. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924550/>
- 168- Elyasi S, Rasta S, et al. Topical henna and curcumin (Alpha®) ointment efficacy for prevention of capecitabine induced hand-foot syndrome: A randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical. *DARU J Pharm Sci.* 2022 ;30(1):117–25. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320555/>
- 169- Soltani GM, Hemati S, et al. Efficacy of the plantago major L. syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine.* 2020 ;51:102397. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229919317698#:~:text=5.-,Conclusion,with%20head%20and%20neck%20cancers.>
- 170- Siddiquee S, McGee MA, et al. Efficacy of topical Calendula officinalis on prevalence of radiation-induced dermatitis: A randomised controlled trial. *Australas J Dermatol.* 2021 ;62(1). [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965030/#:~:text=Conclusion%3A%20This%20randomised%20controlled%20trial,prevention%20of%20radiation%2Dinduced%20dermatitis.>
- 171- Yang X, Feng Y, et al. Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway. *Phytomedicine.* 2021 ;87:153575. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33984593/>

- 172- Chen B, He Y, et al. Heated fennel therapy promotes the recovery of gastrointestinal function in patients after complex abdominal surgery: A single-center prospective randomized controlled trial in China. *Surgery*. 2020 ;168(5):793–9. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682507/>
- 173- Rafati M, Ghasemi A, et al. Nigella sativa L. for prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;47:102205. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096522991831238X>
- 174- Wang C, Huang Q, et al. Effect of cimicifugaracemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019 ;238:111840. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118319159>
- 175- T. Talakesh, N. Tabatabaee, et al. Effect of Nano-Curcumin on Radiotherapy- Induced Skin Reaction in Breast Cancer Patients: A Randomized, Triple-Blind, Placebo- Controlled Trial. *Current Radiopharmaceuticals*. 2022; 15(4): 332-340. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747962/>
- 176- Shah S, Rath H, et al. Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial. *Indian J Dent Res*. 2020;31:718-27. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433509/>
- 177- Cruz-Correa M, Hyland LM, et al. Efficacy and Safety of Curcumin in Treatment of Intestinal Adenomas in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology*. 2018 ;155(3):668–73. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802852/#:~:text=Conclusions%3A%20In%20a%20double%20blinded,given%20placebo%20for%2012%20weeks.>
- 178- Ramezani V, Ghadirian S, et al. Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-induced oral mucositis: a preliminary randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer*. 2023 ;23(1):354. [En ligne] <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-023-10730-8>
- 179- Chaitanya NC, Badam R, et al. Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora-Base on Oral Mucositis during Cancer Chemo- Radiation—A Randomized Study. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2020 ;66(2):93–7. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350185/>
- 180- Passildas-Jahanmohan J, Eymard J, et al. Multicenter randomized phase II study comparing docetaxel plus curcumin versus docetaxel plus placebo in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Med*. 2021 ;10(7):2332–40. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666378/>
- 181- Kia SJ, Basirat M, et al. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021 ;21(1):232. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34521398/#:~:text=Conclusions%3A%20Nanomicelle%20Curcumin%20capsules%20is,and%20especially%20chemotherapy%20induced%20OM.>

- 182- Saghatelian T, Tananyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2020 ;70:153218. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335356/#:~:text=Conclusions%3A%20Overall%2C%20treatment%20with%20curcumin,after%2012%20weeks%20of%20treatment.>
- 183- Lee JY, Oh HK, et al. Efficacy and Safety of the Traditional Herbal Medicine, Gamiguibi -tang, in Patients With Cancer-Related Sleep Disturbance: A Prospective, Randomized, Wait-List-Controlled, Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2018 ;17(2):524–30. [En ligne] <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1534735417734914>
- 184- Shin CM, Lee DH, et al. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal polyps among patients who underwent endoscopic removal of colorectal adenomas: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2018 ;37(2):452–8. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209333/>
- 185- Martínez N, Herrera M, et al. A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study. *Clin Transl Oncol*. 2019 ;21(4):489–98. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293230/>
- 186- Grainger EM, Moran NE, et al. A Novel Tomato-Soy Juice Induces a Dose-Response Increase in Urinary and Plasma Phytochemical Biomarkers in Men with Prostate Cancer. *The Journal of Nutrition*. 2019 ;149(1):26–35. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476157/>
- 187- Greil R, Greil-Ressler S, et al. A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocurc™) in patients with locally advanced or metastatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 ;82(4):695–706. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074076/>
- 188- Gbolahan OB, O’Neil BH, et al. A phase I evaluation of the effect of curcumin on dose-limiting toxicity and pharmacokinetics of irinotecan in participants with solid tumors. *Clinical Translational Sci*. 2022 ;15(5):1304–15. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35157783/>
- 189- Zhuang E, Uchio E, et al. A phase II study of docetaxel plus lycopene in metastatic castrate resistant prostate cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 ;143:112226. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649352/>
- 190- Saadipoor A, Razzaghdoust A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy: Nanocurcumin for prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Phytotherapy Research*. 2019 ;33(2):370–8. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427093/>
- 191- Bhargava R, Chasen M, et al. The effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2020 ;28(7):3279–86. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745695/>

- 192- Tocaciu S, Oliver LJ, et al. The Effect of Undaria pinnatifida Fucoidan on the Pharmacokinetics of Letrozole and Tamoxifen in Patients With Breast Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2018 ;17(1):99–105. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5950942/>
- 193- Pastorelli D, Fabricio ASC, et al. Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacological Research.* 2018 ;132:72–9. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614381/>
- 194- Soares ADS, Wanzeler AMV, et al. Therapeutic effects of andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. *Journal of Ethnopharmacology.* 2021 ;264:113365. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120332505>
- 195- Serretta V, Berardinis ED, et al. A prospective observational study on oral administration of Ellagic Acid and Annona Muricata in patients affected by non-muscle invasive bladder cancer not undergoing maintenance after 6-week intravesical prophylaxis. *Urologia.* 2022 ;89(1):49–52. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075841/>
- 196- Jeon Y, Sym SJ, Yoo BK, Baek JH. Long-term Survival, Tolerability, and Safety of First-Line Bevacizumab and FOLFIRI in Combination With Ginsenoside-Modified Nanostructured Lipid Carrier Containing Curcumin in Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2022 ;21:153473542211054. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35695002/>
- 197- Lee YC, Chen YH, Huang YC, Lee YF, Tsai MY. Effectiveness of Combined Treatment with Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on the Prognosis of Patients with Breast Cancer. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2020 ;26(9):835–42. [En ligne] [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924556/#:~:text=The%20mean%20overall%20survival%20rates,group%20\(p%20%3D%200.037\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924556/#:~:text=The%20mean%20overall%20survival%20rates,group%20(p%20%3D%200.037).)
- 198- Bever AM, Cassidy A, Rimm EB, Stampfer MJ, Cote DJ. A prospective study of dietary flavonoid intake and risk of glioma in US men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2021; 114: 1314-1327. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113960/#:~:text=Conclusions%3A%20Increased%20dietary%20intakes%20of,cohort%20of%20men%20and%20women.>
- 199- Lagoa R, Silva J, Rodrigues JR, Bishayee A. Advances in phytochemical delivery systems for improved anticancer activity. *Biotechnology Advances.* 2020 :107382. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0734975019300631>
- 200- Alami Merrouni I, Elachouri M. Anticancer medicinal plants used by Moroccan people: Ethnobotanical, preclinical, phytochemical and clinical evidence. *Journal of Ethnopharmacology.* 2021 ;266:113435. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022340/>
- 201- De Greef D, Barton EM, et al. Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: A systematic and comprehensive

- review. *Seminars in Cancer Biology*. 2021 ;73:219–64. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301861/>
- 202- Akbari S, Kariznavi E, et al. Curcumin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy induced adverse reaction: A comprehensive review. *Food and Chemical Toxicology*. 2020 ;145:111699. [Enligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858134/>
- 203- Kim A, Ha J, et al. Natural Products for Pancreatic Cancer Treatment: From Traditional Medicine to Modern Drug Discovery. *Nutrients*. 2021 ;13(11):3801. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836055/>
- 204- Howells L, Malhotra Mukhtyar R, et al. A Systematic Review Assessing Clinical Utility of Curcumin with a Focus on Cancer Prevention. *Mol Nutr Food Res*. 2021 ;65(13):2000977. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015183/>
- 205- Ruan X, Mueck AO, et al. Benefit–risk profile of black cohosh(isopropanolic Cimicifuga racemosa extract) with and without St John’s wort in breast cancerpatients. *Climacteric*. 2019 ;22(4):339–47. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626212/>
- 206- Mansouri K, Rasoulpoor S, et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*. 2020 ;20(1):791. [En ligne] <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-020-07256-8>
- 207- Marmitt DJ, Bitencourt S, et al. RENISUS Plants and Their Potential Antitumor Effects in Clinical Trials and Registered Patents. *Nutrition and Cancer*. 2021 ;73(10):1821–48. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835511/>
- 208- De Almeida EM, Ferreira HJ, et al. Therapeutic potential of medicinal plants indicated by the Brazilian public health system in treating the collateral effects induced by chemotherapy, radiotherapy, and chemoradiotherapy: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020 ;49:102293. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147034/>
- 209- Wong TL, Strandberg KR, et al. Pomegranate bioactive constituents target multiple oncogenic and oncosuppressive signaling for cancer prevention and intervention. *Seminars in Cancer Biology*. 2021 ;73:265–93. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503488/>
- 210- Anh NH, Kim SJ, et al. Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 ;12(1):157. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935866/>
- 211- Triantafyllidis JK, Triantafyllidi E, et al. Herbals and Plants in the Treatment of Pancreatic Cancer: A Systematic Review of Experimental and Clinical Studies. *Nutrients*. 2022 ;14(3):619. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8839014/>
- 212- Crocetto F, Di Zazzo E, et al. Kaempferol, Myricetin and Fisetin in Prostate and Bladder Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients*. 2021 ;13(11):3750. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836005/>

- 213- Pessoa HR, Zago L, et al. Modulation of biomarkers associated with risk of cancer in humans by olive oil intake: A systematic review. *Journal of Functional Foods*. 2022 ;98:105275. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464622003450>
- 214- Nagi R, Patil DJ, et al. Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2018 ;8(3):245–54. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191118/>
- 215- Al-Maweri SA. Efficacy of curcumin for management of oral submucous fibrosis: a systematic review of randomized clinical trials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2019 ;127(4):300–8. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221244031930015X>
- 216- Loef M, Walach H. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020 ;20(1):227. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690087/>
- 217- Zhang D, Wu J, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing Chinese herbal injections with chemotherapy for treating patients with esophageal cancer. *J Int Med Res*. 2020 ;48(1):030006051989833. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113717/>
- 218- Raza AA, Kerimyan N, et al. Efficacy of oral and topical antioxidants in the prevention and management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022 ;133(5):e117–8. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680672/>
- 219- Cao A, He H, et al. Evidence of Astragalus injection combined platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019 ;98(11):e14798. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6426520/>
- 220- Filippini T, Malavolti M, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 ;2021(11). [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059963/>
- 221- Zhao TT, Jin F, et al. Dietary isoflavones or isoflavone-rich food intake and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical Nutrition*. 2019 ;38(1):136–45. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277346/>
- 222- Guo J, Xie H, Wu H, Liang M. Efficacy of Lycopene in the Treatment of Oral Submucous Fibrosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2020 ;20(4):101471. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072506/>
- 223- Yan SH, Feng S, et al. Effectiveness of Herbal Medicine for Leukopenia/Neutropenia Induced by Chemotherapy in Adults with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2021 ;20:153473542110216. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116595/>
- 224- Dharman S, G M, Shanmugasundaram K, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of

Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 ;22(6):1671–84. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181321/>

225- Xiao Z, Wang C, et al. Clinical efficacy and safety of Aidi injection plus paclitaxel-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 31 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines. *Journal of Ethnopharmacology.* 2019 ;228:110–22. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243827/>

226- Tan X, Liang X, et al. Clinical efficacy and safety of Huachansu injection combination with platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2021 ;100(36):e27161. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516509/>

Annexes :

ANNEXE 1 : Résultats de recherches des deux bases de données PubMed et ScienceDirect.

Tableau 10 : Résultats du premier tri.

Inclus	Titre	Nom des auteurs	Type de publications
1	Prevention and treatment of antineoplastic	Marie Delmotte 1, Samia Mouffak 2, Céline	Review
2	"Picrosides" from <i>Picrorhiza kurroa</i> as	Deepika Soni, Abhinav Grover	Review
3	3D-CEUS tracking of injectable chemo-	Cuixian Li a b, Piao Zhu d, Huijing Xiang c, Yunjie	research article
4	5'-Adenosine monophosphate-activated	Arash Soltani 1 2, Arash	Review
5	A clinical study of traditional Chinese	Xiaoting Pan 1 2, Heyun Tao 1 2, Mengjun	Randomized Controlled
6	A combination of hydroxytyrosol, omega-3	N Martínez 1, M Herrera 2, L Frías 3, M	Clinical Trial
7	A comprehensive review of antitumor	Zufa Sabeel, Youfeng Liang, Minxuan Hao, Lu	Review
8	A comprehensive review of phytochemical	Sumsira Saleem 1, Gulzar	Review
9	A comprehensive review on chemotherapeutic	Shailima Rampoqu 1, Rajesh Goud Gajula 2, Keun	Review
10	A comprehensive review on Nepalese wild	Gan B. Bajracharya a, Bashana Bajracharya b	review
11	A Comprehensive Review on Physiological	Rabiya Ahsan 1, Md Arshad 2 3, Mohammad	Review
12	A comprehensive review on the biological	Basavarajiah Sulipuludevara Matada a, Raviraj	review
13	A comprehensive review: Biological activity,	Shaochun Shi a, Jichong Li a, Xuemei Zhao a,	review
14	A critical review on phytochemical profile and	Kumar Ganesan, Baojun Xu	review
15	A critical review on quercetin bioflavonoid	Udaya Rajesh R, Sanjeetha Dhanaraj	review
16	A Double-Blind, Placebo-Controlled	Aornchuma Chaiworramukul 1, Kasan	Clinical Trial, Phase II
17	A Flavonoid monomer tricin	Bo Jiang, Junlong Song, Yongcan Jin	Review
18	A mechanistic overview of herbal medicine	Yingke Zhao 1, Yue Liu	Review
19	A mechanistic review of the anticancer	Pratibha Pandey 1, Fahad Khan	Review
20	A mechanistic updated overview on lycopene	Gulay Ozkan a, Deniz Günel-	Review
21	A natural product solution to aqmg and aqmg-	Chuanbin Yang a 1, Wei Zhang a b 1, Xiaoduo	review
22	A New Perspective on Cancer Therapy:	Juliet N E Baidoo 1 2, Sumit	Review
23	A Novel Tomato-Soy Juice Induces a Dose-	Elizabeth M Grainger 1, Nancy	
24	A phase I dose-escalation study on the	Richard Greil 1 2 3, Sigrun Greil-	Clinical Trial, Phase I
25	A phase I evaluation of the effect of curcumin	Olumide B Gbolahan 1, Bert H O'Neil 2, Autumn J	Clinical Trial, Phase I
26	A Phase I Study to Evaluate the Safety of the	Chunhoo Cheon 1, Seonq-Gyu Ko	Clinical Trial
27	A phase II randomized placebo-controlled	David Jarrard 1 2 3, Mikolaj Filon 1, Wei	Clinical Trial
28	A phase II study of docetaxel plus lycopene in	Eric Zhuang a, Edward Uchio b, Michael Lilly a, X	
29	A polysaccharide from <i>Hedyotis</i>	Liya Lin a, Keluo Cheng a, Zhan He a, Qionqyan L	Research article
30	A practical guide for designing effective	Jesús Santana-Gálvez a, Luis Cisneros-Zevallos	review
31	A prospective observational study on oral	Vincenzo Serretta 1, Ettore De	Observational Study
32	A prospective study of dietary flavonoid	Ashina M Bever 1 2, Aedin Cassidy 3, Eric	Research article
33	A Randomized Double-Blind Placebo-	Mridul Datta 1, Edward G Shaw 2, Glenn J	Randomized Controlled
34	A randomized, double-blind, placebo	Mauro Guglielmo 1 2, Patricia Di	Clinical Trial
35	A randomized, double-blind, placebo-	Young Hyo Choi 1, Deok Hyun Han 1, Seon-Woo	Randomized Controlled
36	A randomized, phase I, placebo-controlled	Saroj K Basak 1, Akash Bera 2, Alexander J	Clinical Trial, Phase I
37	A renewed concept on the MAPK signaling	Juhaer Anjum a, Saikat Mitra a, Rajib Das a, Roks	Review
38	A review of anti-tumour effects of	Jing Xu 1, Yunxia Pan 1, Yanyan Liu 2 3 4, Sha	Review
39	A Review of Curcumin and Its Derivatives as	Mhd Anas Tomoh 1, Roja Hadianamrei 2, Xiubo	Review
40	A review of potential anti-cancer properties	Azadeh Hamedia b, Maryam Bayat c, Yahya Aze	Review
41	A review of stimuli-responsive polymeric	Na Gyu 1, Xiyou Du 1, Jianbo Ji 1, Guanqxi Zhai 1	Review
42	A review of the chemopreventative and	Mark Sean D'Arcy 1	Review
43	A review of the effects and molecular	Hang Hu 1, Huan Zhou 2, Defeng Xu 1	Review
44	A review of the ethnobotany, contemporary	Natasha Lombard a b, Ben-Erik van	Review
45	A Review of The Synergistic Effects of	Shaunak K Pandya 1, Arati Pandya 2, Ashley	Review
46	A review of the traditional and modern uses	Muhammad Zakariyah Aumeeruddy a, Gokhan	review
47	A review on anti-cancer effect of green tea	Zhe Cheng a b 1, Zhifa Zhang c 1, Yu Han a b 1,	review
48	A review on flavones targeting	Lulu Zhao, Xinyu Yuan, Jubo Wang, Yifan Feng, F	Review
49	A Review on Sources and Pharmacological	Monika Stompor	Review
50	A review on the molecular mechanisms, the	Huihai Yang 1, Grace Gar Lee Yue 1, Ping Chung	Review
51	A review on the relationship of mast cells and	Leilei Gou 1, Grace Gar-Lee Yue 2, Pema Tenzin	Review
52	A review on traditionally used South African	Danielle Twilley 1, Sunelle Rademan 2, Namrita	Review
53	A review: Therapeutic potentials of	Ayesha Siddique Butt 1, Numrah Nisar 1, Tahira	Review
54	A smart dual-drug nanosystem based on co-	Bingchen Zhang a f, Jiali Jiang a f, Pengyu Wu a,	Research articles
55	A Specific Melon Concentrate Exhibits	Laure Equoumenides 1, Audrey Gauthier 2, Sandy	Randomized Controlled
56	A synopsis of modern - day colorectal cancer:	Ranmali Ranasinghe, Michael Mathai, Anthony Zu	review
57	A systematic and comprehensive review on	Nikhil Chandorkar a 1, Srushti Tambe b 1, Purnima	
58	A systematic investigation on flavonoids,	S. Rehan Ahmad a, Pritha Ghosh	Review
59	A Systematic Review and Meta-Analysis on	Sreedevi Dharman 1, Maragathavalli	Systematic Review
60	A Systematic Review Assessing Clinical	Lynne Howells 1, Rushad Malhotra	Systematic Review
61	A systematic review of herbal medicines for	Bonqki Park 1, Sooseong You 2, William C S	Review
62	A Systematic Review on Marine Algae-	Md Mohibullah 1 2 3, Md Nazmul	Review
63	A systematic study of novel drug delivery	Umme Hani a, Riyaz Ali	review
64	A unique understanding of traditional	Shasha Ge a b, Lan Duo c, Junqi Wang d,	review
65	A whole-food approach to the in	Pablo Camps a, Maris Jesus Aznar-	
66	Aberrant canonical Wnt signaling:	Suman Manandhar a, Shama	Review
67	Acacetin and pinostrobin as a promising	Shilpi Singh a b, Ashish Meena c, Saib Luqman a	Research article
68	Acetogenins from Annonaceae plants: potent	Naisra Nascimento das Chagas Lima a, Denise	review
69	Activation of Nrf2 pathway as a protective	Osman N. Kanwauq a b, Tatiana V. Glukhareva b	Review article
70	Advanced glycation end products in diabetes,	Bequm Dariya 1, Ganji Purnachandra Naagaraju	Review
71	Advancements in clinical translation of	Tripti Sharma a 1, Deepika Singh b 1, Aastha	review

