

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences biologiques

**Spécialité/Option:** Immunologie appliquée

**Département :** Biologie

### Thème

---

**Effets anticancéreux de certaines plantes médicinales : cas du cancer colorectal.**

---

**Présenté par :**

- M<sup>elle</sup> BOURENANE Choukran
- M<sup>elle</sup> DEBCHI Bouthaina
- M<sup>elle</sup> KRIMI Mayssa

**Devant le jury composé de :**

<b>Président :</b> Dr. BOUDEN I.	M.C.B	<b>Université de Guelma</b>
<b>Examineur :</b> Dr. BOUSSENANE H.	M.C.B	<b>Université de Guelma</b>
<b>Encadreur :</b> Dr. OUMEDDOURA.	M.C.A	<b>Université de Guelma</b>

**Juin 2022**

## **Remerciements**

Nous remercions, dieu, le tout puissant qui nous a donné la force et la volonté pour accomplir ce modeste travail.

Nous remercions, notre encadreur monsieur Oumeddour A, d'avoir accepté d'encadrer ce travail jusqu'à son aboutissement et pour ses conseils, ses encouragements et son souci de formation.

Nous remercions également :

- ❖ Monsieur Bouden et Madame Boussenane d'avoir accepté de juger notre travail.
- ❖ Les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Guelma.
- ❖ Toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail de près ou de loin.

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ceux qui je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

- A l'homme, mon précieux offre du dieu qui doit ma vie ma réussite et tout mon respect, mon cher père Mouloud je t'aime  
papa.
- A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable  
mère Sabra.
- A mon adorable petite sœur Chaden qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille,  
je te Souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.
- A mon frère Fidou, merci énormément mon héros ma force,  
grâce a toi j'ai appris le sens de travail et de la responsabilité  
je voudrai te remercie pour ton amour.
- mon mari Abdou merci de m'aimer, d'être la tout le temps, de  
t'inquiéter pour moi, Dieu te protège et te garde pour moi.
- A ma belle famille, que dieu leur donne une longue et joyeuse  
vie.
- A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à  
maintenant. Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

*Choukrane*

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui grâce à l'aide de Dieu

À MES CHERS PARENTS : Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour Que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction M'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux Tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en Acquitterai jamais assez.

A ma moitié ma joie ma force ma sœur Sara, je te Souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, te protège et te Garde.

À Mon cher petit neveu Mohamed anas .Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre Tour vos vœux les plus chers. A mon beau frère Khair-Eddine je te souhaite tout le bonheur du monde

À MES AMIS DE TOUJOURS : En souvenir de notre sincère et profonde amitié Et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A ma belle famille

UN SPECIALE DEDICACE A UNE PERSONNE qui est toujours avec moi ... je Ne te remerciera jamais assez pour ton aide et ton amabilité, Dieu te protège Et te garde pour moi mon cher homme Moncef.

*maissa*

## Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire

A mes très chers parents

A papa, je ne te l'ai peut-être jamais dit mais tu représentes pour moi un modèle, une référence, et ton avis comptera toujours. Merci pour ton amour, ton soutien et ta générosité. J'ai un grand respect pour tout ce que tu as pu accomplir, même si tu as l'impression de ne pas avoir été souvent présent avec le travail, on garde quand même tout pleins de souvenirs de famille mémorables. Grâce à toi j'ai toujours eu une vie idéale. Merci mon papa que j'aime, le meilleur papa.

A maman, sur tes traces... merci d'avoir été là depuis le début dans ce long parcours des études de biologie. Je n'y serai jamais arrivée sans ta patience, tes conseils et ta présence. Toujours de bonne humeur, toujours là pour nous, et la première à nous faire rire avec tes expressions pépites, je t'admire toujours. Merci ma maman que j'aime, la meilleure maman.

A mon ange mirou

A mes très chères sœurs Ahlam et Bouchra

A mes très chères frères Amine et fares

A mon fiancé zakaria

A toute ma famille mes tantes et mes ancles

A ma belle famille

A mes chers amis

A mes chères binôme maissa et choukran

A tous ceux qui me sont chers

A tous ceux qui aiment la science

*Bouthaina*

## Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1

### Chapitre 1: le cancer colorectal

1. Biologie du cancer.....	2
2. Définition .....	3
3. Épidémiologie du cancer colorectal (CCR) .....	3
4. Les facteurs de risques et prévention .....	3
5. Développement du cancer .....	4
5.1 Les altérations génétiques .....	5
5.2 Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur du cancer colorectal.....	5
5.3 Mécanismes