72	Advances in autophagy modulation of natural	Tao Tao a, Ping Zhang b, Zhi Zeng a, Min Wang	Review
73	Advances in phytochemical delivery systems	Ricardo Laqoa a, João Silva a, Joaquim	review
74	Advances on Natural Polyphenols as	Soraya Sajadimajid a, Roodabeh Bahramsoltani b	review
75	Advances towards the analysis, metabolism	Piteasha Ramlaqan a b, Rola	Review
76	Advising Women Undergoing Treatment for	Dawn Lemanne 1 2 3, Victoria Maizes	Review
77	Aloe vera for Prevention of Acute Radiation	Adeloh Shehbasqah 1, Fatemeh Saqafi 2, Arash	Randomized Controlled
78	American Ginseng (<i>Panax quinquefolium</i> L.)	Daris Szczuka 1, Adriana Nowak 2, Maiqorzata	Review
79	An Array of Bioactive Compounds From	Deep Jyoti Bhuyan, Guan Y Yuong, Anita C	Review
80	An Evidence-Based Research on Botanical	Fatemeh Sadat Hasheminasab 1, Fariba	Review
81	An overview of epigenetic agents and natural	Deyu Huang a, LuQing Cui a, Saeed Ahmed a,	review
82	An overview of Neem (<i>Azadirachta indica</i>)	Jose Francisco Islas a, Ezeiza Acosta b, Zuca G-	review
83	An overview on natural product drug	Amal Ali Elkordy a, Rita Rushdi Haj-Ahmad b,	review
84	An update of research evidence on nutrition	Pao-	Review
85	An updated comprehensive review of the	B. Padayachee, H. Bajinath	review
86	An updated overview of cyanidins for	Anna Maria Posadino 1, Roberto Giordo 2, Iman	Review
87	An Updated Review on the Role of	Abaksh Das 1, Suman Adhikari 2, Dikshita	Review
88	Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in	Yudi Mulyana Hidayat 1, Frank Waqey 1, Dodi	Randomized Controlled
89	Analysis of natural product regulation of	S. Badal a, S. Turfus a, R. Rajnarayanan b, C.	review
90	Anethum zowa Roxb. ex Fleming: A review on	Md. Moshfekus Saleh-E-In, Yong Eui Choi	Review
91	Ankol plant (<i>Albanium salivifolium</i>)-The	Susmita Ghosh a, Tanmay Sarkar b, Runu	review
92	Anti-Angiogenic Activity of Curcumin in	Abolfazl Shakeri 1, Natalie Ward 2, Yunes	Review
93	Antiangiogenic compounds: well-established	Andreia Ribeiro a b c, Rui	
94	Anti-Angiogenic Effects of Phytochemicals	Elizabeth Varghese 1, Alena Liskova 2, Peter	Review
95	Anticancer activities of phytoconstituents and	Jing Zhang 1, Xiang Li 1, Leaf Huang	Review
96	Anticancer activities of TCM and their active	Kailong Wang a, Qian Chen a, Yinqing Shao a,	review
97	Anti-Cancer Activity of Curcumin on Multiple	Hamed Mirzaei 1, Hossein Baqheri 2, Faezeh	Review
98	Anticancer activity of seaweeds	Anllely G. Gutiérrez-	Review
99	Anticancer and antimetastatic potential of	Aniket V. Mali a b, Subhash	Review
100	Anti-Cancer and Radio-Sensitizing Effects of	Amir Abbas Montazi-Borojeni 1 2, Faezeh	Review
101	Anticancer Effects of Fucoxanthin through	Shade' A Ahmed 1, Patricia Mendonca 2, Rashid	Review
102	Anticancer Effects of Herbal Medicine	Manal Khalid Abdulridha 1, Ali H Al-	Review
103	Anti-cancer effects of naturally derived	Manon Lernoux a, Michael Schneckeburker a,	review
104	Anticancer Mechanism of Curcumin on Human	Shu Chyi Wong 1, Muhamad Noor Alfarizal	Review
105	Anticancer medicinal plants used by	Ilyass Alami Merrouni 1, Mostafa Elachouri	Review
106	Anticancer natural medicines: An overview of	Muhammad	Review
107	Anticancer potential of andrographolide	Zoys Malik a b 1, Rabee Parveen a b 1, Bushra Pa	Review
108	Anticancer potential of curcumin-cyclodextrin	Mahsa Shahriri 1, Prashant	Review
109	Anticancer potential of garlic and its	Danielle De Greef a 1, Emily M. Barton a 1, Elize	Research article
110	Anticancer potential of natural products: a	Anchala Kuruppu 1 1 2, Priyani	Review
111	Anti-cancer potential of zophoridine and its	Haroon ur Rashid a b, Shaqufa Rasool b,	review
112	Anticancer properties and mechanisms of	Sudharma Banerjee a 1, Stella Nau a 1, Steven	review
113	Anti-inflammatory and anti-cancer activities of	Thomas Effertth a, Franz Oesch b	review
114	Antioxidant and anticancer properties of	Bincy Baby 1, Priya Antony 1, Ranjit Vijayan	Review
115	Antiproliferative effects and main molecular	Ana Paula da Fonseca Machado, Mariana da	Review
116	Anti-tumor effects of crocetin and related	Mallik Moradzadeh 1, Hamid Reza	Review
117	Anti-tumor Effects of Curcuminoids in	Amir R Afshari 1, Mohammad Jalili-	Review
118	Antitumor potential of <i>Hedyotis diffusa</i> Willd:	Xinru Han, Xiang Zhang, Qian Wang, Lu Wang, Sh	Review
119	Apiquenin: A natural bioactive flavone-type	Dharambir Kashyap a, Ajay Sharma b, Hardeep	review
120	Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy	Chaire M Pfeffer 1, Amreshwar T K Singh 2	Review
121	Application of curcumin and its derivatives in	Ting Xu 1, Pu Guo 1, Yingmeng He 1, Chao	Review
122	Application of nano/microencapsulated	Somayeh Rahaiee a, Elham Assadpour b, Afshin	review
123	Application of nanotechnology to herbal	Yachana Mishra a, Hawra Ibrahim	Review
124	Applications of lipid-engineered	Ujala Gupta a, Brojendra Nath Saren a, Kedar	review
125	Applications of resveratrol in the treatment of	Mohammad Roshani a, Ameneh Jafari b c, Amirh	Review
126	<i>Ardisia cicutifolia</i> stapf (Primulaceae): A	Tian-Liang a b, Xi-Gu-Pi-Gan a, Jiaoneng Yu a,	review
127	Are polyphenol antioxidants at the root of	A.B. Oyenihi, C. Smith	Review
128	Association between Mediterranean diet	Yuan Zhong 1, Yan Zhu 2, Qunpeng Li 1, Fei Wan	
129	Athyrium plants - Review on phytochemistry	Bahare Salchi a, Shihira M. Ezzat b c, Patrick	review
130	Atractylenolides, essential components	Christian Bailly	Review
131	Autophagy inducers in cancer	Maria Russo, Gian Luigi Russo	review
132	Autophagy-modulating phytochemicals in	Srimanta Patra a 1, Soumya R. Mishra a 1, Bishnu	Review
133	Autophagy-targeted therapy to modulate age-	Waleska Kerlen Martins a, Maryana do	review
134	Basic research on curcumin in cervical cancer:	Xiaoyu Zhang 1, Lin Zhu 1, Xuechen	Review
135	Beneficial Actions of <i>Orostachys</i>	Soyoung Hur 1, Eunyeonq Jung 2 3, Jaq-Hoon	Review
136	Beneficial effects of olive oil and	Marta Farrás a b, Enrique Almanza-Aguilera c d	review
137	Benefit-risk profile of black cohosh	X Ruan 1 2, A O Mueck 1 2, A-M Beer 3, B	Systematic review
138	Bioactive Compounds and Metabolites from	Danielly C Ferraz da Costa 1, Luciana Pereira	Review
139	Bioactive compounds and their libraries: An	Henry A Adeola 1, Afsareen Bano 2, Ravina	Review
140	Bioactive glasses meet phytotherapeutics: An	Katharina Schuhlade a, Judith	Review
141	Bioactive limonoids from Carapa	Vagner Pereira da Silva, Lavínia de Carvalho	review
142	Bioactivities of the edible brown	Lei Wang a, Young-Jin Park b, You-	Review
143	Biochanin A: A novel bioactive multifunctional	Avesha Sarfraz a 1, Maris Javed a 1, Muhammad	review

144	Biochemical features and therapeutic	Mansur Alam a, Summya Rashid b, Kisa Fatima c,	Review
145	Bioqenic green metal nano systems as	Vishal Chaudhary a b 1, Sonu c 1, Ruchita	review
146	Biological activities of organic extracts and	Ana Lima a b, Filipe Arruda b c, Alexandre Janeir	Review
147	Biological effects and mechanisms of matrine	Meng-Hua Chen 1, Yue-Yu Gu 2, Anthony Lin	Review
148	Biological functions of epicatechin: Plant cell	Monika Prakash a, B.V. Basavaraj b, K.N. Chidam	Review
149	Biologically active compounds and	Olga Mykhailenko a, Volodymyr Kovalyov b,	review
150	Biomedical applications of metallic	Rubiya Khurshed a 1, Kamal Das b c 1, Sukriti	review
151	Black chokeberry (<i>Aronia melanocarpa</i>) and	Andrzej Sidor, Agnieszka Drodzynańska, Anna Gra	Review
152	Bladder Cancer Chemopreventive Agents:	N Reza Kahn Khajeh 1, C Khoyilar 1, Y Wu 1, K	review
153	Boswellic acids as natural anticancer	Tarun Sharma a, Snehasis Jana b	Review
154	Brazilin: Biological activities and therapeutic	Dania A Nava-Tapia 1, Lorena Cayetano-	Review
155	Calendula officinalis: Potential Roles in	Daniel Cruceriu 1 2, Ovidiu Balacescu 1 3, Elena	Systematic review
156	Calycosin inhibits viability, induces	Dongli Zhang 1, Guixia Sun 1, Liyuan Peng, Jun Tia	Research article
157	Cancer and Traditional Plant Knowledge, an	Airy Gras 1 2, Montse Parada 1, Jaume	Review
158	Cancer cachexia pathophysiology and	Hajime Suzuki 1, Akihiro Asakawa, Haruka	Review
159	Cancer chemoprevention revisited:	Gabriele D'Uva a, Denisa Baci a, Adriana Albini a,	review
160	Cancer Chemotherapy via Natural Bioactive	Kalyani Pathak 1, Manash P Pathak 2, Riya	Review
161	Cancer nanomedicine: A step towards	Shahbaz Ahmed a, Sayeed	review
162	Cancer Prevention with Green Tea and Its	Hirota Fujiki 1, Tatsuro Watanabe 1, Eisaburo	Review
163	Cancer preventive and therapeutic effects of	Islam Rady a b, Hadir Mohamed a, Mohamad Ra	Review
164	Cancer Radiosensitizers	Hao Wang 1 5, Xiaoyu Mu 2 5, Hua He 3, Xiao-	review ?
165	Cancer stem cells and nanomedicine: new	Alessandro Dalpiaz 1, Guglielmo Paqanetto 2, Gi	Review
166	Cancer targeted biomimetic drug delivery	Rong Wang, Huixian Yan, Aihua Yu, Lei Ye,	Review
167	Cancer Treatment by Caryophyllaceae-Type	Mohammad Hassan Houshdar	Review
168	Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-	Yasmina K Mahmoud 1, Heba M A Abdelrazek	Review
169	Cannabinoid-from Plant to Human Body: A	Briqitta Kis 1 2, Feng Chen Ifrim 3, Valentina	Review
170	Cannabinoids as anticancer therapeutic	Olga Kovalchuk 1 2, Igor Kovalchuk	Review
171	Cannabis and anticancer drugs: societal usage	Régis Bouquié 1 2 3, Guillaume	Review
172	Cardiotoxicity of doxorubicin-based cancer	Cun Liu 1, Xiaoran Ma 1, Jinq Zhuang 2, Lijuan	Review
173	Carotenoids for lung cancer chemoprevention	Ressin Yarghese a, Thomas Efferth b, Siva Rama	Review
174	Centipeda minima extract sensitizes lung	Xiang-Zhen Fan a, Yu-Fei Chen a b, Shi-Bing	research article
175	Challenges and opportunities on vegetable	Ana R. Ribeiro 1, Simone S. Silva, Rui L. Reis	Review
176	Challenges in liver cancer and possible	David Anwanwan a 1, Santosh	review
177	Chemical composition and anti-proliferative	Marwa Hassan Hussien Mohammed a, Ashraf	Research article
178	Chemical diversity of dietary phytochemicals	Srimanta Patra a, Rabindra Nayak b, Suryamani P	Review
179	Chemical profile, traditional uses, and	Muhammad Tarequl Islam a b, Jabed Hasan c, H.	Review
180	Chemistry, oxidative stability and bioactivity	Maqdalena Grajzer a, Benita Wiatrak b, Tomasz	Review
181	Chemoprevention and therapeutic role of	Mariana Magalhães a b c d, Bruno Mendes b d,	Review
182	Chemoprevention by resveratrol and	Pei-Sheng Lee 1, Yi-Shiou Chiou 1, Chi-Tanq	review
183	Chemoprevention of lotus leaf ethanolic	Yen-Chen Tung a 1, Ping-Hua Sung b, Pei-	Review
184	Chemoprevention of oral cancer: A review and	Yu-Hao Liao 1, Wei-Yi Chou 2, Chun-Wei	Review
185	Chemopreventive and therapeutic potential of	AmirReza Hezari 1, Mitra Azizian 2, Alireza	Review
186	Chemopreventive effect of sulindac in	Nahed M A Hassanein 1, Eman S G	Comparative Study
187	Chemopreventive effects of polyphenol-rich	Katarzyna Chojnacka, Urszula Lewandowska	Research articles
188	Chemopreventive Potential of Cereal	Shiwanqni Rao 1 2, Abishek B	Systematic Review
189	Chemoprotective effect of carotenoids	Domenico Montezano a, Ana Juan-	Review
190	Chemotherapeutic efficacy of curcumin and	Srimanta Patra 1, Biswajita Pradhan 2, Rabindra	Review
191	Chinese Herbal Medicine (Xiaosiping)	Shuo Qi 1 2 3 4, Xiao Li 1, Qinq Dong 1, Hezhenq	Randomized Controlled
192	Chinese herbal medicines for prevention and	Mu-yan Kong, Le-yan Li, Yan-mei Lou, Hong-	review
193	Chinese herbal medicines in the prevention	Chang Lv 1, Chenqin Shi 1, Lifan Li 1, Xuesen	Review
194	Chitosan-based delivery systems for	Mshes Saheb 1, Narqes Fereydouni 2, Saeideh	Review
195	Chitosan-based nanoscale delivery systems in	Kimia Karimi a, Sarah Mojtabavi a, Pooya M.	review
196	Chocolate consumption and all-cause and	Guo-Chao Zhong 1, Tian-Yang Hu 2, Peng-Fei	Randomized Controlled
197	Circulating carotenoids and breast cancer	Cheng Peng 1, Chi Gao 2, Donghao Lu 1 3, Bernar	Review
198	Clinical antitumor application and	Yinqing Tian a 1, Beibei Ma b 1, Shanqun Yu a,	Review
199	Clinical effects of curcumin in enhancing	Kamran Mansouri 1, Shna Rasoulpoor 2, Alireza	Systematic Review
200	Clinical efficacy and safety of Aidi injection	Zheng Xiao 1, Chenqiong Wang 2, Minghua	Meta-Analysis
201	Clinical efficacy and safety of Huochanzu	Xinmei Tan 1, Xueyan Liang 2, Jixi Xi 2, Sitong	Systematic review
202	Co-administration of curcumin with other	Niloofer Ghobadi 1, Ahmad Asoodeh 1	Review
203	Cocoa and cocoa bean shells role in human	Zeynep	Review
204	Coffee in cancer chemoprevention: an	Tariq Ismail 1, Sabrina Donati-Zeppa 2, Saeed	review
205	Coqent role of flavonoids as key	Jasmine Baby 1, Aswathy R Devan 1, Ayana R	review
206	Collateral sensitivity of natural products in	Thomas Efferth a, Mohamed	Review
207	Colon cancer and colorectal cancer:	Md Rezaul Islam a, Shopnil Akash a, Md	Review
208	Colorectal Cancer and Diet: Risk Versus	Elinor Zhou MD a, Samara Rifkin MD, ScM b	Review
209	Colorectal cancer and medicinal plants:	Bachir Benarba 1, Atanasio Pandiella	Review
210	Colorectal cancer: A comprehensive review	Umme Hani a, Yoqish Kumar Honnavalli b, M.	review
211	Combating breast cancer using combination	M Zskariyyah Aumeeruddy 1, M Fawzi	Review
212	Combination of Curcumin and Photodynamic	Marcelo Augusto Germani Marinho 1 2 3, Maqno	Systematic Review
213	Combination Therapy Using Polyphenols: An	Alina Florentina Vladu 1 2 3 4, Denisa	Review
214	Combined Supplementation with Vitamin B-6	Xian Wu 1, Per M Ueland 2, Jatin Roper 3 4, Gar	research article
215	Comparative analysis of chemical	Monica	

216	Comparative enhancement of curcumin	Maha Fadel 1, Kawser Kassab 2, Dosa A Abd El	Comparative Study
217	Comparison between tumors in plants and	Cornelia I. Ullrich a, Roni Aloni b, Mohamed E.M.	review
218	Comparison of the Effect of Native 1,4-	Daiva Majiene 1, Jolita Kuseliuskyste 3, Arturas	Comparative study
219	Complementary and alternative therapies in	Leonel Hidalgo 1, Cristóbal Saldías-	Review
220	Complementary and Integrative Medicine in	Joseph F. Goodman MD a, Marilene	review
221	Complementary Treatment with Mistletoe	Florian Pelzer 1, Wilfried Tröger, Dr Rer Nat	Randomized Controlled
222	Complexation of phytochemicals with	Vasanti Suvarna a, Bhunesh Bore a, Chaitanya	review
223	Composition and potential health effects of	Marysa Schulz 1, Silvana Katis Tischer Seraqio 2,	review
224	Comprehensive review on pharmacological	Shweta Jain a, Ankur Vaidya b	review
225	Critical review of therapeutic potential of	Mehdi Koushki a, Reyhaneh Farrokhi	review
226	Crocin and Crocin from Saffron in Cancer	Alessandro Colapietro 1, Andrea Mancini 1, Anna	Review
227	Crocin induces ROS-mediated papillary	Yan Tang a 1, Han Yang b 1, Jinsong Yu c d, Zhon	Review
228	Crocus sativus a natural food coloring and	Zahra Khorasanchi a, Mojtaba Shafiee a, Farnous	Review
229	Cross-linked quaternized chitosan	Basim H. Asghar a, Radwa K.A. Hassan b, Lamisa	research article ?
230	Curcumin, anticancer, & antitumor	Muhammad Imran 1 2, Azmat Ullah 3, Farhan	Review
231	Curcuma as an adjuvant in colorectal cancer	Cecilia Villecas a, Rebeca Perez a, Olov Sterner	review
232	Curcuma longa (Turmeric): Ethnomedicinal	Emeka J. Iweala a, Miracle E. Uche b, Emmanuel	review
233	Curcumin - A Novel Therapeutic Agent in the	Manoj K Gupta 1, Ramakrishna Vadde 1, Vemula	Review
234	Curcumin against Prostate Cancer: Current	Deborah Termini 1, Danja J Den Hartogh 1 2, Alina	Review
235	Curcumin ameliorates the in vitro efficacy of	Alessandro Allegra a 1 2, Antonio Speciale b 1,	research article
236	Curcumin and Cancer	Antonio Giordano 1, Giuseppina Tommonaro 2	Review
237	Curcumin and cancer biology: Focusing	Muskan Bhatia 1, Mihir Bhalerao 1, Natália Cruz-	Review
238	Curcumin and cancer; are long non-coding	Arazoo Gowhari Shabqah 1, Sudiyeq Hejri	Review
239	Curcumin and colorectal cancer: An update	Wenhao Weng 1, Ajay Goel 2	Review
240	Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic	Maria Pricci 1, Bruna Girardi 1, Floriana	Review
241	Curcumin and Derivatives in Nanoformulations	Sourour Idoudi 1, Takwa Bedhiali 2, Yousef	Review
242	Curcumin and Gastric Cancer: a Review on	Tohid Hassansililou 1, Saeid Ghavamsadeh 2, Leila	Review
243	Curcumin and its Analogs and Carriers:	Ko-Hsiu Lu 1 2, Peace Wu-Anq Lu 3, Eric Wu-	Review
244	Curcumin and Its Analogs in Non-Small Cell	Chunyun Tang 1, Jieting Liu 2, Chunsong	Review
245	Curcumin and Its Derivatives as Potential	Zintle Mbeze 1, Yuyolwethu Khwasa 1, Blessing	Review
246	Curcumin and its derivatives in cancer therapy:	Azal Jalsl Abadi 1, Sepideh Mirzaei 2, Mahmood	Review
247	Curcumin and its Potential for Systemic	Renata Novak Kujundlic 1, Višnja	Review
248	Curcumin and Melanoma: From Chemistry to	Seyed Mohammad Nabavi 1, Gian Luigi	Review
249	Curcumin and Photobiomodulation in Chronic	Laura Marinela Ailiotis 1 2, Gerhard Litscher 3	Review
250	Curcumin as a great contributor for the	Chenmala Karthika 1, Balaji Hari 2, Vignesh	Review
251	Curcumin as a Natural Modulator of B	Azadollah Mohammadi 1, Kazem	Review
252	Curcumin as a preventive or therapeutic	Sadaf Akbari 1, Elhas Kariznavi 2, Mahdi	Review
253	Curcumin as a therapeutic agent in leukemia	Hamideh Kouhpeikar 1, Alexandra E	Review
254	Curcumin as an Adjuvant Therapy and	Saeed Norouzi 1, Muhammed Mojeed 2, Matteo	Review
255	Curcumin as an Anticancer Agent in Malignant	Alfonso Baldi 1, Antonio De Luca 2, Patrizia	Review
256	Curcumin as an anti-inflammatory agent:	Baqher Farhood 1, Keywan Mortezasae 2, Nasser	Review
257	Curcumin as an Enhancer of Therapeutic	Reyhaneh Farghadani 1, Rakesh Naidu 1	Review
258	Curcumin as tyrosine kinase inhibitor in cancer	A Golonko 1, H Lewandowska 2, R	Review
259	Curcumin Based Drug Delivery Systems for	Ankita Tiwari 1, Sanjay K Jain 1	Review
260	Curcumin circumvent lactate-induced	Vivek	research article
261	Curcumin Combination Chemotherapy: The	Bee Ling Tan 1, Mohd Esa Norhaizan 2 3 4	Review
262	Curcumin Combined with FOLFOX:	Lynne M Howells 1, Chinenye O O Iwuji 1, Glen R	Clinical Trial, Phase II
263	Curcumin combined with photodynamic	Liquo Xie 1, Xiuling Ji 2, Qi Zhang 3, Yunlin Wei 4	Review
264	Curcumin effect on cancer cells' multidrug	Saeedeh Keyvani-Ghamsari 1, Khatereh	Review
265	Curcumin encapsulation in functional PLGA	Felipe da Silva Feltrin 1, Tamara Aqner 2, Claudia	Review
266	Curcumin encapsulation in nanostructures for	Natália A D'Angele 1, Mariana A	Review
267	Curcumin from Turmeric Rhizome: A Potential	Krzyszyna Fabianowska-Majewska 1, Agnieszka	Review
268	Curcumin in Advancing Treatment for	Amir Abbas Momtazi-Borojeni 1 2, Jafar	Review
269	Curcumin in cancer therapy: A novel adjunct	Milad Ashrafizadeh 1, Ali Zarrabi 2, Farid	Review
270	Curcumin in combination with anti-cancer	Harshul Batra a, Shrikant Pawar b c, Dhanya Bahl	review
271	Curcumin in human osteosarcoma: From	Ko-Hsiu Lu 1, Peace Wu-Anq Lu 2, Chiao-Wen	Review
272	Curcumin in the treatment of liver cancer:	Sulaiman Ibrahim Shelash Al-Hawary 1, Saade	Review
273	Curcumin in the treatment of urological	Mehrdad Hashemi 1, Sepideh	Review
274	Curcumin May Prevent Basement Membrane	Paweł Wróński 1 2, Stanisław Wróński 3, Marcin	Review
275	Curcumin nanoformulations to combat aging-	Maryam Mahjoob 1, Ursula Stochaj 2	Review
276	Curcumin nanoformulations: Beneficial	Solmaz Maleki Dizaj 1 2, Mahdieh	Review
277	Curcumin on the "flying carpets" to modulate	Hulya Celik 1, Tuha Aydin 2, Kubra	Review
278	Curcumin Sensitizes Cancers Towards TRAIL-	Siew Ching Ngai 1	Review
279	Curcumin suppresses glioblastoma cell	Zexia Wang a d 1, Fei Liu a b 1, Wenli Liao a,	research article
280	Curcumin Targeting Non-Coding RNAs in	Jiaying Li 1, Rundong Chai 1, Yinxiao	Review
281	Curcumin Therapeutic Modulation of the Wnt	Milad Ashrafizadeh 1, Zahra Ahmadi 2, Reza	Review
282	Curcumin, calbin A and chemosensitization:	Aranka Brockmüller 1, Samson Mathews	Review
283	Curcumin: a natural organic component that	Xiaoping Liu 1, Mingming Qi 1, Xidie Li 1, Jinjin	Review
284	Curcumin: A Natural Pan-HDAC Inhibitor in	Sara Saffar Soffaei 1 2, Amir Abbas Momtazi-	Review
285	Curcumin: A naturally occurring autophagy	Abolfazl Shakeri 1, Arriqo F G Cicero 2, Yunes	Review
286	Curcumin: A Novel Way to Improve Quality of	Laura Layos 1 2 3, Eva Martínez-	Review
287	Curcumin: a phytochemical modulator of	Mohammad Mohajeri 1, Vanessa	Review

288	Curcumin: a potent agent to reverse epithelial-	Afsane Bahrami 1, Muhammed	Review
289	Curcumin: A potential therapeutic natural	Mahshid Mobarlehq	review
290	Curcumin: A therapeutic strategy for	Vicenc Ruiz de Porras 1, Laura Layos 2, Eva	Review
291	Curcumin: A therapeutic strategy for	Asadollah Mohammadi 1, Hashem	Review
292	Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by	Alexandre Vallée 1, Yves Lecarpentier 2, Jean-	Review
293	Curcumin: An epigenetic regulator and its	Tianqi Minq, Qiu Tao, Shun Tang, Hui Zhao, Han	review
294	Curcumin: an inflammasome silencer	Shima Hasanadeh i, Morqayn I. Read b, Abigail	review
295	Curcumin: An Insight into Molecular Pathways	Priyanka Joshi 1, Sushil Joshi 2, Deepak	Review
296	Curcumin: From a controversial "panacea" to	De-Biao Xiang 1, Kai-Qiang Zhang 1, Ya-Ling	Systematic Review
297	Curcumin: New Insights into an Ancient	Ella Willenbacher 1, Shah Zeb Khan 2, Sara Cecilia	Review
298	Curcumin: Overview of Extraction Methods,	Maria D Ciuca 1, Radu C Racovita 1	Review
299	Curcumin: The Golden Nutraceutical on the	Aviral Kumar 1, Manqala Heqde 1, Dey	Review
300	Curcumin: Total-Scale Analysis of the	Andy Wai Kan Yeung 1, Michal	Systematic Review
301	Curcumin-A Viable Agent for Better Bladder	Jochen Rutz 1, Andrea Janicova 2, Katja	Review
302	Curcumin-Based Nanoformulations: A	Salar Hafez Ghoran 1 2, Andrea	Review
303	Curcumin-entrapped MUC-1 aptamer	Mona Alibolandi 1, Fazelieh Hoseini 2, Marziyeh	Comparative Study
304	Curcumin-induced cell death depends on the	Jonq-Eun Lee, Sung Sik Yoon, Jae-	research article
305	Curcumin-loaded alginate hydrogels for	Ankur Sood 1, Atul Dev 2, Sabya Sachi	Review
306	Curcumin's Beneficial Effects on	Kevin Zhai 1, Aranka Brockmüller 2, Peter	Review
307	Curcumol, a major terpenoid from Curcumae	Yong-Hui Yu a, Hao-Jun Zhang b, Fanq Yang a,	research article
308	Current clinical developments in curcumin-	Aviral Kumar 1, Choudhary Harsha 1, Dey	Review
309	Current evidence and future perspectives for	Mahshid Zangui 1, Stephen L Atkin 2, Muhammed	Review
310	Current insights into epigenetics, noncoding	Deepa Shah 1, Manav Gandhi 1, Arun	review
311	Current methodologies to refine	Cijo	Review
312	Current report of natural product	Adam Hermawan a, Herwandhani Putri b	review
313	Current status and contemporary approaches	Garima Agarwal, Peter J. Blanco Carcache,	review
314	Current status and future prospective of	Mohammad Jalili-Nik 1 2, Arash	Review
315	Current Trends in Drug Delivery System of	Ayushi Sethiya 1, Dinesh Kr Agarwal 2, Shikha	Review
316	Cycloartane-type saponin derivatives	Bilge Debelec-Büttner a, Mert	
317	Cyclodextrin as a magic switch in covalent	Binqren Tian a, Yumei Liu a, Jiayue Liu b	review
318	Cyclodextrin nanosponge based hydrogel for	R. Pushpalatha, S. Selvamuthukumar, D. Kilimozhi	research article
319	Cyclodextrin-based delivery systems for	Binqren Tian a 1, Shiyao Hua b 1, Jiayue Liu b	review
320	Cytotoxic activity of Cape Fynbos against	Francis Adu-Amankwah a b, Kudzanai	Research article
321	Cytotoxic and antiproliferative activity	Prachi Tomar a, Yadu	Research article
322	Cytotoxicity and apoptosis induction	Aveen N. Adham a b, Alsaadin	Research article
323	Demethoxycurcumin sensitizes the response	Lin Chen-Yuan a 1, Hung Chin-Chuan b 1, Wang	research article
324	Demethoxycurcumin: A naturally occurring	Mahdi Hatami-pour 1, Mahin Ramezani 1, Sayyed	Review
325	Dermatological applications of the flavonoid	Talita Pizzo Anunciato Casarini, Luiza	Review
326	Design of New Improved Curcumin	A Harikrishnan 1, Sunali Khanna 2, V Veena 3	Review
327	Detoxification effects of aloe polysaccharide	Hyun Jung Koo a, Kyounq Rim Lee b, Hyung Sik	clinical study?
328	Development of a classification model for the	Emmy Tuenter a 1, Jan Creyelman b 1, Geert Verhey	
329	Disarylpentanoids with antitumor activity: A	Joana Moreira a b, Lucilla Saraiva c, Madalena	review
330	Diet and Cancer		research article
331	Diet and cancer risk reduction: The role of	Tiffany L. Weir a, S. Raj J. Trikha a, Henry J.	review
332	Diet and lifestyle considerations for patients	Kyle B. Zuniga B.S. a b, June M. Chan Sc.D. c d,	review
333	Dietary carotenoids in cancer	Ramesh Kumar Saini a b c, Younq-	Review
334	Dietary Factors and Supplements Influencing	Maria G Grammatikopoulou 1, Konstantinos	Review
335	Dietary flavonoid intake and risk of	Liping Sun a **, Wenjing Zhao b **, Jun Li c, Lap	control study
336	Dietary flavonoids as modulators of non-	Saurabh Dey a #, Bini Biswas a #, Sanqeta Ball	Review
337	Dietary isoflavones or isoflavone-rich food	Ting-Ting Zhao a, Feng Jin a, Ji-Guang Li a, Ying-	Research article
338	Dietary molecules and experimental evidence	Mohammad	Review
339	Dietary natural products and lung cancer:	Shi-Yu Cao a, Ya Li a, Xiao Meng a, Cai-Ning	review
340	Dietary Phytochemicals in Cancer Signalling	Ambreen Shoaib 1, Mohammad Tabish 2, Shafiq	Review
341	Dietary phytochemicals in colorectal cancer	Sadia Afrin a 1, Francesca Giampieri b a 1,	review
342	Dietary polyphenols and the risk of colorectal	Landon	Research articles
343	Dietary polyphenols for managing cancers:	Xu Wu a b 1, Mingxin Li a b 1, Zhanqiang Xiao a	Review
344	Dietary polyphenols in chemoprevention and	Srimanta Patra 1, Biswajita Pradhan 2, Rabindra	review
345	Dietary polyphenols suppress chronic	Ibrahim Jantan a, Md.	review
346	Dietary Polyphenols-Important Non-Nutrients	Wojciech Koch	Systematic review
347	Dietary regulation of peroxisome proliferator-	Haoyang Zou a, Yiyao Gong a, Haiqing Ye a,	research article
348	Diet-Derived Phytochemicals Targeting Colon	Kumar Ganesan 1 2, Muthukumar	Review
349	Diosgenin, a steroidal saponin, and its	Dey Parama 1, Monikongkona Boruah 2, Kumari	Review
350	Discovery and development of tumor	Xueyan Sun a, Yijiao Peng a, Jinqduo Zhao a,	review
351	Disposition of Dietary Polyphenols in Breast	Mariá Ángeles Ávila-Gálvez 1, Antonio González-	Randomized Controlled
352	Drug delivery systems based on CD44-	Min Li a b, Jiao Sun b, Wenjun Zhang c, Yinan Zha	review
353	Drug repurposing: An emerging strategy in	Popat Kumbhar a, Kapil Kole a, Tejashree Yadav	review
354	Drug resistance in glioblastoma and	Joana Ferreira 1, Alice Abreu Ramos 2, Tânia	Review
355	Effect of cimicifuga racemosa on menopausal	Chen Wang 1, Qiang Huang 2, Chen-Lu Lianq 1, Yi-	randomized Controlled
356	Effect of Curcumin and Its Derivates on	Afsane Bahrami 1, Gordon A Ferns 2	Review
357	Effect of Curcumin in Comparison with	Masumeh Sanaei 1, Fraidoon	Comparative Study
358	Effect of curcumin on the cell surface markers	Gloria M Calaf 1, Richard Ponce-Cusi 1, Jorge	Comparative Study
359	Effect of curcumin-nanoemulsion associated	Francielli Cristina Machado, Renata Prandini	research article

360	Effect of Nano-Curcumin on Radiotherapy-	Tamara Talskesh 1, Nazibeh	Randomized Controlled
361	Effect of Natural Compounds on NK Cell	Malgorzata Grudzien 1, Andrzej Rapak	Review
362	Effect of Shan Zha (Hawthorn or Crataegus)	Jing Yang a 1, Jialin Gu b 1, Ying Shen c, Ling Cao	Research article
363	Effectiveness of Combined Treatment with	Yi-Chiao Lee 1, Yen-Hao Chen 2, Yu-Chuen	Observational study
364	Effectiveness of curcumin mouthwash on	Swikant Shah 1, Hemamalini Rath 1, Gaurav	Randomized Controlled
365	Effectiveness of Herbal Medicine for	Shao-Hua Yan 1, Shuo Feng 2 3, Yun Xu 1, Yun-Zi	Systematic review
366	Effects and mechanisms of dietary bioactive	Kumar Ganesan a, Bing Du b, Jianping Chen a	review
367	Effects and Mechanisms of Kaempferol in the	Ahmad Almatroudi 1, Khaled S	Review
368	Effects of curcumin on hypoxia-inducible	Afsane Bahrami a, Stephen	review
369	Effects of herbal medicine for xerostomia in	Ren Jye Lim 1 2, Wan Najibah Nik Nabil 3 4, Si	Observational study
370	Effects of nanomicelle curcumin capsules on	Seyed Javad Kia 1, Maryam Basirat 1, Hamid	Comparative Study
371	Effects of oleuropein on tumor cell growth	Gaetano Leto a, Carla Flandina a, Marilena Cresci	Review
372	Effects of sulforaphane in the central nervous	Chao Huang a 1, Jinqing Wu b 1, Dongjian Chen	review
373	Effects of turmeric and curcumin on oral	Ana Gabriela Costa Normando 1, Amanda Gomes	Systematic Review
374	Effects of Cimicifuga racemosa (L.) Nutt on	Carolina Furtado Macruz 1, Sônia Maria Rolim	Review
375	Efficacy and Safety of Chinese Herbal	Venice Winq-Tung Ho 1, Hor-Yue Tan 1, Wei	Review
376	Efficacy and safety of curcumin in	Tatul Saghatelyan a, Armen Tananyan a, Naira Jan	clinical trial
377	Efficacy and Safety of Curcumin in Treatment	Marcia Cruz-Correa 1, Linda M Hyland 2, Jessica	Randomized Controlled
378	Efficacy and Safety of the Traditional Herbal	Joe Young Lee 1, Hye Kyung Oh 1, Han Sung	Clinical trial
379	Efficacy of curcumin for amelioration of	Vahid Ramezani 1, Shiva Ghadirian 2, Masoud	Randomized Controlled
380	Efficacy of curcumin for management of oral	Sadeq Ali Al-Maweri 1	Systematic Review
381	Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora-	Nallan Chaitanya 1, Rajkumar Badam 1, Ankisetti	Randomized Controlled
382	Efficacy of Lycopene in the Treatment of Oral	Jincai Guo MD a, Hui Xie MD, PhD a, Hao Wu	meta-
383	Efficacy of oral and topical antioxidants in the	Afshoon Raza 1, Nelli Karimyan 1, Amber	Systematic Review
384	Efficacy of the plantago major L. syrup on	Gholamreza Mohammad Soltani 1, Simin	Randomized Controlled
385	Efficacy of topical Calendula officinalis on	Shihab Siddiquee 1, Margaret A	Randomized Controlled
386	Efficacy of Wholistic Turmeric Supplement on	Ophir Gilad 1 2, Guy Rosner 1 2, Dana Ivanovsky-	Randomized Controlled
387	Emerging Antitumor Activities of the Bitter	Evandro Fei Fang 1, Lynn Froetscher 1, Morten	Review
388	Emerging nanoformulation strategies for	Hwa Seung Han a, Song Yi Koo a, Ki	review
389	Emerging role of natural products in cancer	Songtao Dong a, Xianqun Guo a, Fei Han b, Zhu	review
390	Emerging therapeutic potential of graviola	Azif Khurshid Qazi 1, Jawed A Siddiqui 1, Rahat	Review
391	Emodin: A metabolite that exhibits anti-	Hardeep Singh Tuli a, Vaishali Aqqarwal b,	review
392	Encapsulation of Nutraceutical Ingredients in	Sayantani Dutta 1, Jayan Arthur Moses 1, C	Review
393	Epigenetic Gene Regulation by Dietary	McKale Montgomery 1, Aishwarya Srinivasan	Review
394	Epigenetic targeting of autophagy for cancer	Chiara Vidoni a 1, Alessandra Ferraresi a 1, Eleon	review
395	Epigenetics/epigenomics and prevention by	Renyi Wu 1, Lujing Wang 1 2, Ran Yin 1, Razika	Review
396	Epigenetics/epigenomics of triterpenoids in	Shanyi Li a 1, Hsiao-Chen Dina Kuo a b 1, Ran Yin	commentary? x
397	Epithelial-mesenchymal transition as a target	Bahare Salehi a b, Elena	Review
398	Essential oils as anticancer agents: Potential	Mansi Sharma a 1, Kamaljit Grewal b 1, Rupali Jan	Review
399	Estrogenic biological activity and underlying	Ryoiti Kiyama	Review
400	Ethnobotanical survey of medicinal plants	Singh Garima 1 2, Passari Ajit Kumar 1 3, D	Review
401	Ethnobotany, botany, phytochemistry and	Harsh Singh a, Dharmendra Singh b, Manoj	Review
402	Ethnopharmacological potential of African	Richard Komakech a b c, Younqin Kang a b	review
403	Eurycoma longifolia, A Potential	Hnin Ei Thu 1, Zahid Hussain 2, Isa Naina	Review
404	Evaluation of metabolomics behavior of	Djabir Daddioussoa a b, Azura Amid b, Muhama	Research
405	Evidence for Multilevel Chemopreventive	Lukasz Huminiecki 1	Review
406	Evidence of Astrogalin injection combined	Ailing Cao 1, Hailiang He 1, Qian Wang 1, Lei	Meta-Analysis
407	Evidence of Potential Plant-derived	Monruedee Sukprasansap 1, Pithi	Review
408	Exosomes: Insights and therapeutic	Anita	review
409	Exploration of bioactive peptides from	Mehnaz Manzoor a, Jagmohan Singh a, Adil	review
410	Exploration of therapeutic applicability and	Yandana Singh 1, Kuldeep Kumar 2, Deepika	Review
411	Exploring natural products-based cancer	Hesham R El-Seedi 1, Nermeen Yosri 2, Shaden A	Review
412	Exploring the therapeutic potential of	Ali Sartaj, Sanjula Baboota, Javed Ali	review
413	Extraction, phytochemistry, nutritional, and	Mtabazi G. Sshini, Eric Mutegeza	review
414	Fabrication of astaxanthin-loaded	Hui Zhang a b c, Yanjing Ji d, Changqing Yuan a	
415	Fabrication of stimuli qated nanoformulation	Joseph Pushpa Sweety a, Surendran Sowparani	research article
416	Facile synthetic nano-curcumin encapsulated	Yuehua Dong, Yanjun Yang, Yulei Wei, Yongshan	research article
417	Ferulic acid-loaded drug delivery systems for	Deeksha Shukla a, Nilay Kumar Nandi b, Baljinder	review
418	Fisetin: A bioactive phytochemical with	Dharambir Kashyap a, Ajay Sharma b, Katrin Sak	Review
419	Flavonoid display ability to target	Shilpi Singh a b, Waseem Raza a c, Shahnaaz Parv	Review
420	Flavonoid-based nanomedicines to target	Wamidh H. Talib a, Alaa Abuawad b, Samar Thiab	review
421	Flavonoids and saponins: What have we got	Xuanbin Wang a, Yan Ma b, Qike Xu c, Alexander	Review
422	Flavonoids green tea against oxidant stress	Smarajit Maiti a, Aarifa Nazmeen a c, Mandita Me	Review
423	Flavonoids nanoparticles in cancer:	Haroon Khan a i, Hammad Ullah a i, Miquel	review
424	Flavonoids nanostructures promising	Sepideh Hassani a b 1, Hossein Maghsoudi a b 1,	review
425	Flavonoids targeting NRF2 in	Haroon Khan a, Ross Tundis b, Hammad Ullah a,	Review
426	Flavonoids: As omnipotent candidates for	Pallavi Chand a, Hitesh Kumar a, Rupshree Jain b,	Review
427	Flavonoids-induced redox cycling of copper	Hussain Arif a, Asmir Sobail a, Mohd Farhan a, A	Research articles
428	Flavonolignans: One Step Further in the	Diana S Antal 1, Florina Ardelean 1, Stefana	Review
429	Flexion of Nrf2 by tea phytochemicals: A	Suchisnigdha Datta a, Sukanya Ghosh a, Anupam	Review
430	Focus on Multi-targeted Role of Curcumin: a	Madhuri Grover 1, Tapan Behl 2, Monika	Review
431	Food and omics: unraveling the role of food	P Reza 1, CA Fante 1, A Cepeda 1, EG Silva	Review

432	Free Radicals as a Double-Edged Sword: The	Nehal Gupta 1, Kshitij Verma 2, Sarath	Review
433	French and Mediterranean-style diets:	Thulile Ndlovu, Francois van	Review
434	From tea to treatment; epigallocatechin	Amanda L. Tauber, Stephanie	Review
435	From traditional medicine to modern	Shadi Vezzaghamedani a, Seyede	Review
436	Fucosanthin Is a Potential Therapeutic Agent	Tsz-Ying Lou 1, Hiu-Yee Kwan	Review
437	Functional Foods in the Prevention of	Sabeerabi Bonala 1, Manoj Kumar	Review
438	Functionalization of curcumin nanomedicines:	Jinku Zhang 1, Jirui Sun 2, Chong Li 3, Haishi	Review
439	Fuzheng Jiedu Xiaojin formulation inhibits	Xue Yang 1, Ying Feng 1, Yao Liu 1, Xieqiong	Randomized Controlled
440	Garlic constituents for cancer prevention and	Arijit Mondal 1, Sabyasachi	Review
441	Gefitinib and curcumin-loaded nanoparticles	Kuang-Chi Lai a b, Fu-Shin Chueh c, Yung-	research article
442	Ginger on Human Health: A Comprehensive	Nguyen Hoang Anh 1, Sun Jo Kim 1, Nguyen	Systematic review
443	Ginseng and heme oxygenase-1: The link	Giuseppe Carota a, Marco Raffaele a, Valeria	review
444	Ginseng phytochemicals as therapeutics in	Fatima Majeed 1, Fozia Zahur Malik 1, Zaheer	Review
445	Ginseng: A dietary supplement as immune-	Muhammad Rizaz a, Najim	Review
446	Ginseng: A Qualitative Review of Benefits for	Mellar P Davis 1, Bertrand Behm	Review
447	Glycyrrhizic acid facilitates anti-tumor	Subir Kumar Jain, Sweta Ghosh, Subrata	research article
448	Grape (Vitis vinifera L.) phytochemicals and	Usman Majeed a, Afshan Shafi b, Hamid Majeed	Research articles
449	Grapefruit and its biomedical, anti-genotoxic	José Melesio Cristóbal-Luna a b, Isela Álvarez-	Review
450	Graphene oxide and reduced graphene oxide:	Forough Alemi a b 1, Reza Zarezaadeh a 1, Aydin	review
451	Green seaweed <i>Caulerpa racemosa</i> - Chemical	Grace Sangar a, Djuhria Wonggo a, Nurmelita Ta	
452	Green tea (<i>Camellia sinensis</i>) for the	Tommaso Filippini 1, Marcella	Systematic review
453	Green tea extracts for the prevention of	Cheol Min Shin a, Dong Ho Lee a, A	Research articles
454	GRP78 and next generation cancer hallmarks:	Shenbaqam Madhavan a, Sanjeetha Naqarajan	Research articles
455	HDACs (class I), cancer stem cell, and	Sahar Bayat a b, Mshמוד Shekari	review
456	HDACs and TKIs combinations and their	Cindy Schelker a c d, Patrycja Nowak-Sliwinska b	review
457	Health benefits of fucosanthin in the	Minkyung Bae 1, Mi-Bo Kim 1, Youn-Ki Park 1, Ji	Review
458	Health benefits of phytochemicals from	Anna Paula Azevedo	Review
459	Health benefits of proanthocyanidins linking	Xiaoying Zhang, Xunyu Song, Xiaosong Hu, Fang	review
460	Health promoting activities and	Zhilianq Li a b, Changchun Feng a, Hongjin Dong	Review
461	Heated fennel therapy promotes the recovery	Baiyang Chen 1, Yukun He 1, Yusha	Randomized Controlled
462	Hepatocellular carcinoma and miRNAs: An in	Luiz Gustavo de Almeida Chuffa a, Milena	Research article
463	Herbal management of hepatocellular	Nabil M. Abdel-Hamid a, Shimas A. Abass a,	review
464	Herbal Medicine for Xerostomia in Cancer	Bonqki Park 1, Hyeonseok Noh 2, Dong-Jun	Systematic review
465	Herbal Medicines Attenuate PD-L1 Expression	Yu-Chen S H Yang 1, Zi-Lin Li 2 3, Ya-Junq	Review
466	Herbals and Plants in the Treatment of	John K Triantafyllidis 12, Eleni	Systematic review
467	Horizons of nanotechnology applications in	Balraj Rajitha a 1, Rama	review
468	Human Gut Microbiota and Gastrointestinal	Changting Meng 1 2 a, Chunmei Bai 2 b, Thomas	review (mushroom)
469	Human Papillomavirus: Challenges and	Patricia Piña-Sánchez	review X
470	Human Papillomavirus-related Cancers and	Alfredo Cruz-Gregorio a, Ana Karina Aranda-	review
471	Human Serum Albumin as Multifunctional	Farrukh Zeeshan a, Thiqarsjan Madheswaran a, J	review
472	Human Toll-Like Receptor 4 (hTLR4):	Vinita Mishra, Chandramani Pathak	review
473	Hybrid ultrasound-activated nanoparticles	Arash Ramedani a, Omid Sabzevari b c,	research article
474	Identification of key genes in colorectal	Mshdie Mortezapour a, Leili Tapak b, Fatemeh	research article
475	Identifying the regulation mechanism of	Nilubon Kurubanjerjit	research article
476	lmeria badia culinary-medicinal mushroom	Botena Muszynska, Katarzyna Kala, Jan Lazar,	review (mushroom)
477	Immunometabolism modulation, a new trick of	Wen Tan a 1, Tingrui Pan b, Shengpeng Wang c, P	review X
478	Immunomodulation of Chinese Herbal	Hao Liu a 1, Zi-Ying Wang b 1, Yu-Cong Zhou c,	systematic review
479	Immunomodulatory activity of Humulus	Emanuela Salvati a b 1, Elena Ciaqlis d 1,	research article
480	Immunomodulatory effect of mushrooms and	Manash	review
481	Impact of Curcumin Supplementation on	Samanah Mirzaei Dshka 1, Maryam	Systematic Review
482	Impact of dietary fat composition and	Joanna Wirkus 1, Aya S. Ead 1, Gerardo	review
483	Implementing Curcumin in Translational	Koraljka Gall Troščelj 1, Ivana Samarlija 1, Marko	Review
484	Implications of cancer stem cells in diabetes	Anirban Goutam Mukherjee a, Uddesh Ramesh	review
485	In vitro antitumor potential of astaxanthin	Karuppusamy Shanmugaspriya a, Hyejin Kim b, Hyu	
486	Induction of apoptosis and cell cycle arrest	Muqtadir Baig Mirza a, Ayman I. Elkady a b, Atef	
487	Influence of the Gut Microbiome, Diet, and	Minqiang Song 1 2 3, Andrew	Review
488	Inhibiting STAT3 signaling pathway by natural	Jing Yang a b 1, Lingling Wang b c 1, Xiaoping G	Research articles
489	Inhibition of aqueous extracts of Solanum	Wu-Ching Uen a b, Bao-Hong Lee c, Yeu-	
490	Inhibitory effect of chrysin on estrogen	Farinaz Hossaini Balam a, Zeinab	Review
491	Inhibitory Potential of Dietary Nutraceuticals	Arunaksharan Narayanasankutty	Review
492	Inhibitory Role of Berberine, an Isoquinoline	Paromita Sarbadhikary 1, Blissan P	Review
493	Insight into the molecular evidence supporting	Yshya Baktiar Laskar, Pranab Behari Mazumder	Review
494	Insights on the synthesis of asymmetric	Poh Yen Khor 1, Mohd Fadhilil Fasih Mohd	Review
495	Integrating ayurvedic medicine into cancer	Julia T. Arnold	review
496	Integrative Approaches to Chemotherapy-	Noah Samuels 12, Eran Ben-Arye	Review
497	Intense Uptake of Liposomal Curcumin by	Gordon T Bolger 1, Albert Licollari 2, Richard	Comparative Study
498	Interaction between phytotherapy and oral	Anne-Laure Chiret 12, Marie Boiteux-	Review
499	Interplay between epigenetic abnormalities	Ammad Ahmad Farooqi a 2, Enrique Fuentes-	review
500	Investigating into anti-cancer potential of	Wang Jia Qi b 1, Wang	Review
501	Iriqenin treatment alleviates doxorubicin	Langtao Guo a 1, Xueping Zheng b 1, Enwei Wang	research article
502	Is Curcumin the Answer to Future	Wei-Yang Kong 1, Siew Ching Ngai 1, Bey-Hing	Review
503	It's all about plant derived natural	Sumel Ashique a, Obsaid Afzal b, Afzal Hussain c,	Review

504	Kaempferol, Myricetin and Fisetin in Prostate	Felice Crocetto 1, Erika di Zazzo 2 3, Carlo	Systematic Review
505	Kaempferol: A potential agent in the	Hamid Reza Nejabat 1, Leila Roshanqar 1	Review
506	Kava as a Clinical Nutrient: Promises and	Tengfei Bian 1, Pedro Corral 1, Yuzhi	Review
507	Laser empowered 'chemo-free' phytotherapy:	Neha Maheshwari, Mukesh C. Sharma	Review
508	Latest in Vitro and in Vivo Assay, Clinical	Kevin Doello 1 2, Raúl Ortíz 2 3, Pablo J	Review
509	Lead bioactive compounds of Aloe vera	Rsnabir Mjajmder, Chandan Kanta Das,	review
510	Leukemia Chemoprevention and Therapeutic	Oqochukwu Izevbuna	Review
511	Lichens as a repository of bioactive	Tanvir Ul Hassan Dar a 1, Sajad	REVIEW
512	Limonene: Aroma of innovation in health and	A.J. Vieira, F.P. Beserra, M.C. Souza, B.M. Totti,	REVIEW
513	Live or let die: Neuroprotective and anti-	Xiao-Yuan Mao a b 1, Ming-Zhu Jin c 1, Jin-Fei	review
514	Long-term Survival, Tolerability, and Safety of	Younghae Jeon 1, Sun Jin Sym 2, Bong Kyu	Observational Study
515	Manuka honey in combination with 5-	Daniela Cianciosi a 1, Tamara Y. Forbes-	Research article
516	MAPK signalling pathway in cancers: Olive	Ilaria Peluso a, Nandendra Sastry Yarla b,	review
517	Marine-Derived Secondary Metabolites as	Mariarosaria Conte 1, Elisabetta	Review
518	Marsdenia tenacissima injection induces the	AKT/GSK3 β /STAT3 signaling axis Author links	research article
519	Mechanism of Anti-Cancer Activity of	Nurul Azwa Abd Wahab 1, Nordin H	Review
520	Mechanism of Apoptosis Induced by	Nor Isnida Ismail 1 2, Ikhshan Othman 3, Faridah	Review
521	Mechanisms of apoptosis modulation by	Keywan Mortazaei 1, Ensieh Salehi 2, Hanifeh	Review
522	Mechanistic Insights and Docking Studies of	Pooja Sharma 1 2, Dinesh Kumar 3, Richa	Review
523	Mechanistic Understanding of Curcumin's	Wan Nur Saitya Wan Mohd Tajuddin 1, Nordin H	Review
524	Mechanistic understanding of β -cryptoxanthin	Ji Ye Lim, Xiang-Dong Wang	Review
525	Mediation of synergistic chemotherapy and	Haitao Zhang 1, Yangchun Zhou 1, Chenghui Xu,	review
526	Medicinal Plants for Glioblastoma Treatment	Shreeja Datta 1, Ritika Luthra 1, Navneeta	Review
527	Medicinal Plants in Cancer Treatment:	Rina Das 1, Dinesh Kumar Mehta 1, Meenakshi	Review
528	Medicinal Plants in the Prevention and	Paola Aiello 1 2, Maedeh Sharqhi 3, Shabnam	Review
529	Medicinal Plants Towards Modeling Skin	Mohammad El-Harakeh 1, Sara Al-	Review
530	Medicinal plants with anti-colorectal cancer	John M. Macheria 1, Ruth	systematic review
531	Mediterranean diet, Dietary Approaches to	Alessandro Leone 1, Miquel À Martínez-	case-control study?
532	Metabolite profiling and Ameliorative effect	Entesar Hanan a, Nazeer Hasan b, Sultan Zahirudd	Review
533	Metal-organic frameworks for multimodal	Zhan Zhang a b 1, Wei Sang a b 1, Lizi Xie a b,	review article
534	Metastasis-associated protein 1-mediated	Anait S Levenson	review
535	Methanol extract of Sedum oryzifolium and	Ji-Ae Shin a 1, Dong-	Research article
536	Microalgal carotenoids and phyosterols	Manon Le Goff 1, Eric Le Ferrec 2, Claire	Review
537	Microparticles vs. Macroparticles as	Joanna Węzgowiec 1, Marta Tsiropiotis-	Comparative Study
538	MicroRNA targeting by quercetin in cancer	Doo	Review
539	MicroRNA: A novel target of curcumin in	Hamed Mirzaei 1, Aria	Review
540	Milk thistle (Silybum marianum (L.) Gaertn.):	Alisa Abdelmoniem Bedeir Eita a b	Review
541	Mistletoe in oncological treatment: a	M Freuding 1, C Keinkil 1, S Kutzschan 1, O	Systematic review
542	Mitochondrial functions and rare diseases	L. Dard a b d, W. Blanchard a b d, C. Hubert a b,	review
543	Modelling human prostate cancer: Rat models	Elisabete Nascimento-Gonçalves a, Ana I.	review
544	Modification of miRNA Expression through	Fayyaz Ahmed 1, Bushra Ijaz 2, Zarnab	Review
545	Modified Curcumins as Potential Drug	Abigail L Flint 1, David W Hansen 1, LaVauria D	Review
546	Modulation of Biological Activities in	Teresa Trotta 1, Maria A Panaro 2, Elona	Review
547	Modulation of biomarkers associated with	Heloisa	systematic review
548	Modulation of long non-coding RNAs by	Reza Asemi a, Neza Rajabpoor	Review
549	Modulation of Notch Signaling Pathway by	Violet A Kiesel 1, Silvia D Stan 2	Review
550	Modulation of the Canonical Wnt Signaling	Hernan Villota 1, Sarah Röthlisberger 1, Johanna	review
551	Modulatory effects of curcumin on heat shock	Fatemeh Forouzanfar 1 2, George	Review
552	Modulatory properties of curcumin in cancer:	Sajjad Chamani 1 2, Maryam Moossavi 3, Ali	Review
553	Molar mass effect in food and health	Katsuyoshi Nishinari a b, Yapeng Fang	review
554	Molecular approaches for targeted drug	Balsik Das Kurmi a, Preeti Patel a, Rishi Paliwal b,	review
555	Molecular chemotherapeutic potential of	Rajapaksha Gedara Prasad Tharanqa	review
556	Molecular Mechanism of Curcumin and Its	Qun Huang 1, Ya Zhang 2, Yanlin	Review
557	Molecular mechanisms associated with the	Edozie S. Okpara a, Isaac A. Adedara b, Xiaohua	review
558	Molecular mechanisms linking environmental	Ricardo Laqoa a b, Dorinda Marques-da-	Review
559	Molecular mechanisms of action of	Vaishali Aqarwal a, Hardeep	Review
560	Molecular mechanisms of curcumin and its	Chelliah Selvam 1, Sakthivel Lakshmana	Review
561	Molecular mechanisms underlying	Hardeep	Review
562	Molecular mechanisms underlying curcumin-	Abolfaal Akbari a, Meqhdad Sedaghat b, Javad	review
563	Molecular Mechanisms Underlying Curcumin-	Mareena Wojcik 1, Michal Krawczyk 1, Pawel	Review
564	Molecular Pathways Involved in the Anti-	Maria Rosa Felice 1, Alessandro	Review
565	Molecular targets for the management of	Sabira Sultana 1, Naveed Munir 2, Zahed	Review
566	Molecular Targets of Curcumin and Its	Msliteh Mohamadian 1, Afsane	Review
567	Molecular targets of curcumin in breast	Xinqiang Song 1, Mu Zhang 2, Erqin Dai 2, Yuan	Review
568	Molecular Targets of Epigallocatechin-	Aide Neqri 1, Valeria Naponelli 2 3, Federica	Review
569	Molecular targets of β -elemene, a herbal	Bingtao Zhai b, Nana Zhang a c d, Xueming Han	review
570	Molecular nutritional immunology and cancer	Rükşan Çehreli	Review
571	Morin hydrate: A comprehensive review on	Shahid Ali Rajput, Xiu-qi Wang, Hui-Chao Ya	review
572	Morin: A Comprehensive Review on Its	Venkata Krishna Rao Balaqa 1, Aditi Pradhan 1,	review
573	Multicenter randomized phase II study	Judith Passildaz-Jahanmohan 1 2 3 4, Jean-	Clinical Trial, Phase II
574	Multifunctional curcumin-loaded mesoporous	Nihal S. Elbially a b, Samia	Research articles
575	Multiple health benefits of curcumin and its	Muddasar Shah 1 2, Waheed Murad 1, Sidra	Review

576	Multiple strategies with the synergistic	Chenmala Karthika 1, Balsaji Hari 2, Md Habibur	Review
577	Nanocarriers for targeted drug delivery	Afzal Shah a, Saima Aftab a, Jan Nizar b,	review
578	Nanocurcumin: A Double-Edged Sword for	Kholood Abid Janjua 1, Adeeb	Review
579	Nanodelivery system based on zein-alginate	Gio Ferson M. Bautista, Mark Louis	
580	Nanoencapsulated dietary polyphenols for	Shams Tabreez 1,2, Nasimudeen R Jabir 3, Yaqar	Review
581	Nanoformulations of Nutraceuticals for	Aroosa Faizal Illahi 1, Faqir Muhammad 1, Bushra	Review
582	Nanoformulations-based advancement in the	Yasmeen a, Mohammad Kashif Iqbal a, Mohd	review
583	Nanophytomedicine Based Novel Therapeutic	Sachin Kumar 1, Faizana Fayaz 2, Faheem Hyder	Review
584	Nanoscale Formulations: Incorporating	Quhui Wu 1, Huiping Ou 1, Yan Shang 1, Xi	Review
585	Nanosilver reinforced <i>Parmelia sulcata</i> extract	Arumugam Dhanesh Gandhi a, Prasanna	
586	Nanosized zincferone-triggered anti-	Mei-Lang Kung a, Shih-Tsunq Huang b c d, Kuo-	
587	Nanostructured system based on	Jéssica Pauline Nunes Marinho a, Natalia	research article
588	Nanotechnological breakthroughs in the	Ana Cláudia Santos a b, Dora Rodrigues a,	review
589	Naringin and naringenin as anticancer agents	Zahra Memariani a, Syed Qamar Abbas b, Syed	review
590	Natural agents in the management of oral	Ravleen Nagi a, Deepa Jatti Patil b, N. Rakesh c,	systematic review
591	Natural alkaloid and polyphenol compounds	Can Cheng a b c 1, Zhenzhen Li a b c 1, Xu Zhao a	
592	Natural and synthetic compounds in Ovarian	Giovanni Tossetta a b, Daniela Marziani a	review
593	Natural compounds as potential adjuvants to	Shian-Ren Lin 1, Chia-Hsiang Chang 1, Che-Fang	Review
594	Natural dimers of coumarin, chalcones, and	José C.J.M.D.S. Menezes a 1, Marc F. Diederich	review
595	Natural Inhibitors of P-glycoprotein in Acute	Manuela Labbozzetta 1, Paola Poma 1, Monica	Review
596	Natural Polyphenols for Treatment of	Yiwen Zhang 1, Kunjian Liu 1, Chenqiu Yan 2, Yu	review
597	Natural Product-Based Hybrids as Potential	Nicola Micale 1, Maria Sofia Molonia 1, Andrea	Review
598	Natural product-based nanoformulations for	Dharambir Kashyap 1, Hardeep Singh	Review
599	Natural Products and Acute Myeloid	Dongwon Hwang 1, Minsun Kim 2, Hyejin	Review
600	Natural products as chemo-radiation therapy	Sabah Nizar a, Tariq Mazooodi b, Kirti S. Prabhu c	review
601	Natural Products for Pancreatic Cancer	Ahyeon Kim 1, Jiwon Ha 1, Jeonqun	Review
602	Natural products in pursuing novel therapies	Haiyan Li 1, Ting Guan 1, Shi Qin 1, Qihao Xu, Lina	Review
603	Natural products in the reprogramming of	Rasha Irshad, Mohammad Husain	Review
604	Natural products modulating interleukins and	Gopalsamy Rajiv Gandhi a 1, Poovathumkal	
605	Natural products targeting inflammation-	Firazan Nainu a, Andri Frediansyah b, Sukanto	Review
606	Natural products targeting the PI3K-Akt-	Devesh Tewari a, Pooja Patni b, Anusha Bishayee	review
607	Natural products with anti-aging potential:	Cristina-Sorina Cistari a, Atanas G. Atanasov b	review
608	Natural Products, the Continuous Source of	Andy W K Yeung 1, Andrei Mocan 2, Nikolay T	Review
609	Natural Radiosensitizers in Radiotherapy:	Dominika Komorowska 1, Tomasz	Review
610	Natural scaffolds in anticancer therapy and	Aloran Mazumder a, Claudia Cerella b, Marc Die	review
611	Natural STAT3 inhibitors: A mini perspective	Zhuo Wang 1, Chunqai Hui 2, Yusheng Xie 3	Review
612	Naturally occurring and synthetic constitutive-	Doreen M. Floss, Jürgen Scheller	review
613	Naturally occurring compounds in	Sanja Mijatovic a, Alessia Bramanti b c, Ferdinan	review
614	Naturally-Occurring Bioactives in Oral Cancer:	Monica Butnariu 1, Cristina Guispe 2, Javad	Review
615	Nature-derived compounds modulating	Gianluca Sferrazza b †, Marco Corti a †, Gloria	review
616	Neohesperidin prevents colorectal	Yanling Gong a 1, Rong Dong a b 1, Xiaomeng	research article (most
617	Neurobiological Promises of the Bitter	Rajib Hossain 1, Cristina Guispe 2, Jesús Herrera-	
618	Neurotoxicity of antineoplastic drugs:	Claudia Pellacani a, Georgios Eleftheriou b	review
619	New insights in intestinal oxidative stress	Yajie Wang, Yue Chen, Xiaoyu Zhang, Yanqianq	Review
620	New insights into designing hybrid	Fatemeh Mottaqhitabala*, Mehdi Farokhib ,	
621	New insights into the medicinal importance,	Kanika Patel a, Vikas Kumar b, Mahfoozur	review
622	New insights into the roles of peroxiredoxins	Yan Liu a, Pu Wang b, Weina Hu c, Da Chen b	review
623	New Insights Toward Nanostructured Drug	Keyvan Khazai 1, Nazrin Mohajeri 2, Esat	Review
624	New substances of <i>Equisetum hyemale</i> L.	Lucas Nicolau de Queiroz a, Anna Carolina	Research article
625	New tricks of old drugs: Repurposing non-	Mei Zhang a b, Xianfeng Chen b, Norbert Radac	review
626	NF- κ B inhibitors gifted by nature: The	Chengcheng Guan a 1, Xintong Zhou b 1, Huayao	Review
627	<i>Niqella sativa</i> L. for prevention of acute	Mohammadreza Rafati 1, Arash Ghaseini 2, Majid	Randomized Controlled
628	Nigerian antimalarial plants and their	Kayode Ezekiel Adewole	Review
629	NMR-based phytochemical analysis of <i>Vitis</i>	Luciana Tartaglionne a, Angelita Gambuti b, Paola	research article(most
630	Non-melanoma skin cancer: physio-	Eliana B. Souto a b, Raquel da	review
631	Novel bioactive properties of low-polarity	B. Marciniak a, R. Kontek a, J. Zuchowski b, A. St	
632	Novel epigenetic therapeutic strategies and	Quratulain Babar a, Ayesha Saeed a, Tanveer A.	review
633	Novel polysaccharide and polysaccharide-	Marta Olech a, Justyna Cybulska b, Natalia Nowa	
634	Nrf2 Regulation by Curcumin: Molecular	Sayed Hossein Shahcheraghi 1, Fateme	Review
635	Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibition as	Khalid Saad Alharbi a, Obaid Afzal b, Waleed	Review
636	Nutraceutical polyphenols: New analytical	Simona Piccolella, Giuseppina Crescente, Lorenz	Review
637	Nutraceutical treatment and prevention of	Arriqo F G Cicero 1, Olta Allkanjari, Gian Maria	Review
638	Nutraceuticals and Phytotherapy in Men's	Mark A Moyad	Review
639	Nutraceuticals and their role in tumor	Antonio Rampino, Tiziana Annesse, Anna Marqari,	Review
640	Nutrient composition, functional activity and	Guixing Ren a c d 1, Cong Teng b c 1, Xin Fan c, S	Review
641	Nutrigenomics: an underestimated	Margherita Dall'Asta 1#, Mario Barbato 1#, Ga	Review
642	Nutrition and melanoma prevention	Madeline	Research articles
643	Nutrition and Microbiome Interactions in	Phillip J. Daschner MSc 1, Sharon Ross PhD 2,	review
644	Nutrition and nonmelanoma skin cancers	Victoria Stoj BS a, Neda Shahriari MD b, Kimberl	Review
645	Nutritional impact of active hexose-correlated	Daisuke Hashimoto 1, Sohei Sato 2, Tomohisa	Comparative study
646	Nutritional implications of ginseng: chemistry,	Ryoiti Kiyama	Review
647	Nutritional values, beneficial effects, and food	Hanq Li a 1, Yu Xia a 1, Hong-	Review

648	Obesity and cancer risk: Emerging biological	Konstantinos I. Avgerinos a 1, Nikolaos Spyrou a	review ?
649	Octahydrocurcumin, a final hydrogenated	Zhenbiao Zhang 1, Dandan Luo, Jianhui	Comparative Study
650	Olive oil and prevention of chronic diseases:	F. Vizioli a b, M. Franco c d, E. Toledo e f, J. Luc	Review
651	Omega-3 fatty acids, membrane remodeling	Natividad R. Fuentes a b, Eunjo Kim a c, Yanq-	review ?
652	On a Beam of Light: Photoprotective	Elena Catanzaro 1, Anupam Bishayee 2, Carmela	Review
653	Onco-Preventive and Chemo-Protective	Linda Nezhadova 1,2, Tony McGhie 3, Mark	review
654	Oncopreventive and oncotherapeutic	Rifika Jain 1, Mohamed Ali Hussein 1, Shannon	review
655	Open dialogue about complementary and	Mette Stie a b, Lars	Systematic review
656	Opportunities and challenges for co-delivery	Quan Gao a b 1, Jiao Feng a b 1, Wenchen Liu a	Review
657	Optimization of growing conditions for	Ricardo Iván González-Yeqa a, José	
658	Oral administration of nanomicelle curcumin in	Zahra Delavarian 1, Ateesa Pakfetrat 1, Ala	Randomized Controlled
659	Orchestration of miRNA patterns by	Lei Wan a b, Jennifer M. Thomas-Ahner a, Dennis	
660	Organically derived exosomes as carriers of	Akhil Srivastava a c 1, Shipra Rathore a d,	review
661	Osteopontin and breast cancer metastasis:	Kitboklang Khongsti a, Bidyadhar Das	Review
662	Overall survival of stage IV non-small cell lung	Friedemann Schad 1,2, Anja Thronicke 1, Meagan L	Observational study
663	Overview of Cellular Mechanisms and	Yanq Cao 1,2, Wanli Smith 3, Lianq Yan 1, Lingbo	Review
664	Overview of phytosomes in treating cancer:	Sachin S. Gaikwad a b, Yooqita	Review
665	Overview of polyphenols and polyphenol-rich	Milosa Caban, Katarzyna Owczarek, Katarzyna	review
666	Overview of Silibinin anti-tumor effects	Mahdi Mashhadi Akbar Boojar a b, Masoud	review
667	Oxidative stress: therapeutic approaches for	Gabriela Ávila Fernandez Silva II, Rafaella	review
668	Path of Silibinin from diet to medicine: A	Hardeep	Review
669	Pectins as a universal medicine	Oksana Zaitseva, Andrey Khudiyakov, Marta	review
670	PEGylated lipid bilayer coated mesoporous	Jiafeng Gao 1, Kai Fan 1, Yipeng Jin 1, Linna Zhao,	research article (most
671	Performance of unique magnetic nanoparticles	Mansour, Binandeh	review
672	Perspectives for synthetic curcumin in	Adeoluwa Adeluola 1, Abu Hasanat Md	Review
673	Perspectives on natural compounds in	Abedul Haque a, Daniel Brasseur b, Arm R. Amin	Review
674	Pharmaceutical Topical Delivery of Poorly	Gayathri Heenatiqals Palliyaqe 1, Somnath	Review
675	Pharmacological insights into antioxidants	Sivaprasasam Gothai a, Katykyini Muniandy a,	review
676	Pharmacological properties and mechanism	Abdelhakim Bouaysha a, Omar Belmehdi b, Abde	Review
677	Pharmacological properties and underlying	Yaw-Syan Fu 1, Ting-Hsu Chen 2, Lebin	Review
678	Pharmacological Review on Asiatic Acid and	Junwei Ly 1**, Alok Sharma 1**, Ting Zhang 1, Yu	review
679	Pharmacotherapeutic potential of	Varinder Kaur a, Manish Kumar b, Ajay Kumar a, K	Review
680	Phenolic Acid Subclasses, Individual	Andreas Romanos-Nanclares MSc,	Research articles
681	Phenolic and glycidic profiling of	Bruno G. Oliveira a, Elisangela	Research articles
682	Phenolic compounds of blueberries	Daniela A. Maya-Cano, Sandra Arango-	Review
683	Phenolic content, antioxidant, cytotoxic and	Jane	
684	Phenolic molecules constructed nanomedicine	Ququanq Li a, Ziliang Dong a, Meiwun Chen b, Li	Review
685	Phlorotannins: From isolation and structural	Fernanda Erpel a, Raquel Mateos b, Jara Pérez-	review
686	Photophysical properties and therapeutic use	Leticia Christina Pires Gonçalves	review
687	pH-responsive and targeted delivery of	Mousumi Kundu a, Pritam Sadhukhan a, Nowel Gh	research article
688	Phytochemical based nanomedicine: a panacea	Priyanka Mohapatra a b, Priya Singh a b, Deepika	review
689	Phytochemical based sestrin2	Abdullshi Alusa a, Uqwu Chukwuebuka Victor	review
690	Phytochemical characteristics and potential	Rafal Becker, Anna Szakiel	Review
691	Phytochemical contents, antioxidant activity,	Yaneenart Suwanwong a, Somchai Boonpanrak	
692	Phytochemical portfolio and anticancer	Suman	Review
693	Phytochemicals-loaded liposomes for	Vivek P Chavda 1, Disha Vihol 2, Bhavya	Review
694	Phytochemicals based chemopreventive and	Vipendra Kumar Singh 1,2, Deepika	review
695	Phytochemicals in cancer cell	Elina Khatoun a b, Kishore Banik a b, Choudhary	review
696	Phytochemicals in Gynecological Cancer	Marta Wozniak 1, Rafał Krajewski 2, Sebastian	review
697	Phytochemicals in Prostate Cancer: From	Bahare Salehi 1, Patrick Valere Tsouh	Review
698	Phytochemicals intended for anticancer	The Hong Phong Nguyen a, V.	Review
699	Phytochemicals Targeting Colorectal Cancer	Santoshi Muppala 1	Review
700	Phytochemicals targeting lncRNAs: A novel	Hang Zhao a 1, Lin Wang b, Lijuan Zhang c 2, Hong	review
701	Phytochemicals targeting NF- κ B signaling:	Akansha Chauhan a, Azim	Review
702	Phytochemicals used as inhibitors in the	Mshina Pundir, Ajay Sharma, Jagdeep Kumar	review
703	Phytonanomedicine: a novel avenue to treat	Priyanka Mohapatra 1, Priya Singh 1, Sanjeeb	Review
704	Phyto-polyphenols as potential inhibitors of	Dimitar Avtanski 1,2, Leonid Poretsky	Review
705	Phytosome complex of curcumin as	Davide Pastorelli 1, Aline S C Fabricio 2, Petros	Clinical Trial, Phase II
706	Phytotherapeutics in cancer invasion and	Bahare Salehi 1, Paolo Zucca 2, Mehdi Sharifi-	Review
707	Phytotherapeutic use of the <i>Crocus sativus</i> L.	Sheila Leone 1, Lucia Recinella 1, Annalisa	Systematic review
708	Phytotherapy in Integrative Oncology-An	Phytotherapy in Integrative Oncology-An Update	Review
709	Phytotherapy known and applied by head-	Maria-Louisa Ritzschel 1, Jutta Hübner 1, Rebecca	Observational study
710	Picestannol: A natural stilbene for the	Kishore Banik a 1, Abhishek	Review
711	Picrosides" from <i>Picrorhiza kurroa</i> as	Deepika Soni, Abhinav Grover	review
712	Piperlongumine, a potent anticancer	Surya Kant Tripathi, Bijesh Kumar Biswal	Review
713	Pivotal role of PD-1/MD-1 immune	Dae Young Lee a, Eunji Im b, Dahye Yoon a,	review
714	Plant derived anticancer agents: A green	Shakeel Ijaz 1, Naveed Akhtar 2, Muhammad	Review
715	Plant foods for the prevention and	Jun Tao a 1, Ya Li a 1, Sha Li b, Hua-Bin Li a c	review
716	Plant natural products with anti-thyroid	Javad Sharifi-	Review
717	Plant-derived bioactive compounds in colon	Akanksha Esmeets a 1, Subhamay Adhikary a 1, V.	Review
718	Plant-derived drugs and their application in	Romana Blaskovc, Jan Hošek	Review
719	Plants derived therapeutic strategies	Pardeep Prasher a 1, Mousmee Sharma b 1, Meenu	review

720	Plants of the genus <i>Spinacia</i> : From bioactive	Bahare Salehi a, Tuqba	Review
721	Plants Used for the Traditional Management	Idowu Jonas Saqbo 1, Wilfred Otaq-Mbenq	Review
722	Plasma anthocyanins and their metabolites	Hamez Mostafa a b 1, Inken Behrendt c 1, Tomás	randomized control
723	Pleiotropic nature of curcumin in targeting	Nandini P Shetty 1, Manoj	Review
724	Polymeric nanomicelles of curcumin: Potential	Leila Farhoudi 1, Prashant	Review
725	Polyphenol-based prebiotics and synbiotics:	WPD Wass Thilakarathna 1, Morqan	Review
726	Polyphenols as epigenetic modulators in	Maryam Adelipour a, Maryam Cheraghzadeh a,	Review
727	Polyphenols as Potent Epigenetic Agents	Peramaiyan Rajendran 1 2, Salaheldin Abdelraouf	Review
728	Polyphenols: Immunomodulatory and	Anna Maria Mileo 1, Paola Nisticò 1, Stefania	review
729	Pomegranate bioactive constituents target	Tin Lok Wong a, Kayla R. Strandberg a, Courtney	Research articles
730	Positive Role of Chinese Herbal Medicine in	Sumei Wang 1 2, Shunqin Long 1 2, Zhiyin	Review
731	Possible Mechanisms of Oxidative Stress-	Hui-Min Liu 1 2, Ming-Yan Cheng 1, Meng-Han	Review
732	Possible role of nutrition in the prevention of	Manuela Cassotta a, Danila Cianciozi b, Rachele	review x
733	Possible use of <i>Punica granatum</i>	Amrita Devi Khwairakpam 1, Devivasha	Review
734	Postmenopausal osteoporosis and breast	Aliyu Muhammad a, Sanusi	Review
735	Potential application of resveratrol in	Said Moshawih a, Rabiatul Basria S.M.N.	Review
736	Potential Mechanisms of Action of Curcumin	Man Wang 1, Shuai Jiang 2, Li Zhou 3, Fei	Review
737	Potential of Fatty Oils from Traditional	Yanfen Huang 1, Jiayi Zhu 1, Xiao Lin 1, Yanlong	Review
738	Potential of nano-phytochemicals in cervical	Neera Yadav, Shama Parveen, Monisha Banerjee	Review
739	Potential of natural products in osteosarcoma	Mohammad Tobeiha 1, Ali Rajabi 1, Arash	Review
740	Potential phytochemicals in the fight against	Javed Iqbal a, Banzeer	Review
741	Potential phytochemicals in the prevention	Banzeer	Review
742	Potential phytochemicals for developing	Javed Iqbal a, Banzeer Ahsan Abbasi a, Riffat	review
743	Potential Role of Natural Products to	Rokeys Akter 1 2, Agnieszka Najda 3, Md	Review
744	Potential roles and targeted therapy of the	Yuan Cheng, Xue-lei Ma, Yu-quan Wei, Xia-Wei	review
745	Potential therapeutic applications of the	A.M. Guilez, M.A. Fernández-	Review
746	Potential therapeutic effects of curcumin in	Nastaran Barati 1, Amir A Momtazi-	Review
747	Potential Therapeutic Targets of Curcumin,	Saleh A. Almatroodi 1, Mansoor Ali	Review
748	Potential Treatment of Breast and Lung	Alexander Chota 1, Blassan P George 1, Heidi	Review
749	Potential Treatment Options for	Aisha Kafoud 1, Zoya Salahuddin 1, Rasqhad	Review
750	Prevention and Early Detection of Pancreatic	Avram M. Cooperman MD a, Mazen	review
751	Prevention from radiation damage by natural	Nicolas Fischer 1, Eun-Jeong Seo 1, Thomas	Systematic Review
752	Prevention of breast cancer by dietary	Hao-Feng Gu 1 2, Xue-Ying Mao 1 2, Min Du 3	Review
753	Prevention of carcinogenesis and metastasis	Mohammed L Abba 1, Nitin Patil 1, Jörg Hendrik	Review
754	Prevention of NAFLD-associated HCC: Role	Noomi F. Lanq 1 2, Pompilia Radu 1, Jean-	Review
755	Preventive measures in oral cancer: An	Sharon D'souza, Veeranjaneyulu Addepalli	Review
756	Prognostic significance of natural products	Pankaj Garq a, Rachana Garq b, David Horne c, S	Review
757	Progress and promises of epigenetic drugs	Priya Mondal a b, Jagadish Natesh a b, Dhananja	review
758	Promising anti-tumor properties of	Mshin Ramezani 1, Mahdi	Review
759	Prophylactic and Therapeutic Effects of	Linyu Zhang 1, Gang Tang 1, Zhenqiang Wei 2	Meta-Analysis
760	Prospective, randomized, cross-over pilot	Tomoharu Yoshiya 1, Takahiro Mimae 1, Masaoaki	Randomized Controlled
761	Prostate Cancer Disparity, Chemoprevention,	Clement G Yedjou 1, Ariane T Mbemi 2, Felicie	Review
762	Protective effects of curcumin against	Mohammad Mohajeri 1, Amirhossein Sahebkar 2	Review
763	Protective effects of lycopene in cancer,	Ramesh Kumar Saini a b c, Kannan R.R.	review
764	PRP1, a heteropolysaccharide	Jia-Qi He a, Min-Xia Zheng a, Hua-Zhong Ying b,	research article
765	Pterostilbene: Mechanisms of its action as	Zhiqiang Mao, 1, Xiaoyan Zhang, b, c, 1, Liqun	review
766	Purified Dry Pullinia cupana (PC-18) Extract	Claudia Vaz de Melo Sette 1, Bárbara Bonaparte	Randomized Controlled
767	Putting the Brakes on Tumorigenesis with	Guoshuang Wu 1, Janet P C Wong 1, Hanq Fai	Review
768	Quality of life in cancer patients treated with	Martin Loef 1, Harald Walach	Systematic review
769	Quercetin and kaempferol increase the	Xiao Yi a 1, Xin Lei a b 1, Li Lujia c, Li Guowen c,	research article
770	Quercetin- and rutin-based nano-formulations	Maryam Ghanbari-Movahed a b, Arijit Mondal c	systematic review
771	Radiosensitizing Potential of Curcumin in	Katrin Sak 1	Review
772	Randomized, Double-blind Pilot Study of	Saleh Sandouqhdaran 1, Abolfazl	Randomized Controlled
773	Randomized, double-blind, placebo-	Afshin Saadipoor 1, Abolfazl	Clinical Trial, Phase II
774	Recent advance of herbal medicines in cancer-	Mohammad Ali a, Shahid Ud	Review
775	Recent advances in cancer chemoprevention	Yen-Chun Koh a, Chi-Tang Ho b, Min-Hsiung Pan	Review
776	Recent advances in lipid-engineered	Mayank Handa a, Sarwar Beq b e, Rahul Shukla a,	review x
777	Recent Advances in Phenolic Metabolites and	Teodora Daria Pop 1, Zorita Diaconescu	review
778	Recent advances in phytochemical-based	Mahesh P. More a, Saqar R. Pardeshi b,	review
779	Recent advances in respiratory diseases:	Fahadul Islam a 1, Maniza Muni b 1, Saikat Mitra	Review
780	Recent Advances in the Antiproliferative and	Daria-Antonia Dumitras 1, Sands Andrei	Review
781	Recent advances in α, β -unsaturated carbonyl	Mohammad Hossain a, Umashankar Das b, Jonat	review
782	Recent Advances of Curcumin Derivatives in	Yinq Yin 1, Yan Tan 1, Xueni Wei 1, Xiaoshun	Review
783	Recent advances of mitochondrial complex I	Yanq Zhou a, Jiao Zou a, Jinq Xu a, Yue Zhou a,	Review
784	Recent phytochemical and pharmacological	Daniel Augustynowicz a, Klaus	Review
785	Recent progress in natural dietary non-	Gow-Chin Yen a b, Chiung-Man Tsai c 1, Chi-	review
786	Recent trends and advances in the	Xunyu Song a, Yinghua Luo a, Lingjun Ma a, Xiao	review
787	Recent updates on <i>Crinum latifolium</i> L.	Cristian A. Gasco-Silva a, João Victor Dutra	review
788	Red ginseng (<i>Panax ginseng</i> Meyer) oil: A	Yan-Lang Truong, Woo-Sik Jeong	Review
789	Redox modulation by plant polyphenols	Maria Scuto a b 1, Maria	Review
790	Redox modulation of vitagenes via plant	Maria Scuto a b 1, Angela Trovato	review
791	Redox regulation by carotenoids: Evidence	Gian	Review

792	Regulation of deregulated cell signaling	Ammad Ahmad Farooqi	review
793	Regulation of micro-RNA, epigenetic factor	Anam Javid a, Dusa Zahra a, Fatima Rashid a, M	review
794	Regulatory roles of phytochemicals on	Shasha Zhang 1, Fanqiyi Long 2, Hong Lin 1, Xi	Review
795	Renal cell carcinoma management: A step to	Aisha Siddiqi, Madhu Rani, Preeti Bansal, M.	Review
796	RENISUS Plants and Their Potential	Diorge Jónatas Marmitt 1, Shanna	Systematic review
797	Repurposing of plant alkaloids for cancer	Thomas Efferth a, Franz Desch b	Review
798	Research advances on anticancer activities of	Haroon ur Rashid a c 1, Yiming Xu a b 1, Yaseen	review
799	Research of novel anticancer agents targeting	Thanh-Nhat Pham 1 2, Bertrand Liagre 1, Corine	review
800	Research Progress of Liujunzi Decoction in	Xipei Wu 1, Yongzhao Dai 1, Ke Nie	Review
801	Research progress of therapeutic drugs for	Ye Chen a b, Saixian Shi a b, Yan Dai a	review
802	Research progress on the protection and	Tingting Fan a b, Yanli Xie a b, Weibin Ma	Review
803	Results of a randomized controlled phase III	Nadja Ebert 1 2 3 4 5, Anna Kenschke 6, Steffen	Randomized Controlled
804	Resveratrol - A comprehensive review of	Reza Ahmadi, Mohammad Ali Ebrahimzadeh	Review
805	Resveratrol stimulates c-Fos gene	Gerald Thiel, Oliver G. Rössler	research article
806	Resveratrol, cancer and cancer stem cells: A	Vasanth K. Bhaskara a, Bharti Mittal b, Vijaya	Review
807	Retinoic acids in oral precancer: Utility and	Rahul Pandey a, Divya Mehrotra b	Review Article
808	Review of Common Alternative Herbal	Janet Y Li 1, Jeremy T Kampp	Review
809	Review on the Therapeutic Potential of	Malihe Mohammadian 1, Seyed Sajad	Review
810	Revisiting the development of small molecular	Po-Chang Shih	review
811	Role of chemopreventive phytochemicals in	Kyung-Soo Chun a 1, Pawan Kumar Raut a 1, Do-	Review
812	Role of curcumin in selected head and neck	Ludwika Piwowarczyk a, Maciej Stawny a, Krzysz	Review
813	Role of ellagic acid for the prevention and	Venkatesubramanian Aishwarya 1, Solairsja	Review
814	Role of flavonoids in plant interactions with	Muhammad Khalid a, Saeed-ur-	Review
815	Role of natural products in breast cancer	Kristina Andrijauskaitė, Michael J. Warqovich	review
816	Role of Silymarin in Cancer Treatment: Facts,	Tomas Kolta 1, Larry Flisquel 2	Review
817	Roles of the Polyphenol-Gut Microbiota	Yiyiqing Zhao, Qing Jiang	Review
818	Rosmarinic acid and its derivatives: Current	Shumaila Ijaz a 1, Javed Iqbal b, Banzeer	review
819	Safety and Efficacy Assessments to Take	Hasan Turkez a, Ozlem Ozdemir Tozlu b, Mehmet	review
820	Scientific connotation of "treating different	Xia Ding a b c 1, Yunze Liu a 1, Ruilin Wang d, Ho	review
821	Scutellaria baicalensis and Cancer Treatment:	Chien-Shan Cheng 1 2 3, Jie Chen 3 4, Hor-Yue	Review
822	Senescence-mediated anticancer effects of	Serpil Özsoy Gökbilgen a, Eds Becer b c, Hafize	Review
823	Sensing the scent of death: Modulation of	Milad Ashrafizadeh 1, Ali Zarrabi 2, Maryam	Review
824	Signaling pathways and the potential	Livia Mateus Requenqo, Roberto de Paula	Review
825	Silibinin to improve cancer therapeutic, as an	Zohreh Jahansirooz a b, Nasrin Motamed c,	review
826	Silymarin (milk thistle extract) as a therapeutic	Maryam Fallah a b, Amirhossein Davoodvandi b	Review
827	Silymarin antiproliferative and apoptotic	Tahereh Hossainabadi 1, Zahra	Review
828	Silymarin: not just another antioxidant	Fernanda Caetano Camini 1, Daniela Caldeira	Review
829	Skin photo-protection with phytochemicals:	Chanchal Garq, Hitender Sharma, Munish Garq	review
830	Small molecule inhibitors and stimulators of	Nadire Öcener a b, Thomas Efferth a	review
831	Sources, health benefits, and biological	Abdelhakim Bouayhya a, Nasreddine El Omari b,	review
832	Sphingolipids as multifaceted mediators in	Melissa R Pitman a, Martin K. Oehler b c d, Stuart	review
833	SPME and solvent-based GC-MS metabolite	Enqy Mohsen a, Ali H El-	
834	Strategy for improved therapeutic efficiency	Milan Jakubek 1, Zdenek Kejik 2, Robert	Review
835	Supercritical fluid extraction of bioactives	Aratrika Ray a, Kriti Kumari Dubey b, Sandesh	Review
836	Supplementation with Robuvit® in post-	Gianni Balcaro 1 2, Mark Duqall 3 4, Roberto	Clinical study
837	Synergistic effects of natural compounds and	Ana María Castañeda 1, Carlos	review
838	Synergistic Effects of Plant Derivatives and	Raffaele Pezzani 1 2, Bahare Salehi 3, Sara	Review
839	Systematic review and network meta-analysis	Dan Zhang 1, Jiarui Wu 1, Haojin Wang 1, Wei	Meta-Analysis
840	Targeting Autophagic Pathways by Plant	Fatemeh Forouzanfar 1, Seyed Hadi Mousavi	Review
841	Targeting Cancer Stem Cells by Dietary	Mahshid Deldar Abad Paskeh 1 2, Shafagh	Review
842	Targeting cancer stem cells by nutraceuticals	Man Chu 1, Cheng Zheng 2, Cheng Chen 1, Gendi	Review
843	Targeting Cancer using Curcumin	Joel Hardwick 1, Jack Taylor 1, Meenu	Review
844	Targeting cellular senescence in cancer by	Sajad Fakhri a, Seyed Zachariah Moradi a b,	systematic review
845	Targeting CTGF in Cancer: An Emerging	Yi-Wen Shen 1, Yu-Dong Zhou 1 2, Hong-Zhuan	review
846	Targeting epigenome with dietary nutrients in	Mohammad Imran Khan 1, Suvasmita Rath, Vaqar	Review
847	Targeting E2H2 for cancer therapy: From	Jia Zeng a b 1, Jife Zhang a b 1, Ying Sun d,	review x
848	Targeting hallmarks of cancer with a food-	James	Review
849	Targeting microRNAs by curcumin:	Fatemeh Sadoughi 1, Parisa Maleki	Review
850	Targeting multiple myeloma with natural	Fanny Pojero, Paola Poma, Virginia Spanò,	review (i)
851	Targeting ncRNAs by plant secondary	Diana Gulei a, Nikolay Mehterov b c d, Seyed	Review
852	Targeting of cancer cell death mechanisms by	Chong Yu 1, Bo Yang 1, Masoud Najafi 2	Review
853	Targeting of endoplasmic reticulum (ER)	Marim Markouli, Dimitrios Strepkos,	review
854	Targeting oncogenic transcription factors in	Martin Steinhoff a b c e f g, Majid Alam a b c, As	Review
855	Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway	Mohammad Mirza-Aghasadeh-Attari a b, Elyad	Review
856	Targeting regulatory T cells by curcumin: A	Rana Shafabakhsh 1, Mohammad Hossein	Review
857	Targeting Signaling Pathway by Curcumin in	Parnia Rahnamay Farnood 1, Romina Danesh	Review
858	Targeting STAT3 in cancer and autoimmune	Tohid Gharibi a b c d, Zohreh Babaloo a b,	review
859	Targeting STAT3 signaling pathway in cancer	Chakrabhavi Dhansanjaya Mohan a, Shobith	review
860	Targeting the tumor immune microenvironment	Laura Masuelli a 1, Monica Benvenuto b c 1,	review
861	Targeting ubiquitin-proteasome pathway by	Seyed Fazel Nabavi a, Atanaz G. Atanasov b c,	review
862	Targets and mechanisms of sulfuraphane	Parham Jabbarzadeh Kaboli a b c, Masoomeh	review
863	Tea consumption and disease correlations	Nevin Sanlier a, Bursa	Review

864	Tea polyphenols and their chemopreventive	Shi-Tong Wang 1, Wen-Qi Cui 2, Dan Pan 3, Min	review
865	Terpenes and terpenoids as main bioactive	Ayu Masiyita a, Reka Mustika Sari b c, Ayun Dwi	****
866	Terpenoids from <i>Curcuma</i> Rhizoma: Their	Yi Chen a 1, Zongqing Zhu a 1, Jiao Chen a,	review
867	The "Big Five" Phytochemicals Targeting	Cord Naujokat 1, Dwight L McKee 2	Review
868	The alterations of microbiota and	Yin Yixia a b 1, Jirapras Sripetchwandee a b c 1, Ni	Review
869	The anticancer effects and mechanisms of	Zhengchao Wang 1,2, Hongmei Li 3, Minghao	Review
870	The anticancer effects of curcumin via	Ahmad Tamaddon 1, Elshe	Review
871	The Anticancer Effects of Garlic Extracts on	Won Tae Kim 1,2, Sung-Pil Seo 2, Young Joon	Comparative study
872	The Application of Nanotechnology in the	Qiushuang Li 1, Yang Xiong 2, Conghua	Review
873	The Cancer Chemopreventive and Therapeutic	Ching-Shu Lai 1, Chi-Tang Ho 2, Min-Hsiung	Review
874	The chemistry and pharmacology of <i>Liquaria</i>	Shi-Jun Liu 1, Zhi-Shu Tang 2, Zhi-Xin	Review
875	The combination of curcumin and 5-	Yumenq Wei 1, Panjing Yang 2, Shousong	Review
876	The contribution of mango fruit (<i>Mangifera</i>	Elhadi M. Yahia a, José de Jesús Ornelas-	Review
877	The effect of antioxidants in Ehrlich Ascites	Scher Y. Imaz 1, Adem Tokpinar 1, Ece	Review
878	The effect of Curcumin on multi-level immune	Lihua Liu a, Mi Ae Lim b, Seung-Nam Jung b,	research article
879	The effect of ginger (<i>Zingiber officinale</i>	Ravi Bhargava 1,2,3,4, Martin	Clinical Trial
880	The effect of TJ-28 (Eppikajutsuto) on the	Kazuteru Watanabe 1, Atsushi Ishibe 2, Jun	Randomized Controlled
881	The Effect of <i>Undaria pinnatifida</i> Fucoidan on	Shreya Tocacci 1, Lesley J Oliver 1, Ray M	Clinical study
882	The effects of ginger supplementation on	Gholamreza Askari a, Mobina Aghajani b 1, Mina	meta-analysis
883	The effects of herbal medicines on cancer	Saba Safarzadeh 1, Farina	Review
884	The effects of the herbal medicine	Takeshi Nishino 1, Takahiro Yoshida 2, Masakazu	Randomized Controlled
885	The functional genomic studies of resveratrol	Lukasz Huminiński, Jarosław Horbaniczuk	Review
886	The genus <i>Asarum</i> : A review on	Hanze Liu, Changhong Wang	Review
887	The golden spice curcumin in cancer: A	Ayşe Kubra Karaboğa Arslan 1, Ebru	Review
888	The immunomodulatory potential of natural	Pan Pan 1, Yi-Wen Huang 2, Kiyoko	Review
889	The mechanism of anticancer action and	Xuani Wang 1, Yuting Yang 2, Yating An 3, Gang	Review
890	The Mediterranean Diet as source of	Annalisa Maruca a b 1, Raffaella Catalano a b 1,	review
891	The Multi-Faceted Effect of Curcumin in	Lariza Ryskalin 1, Francesca Bisqioni 2, Carla L	Review
892	The multiple roles and therapeutic potential of	Yaoliang Tang, Ying Zhou, Songqing Fan,	review
893	The potency of heterocyclic curcumin	Fiona C Rodrigues 1, Nv Anil Kumar 2, Goutam	Review
894	The Potential Anticancer Activity of	Sylvia Nakonecna 1, Aneta	Review
895	The Potential Clinical Value of Curcumin and	Zhaoying Yao 1, Thi Ha Le 2, Qianming	Review
896	The potential of herb medicines in the	Jie Ying 1, Miaomiao Zhang 1, Xiaoyan Qiu 1, Yu	Review
897	The Potential Use of Resveratrol for Cancer	Dominique Yervandier-Fasseur 1, Norbert	review
898	The potential use of l-sulforaphane for the	Nadia Mazarakis a b d, Kenneth Snibson d, Paul	review
899	The preventive and therapeutic effects of	Roberto de Paula do Nascimento a b, Ana Paula	review
900	The preventive and therapeutic potential of	Roberto de Paula do Nascimento, Lívia	Review
901	The prognostic impact of traditional Chinese	Liang-	Research articles
902	The protective effect of some Thai plants and	Madhura B. de Silva, Tewin Tencomnag	review
903	The purple mangosteen (<i>Garcinia</i>	Mirielle C Nauman 1, Jeremy J Johnson	Review
904	The Role of Bitter Melon in Breast and	Jason Psilopatis 1, Kleio Vrettou 1, Constantinos	Review
905	The Role of Curcumin in Prevention and	Beatrice E Bachmeier 1,2, Peter H Killian 3, Dieter	Review
906	The role of curcumin/curcuminoids during	Masoud Najiifi a, Keywan Mortazaei b c, Mahba	systematic review
907	The role of DNA-demethylating agents in	Parinaz Mehdipour a, Tracy Murphy, Daniel D.	review
908	The role of H19 lncRNA in conferring	Soudah Ghafouri-Fard a, Hamed Shoorei b, Zahra	review
909	The role of natural products in revealing	Donna D. Zhang a, Eli Chapman	Research articles
910	The role of polyphenols in overcoming cancer	Parisa Maleki Dana 1, Fatemeh	Review
911	The Role of the Curcumin for Inducing	Hossein Khadem Haghighian 1, Neda	Systematic Review
912	The role of tumor-associated macrophages	Qiyao Yang a b, Ningning Guo a, Yi Zhou a, Jiejia	review
913	The Skp2 Pathway: A Critical Target for	Zhen Cai a, Asad Moten e f g h, Danni Peng a,	review
914	The targeting of non-coding RNAs by	Yun Liu 1, Hongmei Sun 2, Bolat	Review
915	The Therapeutic and Preventive Efficacy of	Komal Komal 1, Shilpi Chaudhary 2, Preeti	Review
916	The Therapeutic Potential of Kaempferol and	Yaseen Hussain 1,2, Haroon Khan 3, Khalaf F	Review
917	The use of aloe vera in cancer radiation: An	Carrie-Jo E Farrugia 1, Elizabeth Sutton	Review
918	The use of curcumin as an effective adjuvant	Hadi Bashanq 1, Seetha Tamma 1	Review
919	The versatile role of curcumin in cancer	Leila Hamezadeh 1, Stephen L	Review
920	Therapeutic Applications of Curcumin and its	Mohammad H Pourhanifeh 1, Reza	Review
921	Therapeutic applications of	Seyed Ali Mousaddad a, Kimia Beigi a, Tayebeh	review
922	Therapeutic aspects of AMPK in breast	Lavanya Ponnusamy, Sathan	review
923	Therapeutic benefits of <i>Salvia</i> species: A	Chinonso Anthony Ezema a c, Timothy Prince	review
924	Therapeutic effect of curcumin in	Korosh Morshedi 1, Sarina Borran 2, Mohammad	Curcumin
925	Therapeutic effects and mechanisms of	Po-Chun Hsieh 1,2, Chan-Yen Kuo 3, Yen-Hsien	Review
926	Therapeutic effects of andiroba (<i>Carapa</i>	Artur dos Santos Soares a, Ana Mária	Research articles
927	Therapeutic Effects of Curcumin against	Milad Ashrafizadeh 1, Habib	Review
928	Therapeutic Importance of Kaempferol in the	Malsk Yahia Qattan 1, Mohammad Idrees	Review
929	Therapeutic potential and limitations of	Petr Dytrych 1, Zdeněk Kejík 2, Jan	Review
930	Therapeutic Potential and Recent Advances	Sathish Sundar Dhilip Kumar 1, Nicolette Nadene	Review
931	Therapeutic Potential of Curcumin in the	Seyed Hossein Shahcheraghi 1,2, Mahtab	Review
932	Therapeutic potential of medicinal plants	Evandro Moreira de Almeida 1, Hugo Jefferson	Systematic review
933	Therapeutic potential of natural plant	Rupak Pothak 1, Sumit K Shah 2, Martin Hauer-	Review
934	Therapeutic potential of novel formulated	Amir Tajbakhsh 1,2, Malihe Hasanizadeh 3, Mehdi	Review
935	Therapeutic potential of targeting the Wnt/β-	Xiaofei Cheng a b, Xiangming Xu a, Dong Chen a	review

336	Therapeutic Potential of Thymoquinone in	Getinet M Adinew 1, Equar Taks 1, Bereket	Review
337	Therapeutic potentials of curcumin in the	Zahra Shabaninejad 1, Mohammad Hossein	Review
338	Therapeutic potentials of curcumin in the	Mahsa Salchi 1, Ahmad	Review
339	Therapeutic role of curcumin and its novel	Mohammad Hossein Pourhanifeh 1, Maryam	Review
340	Therapeutic role of flavonoids and flavones in	Azhar U. Khan a, Hanuman	Research article
341	Therapeutic role of resveratrol against	Sanchari Bhattacharya a 1, Angela Ferris b 1,	review
342	Therapeutic significance of β -glucuronidase	Paul Awolade, Nosipho Cele, Naqaraju Kerru, Lali	Review
343	Therapeutic targeting of oncogenic	Michelle G. Zhang a 1, John Y. Lee a 1, Ryan	review
344	Threatening cancer with nanoparticle aided	Shruti Rawal, Mayur M. Patel	review
345	Thymoquinone: A novel strategy to combat	Muhammad Imran 1, Abdur Rauf 2, Imtiaz Ali	Review
346	Tocotrienols: The promising analogues of	Bethsebie Lalduhzaki Sailo, Kishore Banik,	review
347	Tomato lycopene prevention of alcoholic	Camilla P. Stice, Hui Xia, Xiang-Dong Wang	review
348	Topical henna and curcumin (Alpha β)	Sepideh Elyasi 1 2, Sara Rosta 3 4, Ali	Randomized Controlled
349	Topical silymarin administration for	Hedysh Karbasforooshan 1, Sare	Randomized Controlled
350	Topical treatment with oleocanthal extract in	Juan Manuel Segura Palacios 1, Nuria Blázquez	Review
351	Topical <i>Costus</i> sp. Preparation as Palliative	Ghazaleh Heydarirad 1 2, Holger	randomized Controlled
352	Topoisomerase I inhibitors: Challenges,	Arindam Talukdar a c, Biswajit Kundu a, Dipayan	review
353	Traditional medicine herbs as natural product	Mangathayaru Kalachayvedu 1, Reshma	Systematic review
354	Traditional rice varieties: A comprehensive	P. Kowsalya, P.S. Sharanyakanth, R. Mahendran	Review
355	Traditional uses, chemical diversity and	Lu Liu a b, Fu-Rong Xu b, Yun-Zhong Wang a	Review
356	Traditional uses, phytochemistry,	Xiangqiang Chen a, Zilun Lei b, Jun Cao b, Wen Zh	Review
357	Traditional Uses, Therapeutic Effects and	Layal Slika 1, Diqambara Patra 1	Review
358	Treatment for liver cancer: From sorafenib to	Shuli Man a, Chen Luo a, Mengyao Yan a, Ganqq	Review
359	Tumor suppressor gene DLC1: Its	Guanhui Ren, Guorong Li	review
360	Tyrosine kinase inhibitors and their unique	Yuping Zhao a, Muhammad Bilal a, Ali Raza b, M	Review
361	Understanding mechanistic aspects and	Aakash Deep 1, Davinder Kumar 2, Nitin Bansal 1,	review
362	Unraveling the molecular mechanisms and the	Fabrizio Fontana a, Michela Raimondi a, Alessan	Review
363	Unraveling the therapeutic potential of natural	Harsh Goel a, Rahul Kumar a, Pranay Tanwar a, Ta	Review
364	Update on the bioavailability and	Micaela Hayes, Mario G. Ferruzzi	Review
365	Updated Review on green tea polyphenol	Feng Li a, Syeda Qasim b c, Dapeng Li a, Q.	Review
366	Updated Review on the Role of Curcumin in	Melika Najji # 1, Setareh Soroudi # 1, Maryam	Review
367	Ursolic acid a promising candidate in the	Javed Iqbal a, Banzeer	Review
368	Use of complementary traditional	Mohamed Aboufaras a b, Karima Selmaoui a, Na	Review
369	Uses, chemical compositions,	Tian-feng Lin 1, Lu Wang 1, Yu Zhang, Jin-	Review
370	Using curcumin to turn the innate immune	Sumit Mukherjee 1, Juliet N E Baidoo 2, Angela	Review
371	Vascular endothelial growth factor: An	Maryam Saberi-Karimian 1, Niki Katsiki 2, Michele	Review
372	Versatile role of curcumin and its derivatives	Milad Ashrafizadeh 1, Masoud Najafi 2, Pooyan	Review
373	What the oncologist can learn from diabetes	Adriano Albini a, Marco Gallo	Review
374	Whole Fruit Phytochemicals: Combating Skin	Charlotte A. Mintie a, Chandra	Review
375	Withaferin A: From ayurvedic folk medicine to	Behrouz Hassannia 1, Emilie Loqie 2, Peter	Review
376	Xanthomicrol: Effective therapy for cancer	Neda Poormolaie a 1, Mohammad Mohammadi b	review
377	ZFAT and smart sensor promotes the	Aichen Zhang, Xiaochun Sun, Lingling Tong, Kun	research article
378	Zinc-dependent histone deacetylases:	Hae Jin Kee a b, Inkyeom Kim c, Myung	review

Annexe 2 : Grille d'évaluation pour les différents types d'étude fournis par l'outil MMAT.

Tableau 11 : Grille d'évaluation MMAT.

Category of study designs	Methodological quality criteria	Responses			
		Yes	No	Can't tell	Comments
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?				
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?				
<i>Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions.</i>					
1. Qualitative	1.1. Is the qualitative approach appropriate to answer the research question?				
	1.2. Are the qualitative data collection methods adequate to address the research question?				
	1.3. Are the findings adequately derived from the data?				
	1.4. Is the interpretation of results sufficiently substantiated by data?				
	1.5. Is there coherence between qualitative data sources, collection, analysis and interpretation?				
2. Quantitative randomized controlled trials	2.1. Is randomization appropriately performed?				
	2.2. Are the groups comparable at baseline?				
	2.3. Are there complete outcome data?				
	2.4. Are outcome assessors blinded to the intervention provided?				
	2.5. Did the participants adhere to the assigned intervention?				
3. Quantitative non- randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?				
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?				
	3.3. Are there complete outcome data?				
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?				
	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?				
4. Quantitative descriptive	4.1. Is the sampling strategy relevant to address the research question?				
	4.2. Is the sample representative of the target population?				
	4.3. Are the measurements appropriate?				
	4.4. Is the risk of nonresponse bias low?				
	4.5. Is the statistical analysis appropriate to answer the research question?				
5. Mixed methods	5.1. Is there an adequate rationale for using a mixed methods design to address the research question?				
	5.2. Are the different components of the study effectively integrated to answer the research question?				
	5.3. Are the outputs of the integration of qualitative and quantitative components adequately interpreted?				
	5.4. Are divergences and inconsistencies between quantitative and qualitative results adequately addressed?				
	5.5. Do the different components of the study adhere to the quality criteria of each tradition of the methods involved?				

Annexe 3 : Grille d'évaluation des revues systématique et méta-analyse fournis par l'outil SIGN.

Tableau 12 : Grille d'évaluation SIGN.

Section 1: Internal validity		
<i>In a well conducted systematic review:</i>	<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If no reject
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> If no reject
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.7	The relevant characteristics of the included	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	studies are provided.	
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	Notes:	

ملخص

نزال ال ،الحديث الطب نؤدم من الرغم على .العالم أنحاء مخلف في السكان حياة يمدد عينا السرطان يظل ،اليوم حتى في بما ،هامة يُؤود من العلاجات هذه نغاني ،ذلك ومع .السرطان علاج أركان أحد نعتبر والشعاعية الكيمياء العلاجات إيحابية أنا روا له بأن يعرف الذي ،بالعشاب بالعلاج الهمام ينزاد ،ولذلك .البارزة الجانية والناار العلاج مؤومة ذلك الصحة على أول مخاطر و السرطان على

تضمن للسرطان المضاد التوليدي العلاج وضابا لمعالجة الزبانية العلاجية ومركباتها النباتات استخدام المذكورة هذه نكشف لؤاعدي شاملة منهجية مراجعة إلى بالضاعة ،السرطان في الزباني العلاج على إجراؤه تم الذي للبحث نحلي كدراسنا الأنواع على الضوء الزناج سسلط .الزبانية العلاجية التخالل من للعديد السريري التطيق على نركز طبيين بيازات إلى بالضاعة ،السريرية قبل الأورام داخل الخلوية الإشارات مسارات على ونعالينها المسخدمة النباتات من المختلة أنه الزباني العلاج ثبت ،لذلك .سريرية بية في السرطان لمرضى الحياة وزوعية ونجاة بالسرطان الإصابة على تأثيرها المسؤيل في للبحث مهمة وطريق التوليدي للعلاج واعد بديل

Résumé

A ce jour, le cancer demeure un fardeau, mettant en péril la vie des différentes populations à travers le monde. Malgré les avancées de la médecine moderne, la chimio et radiothérapie demeurent parmi les piliers du traitement du cancer. Cependant ces thérapies présentent des limitations importantes, notamment la résistance au traitement et les effets secondaires significatives. D'où l'intérêt croissant porté à la phytothérapie reconnue comme ayant des effets bénéfiques sur le cancer et comportant moins de risque pour la santé.

Ce mémoire de fin d'étude explore l'utilisation des plantes et leurs composés phytothérapeutiques pour pallier les problèmes de la thérapie anticancéreuse conventionnelle. Notre étude comprend une analyse des recherches menées impliquant la phytothérapie dans le cancer, et une revue systématique approfondie sur deux bases de données médicales portant sur l'application clinique des différentes interventions phytothérapeutiques. Les résultats mettent en évidence les différents types de plantes utilisés et leur efficacité sur les voies de signalisation cellulaire au sein des tumeurs en préclinique ainsi que sur l'incidence du cancer et la survie et qualité de vies des patients cancéreux en clinique. De ce fait la phytothérapie se révèle être une alternative prometteuse pour la thérapie conventionnelle et une piste importante à suivre pour de futures recherches.

Abstract

To this day, cancer remains a burden, endangering the lives of diverse populations worldwide. Despite the advancements of modern medicine, chemotherapy and radiotherapy continue to be pillars of cancer treatment. However, these therapies present significant limitations, including treatment resistance and significant side effects. Hence, there is a growing interest in phytotherapy, recognized for its beneficial effects on cancer and its lower health risks.

This thesis explores the use of plants and their phytotherapeutic compounds to address the issues of conventional anticancer therapy. Our study includes an analysis of research conducted on phytotherapy in cancer, as well as a comprehensive systematic review of two medical databases focusing on the clinical application of various phytotherapeutic interventions. The results highlight the different types of plants used and their effectiveness on cellular signaling pathways within preclinical tumors, as well as their impact on cancer incidence, survival, and quality of life for cancer patients in a clinical setting. Therefore, phytotherapy proves to be a promising alternative to conventional therapy and an important avenue for future research.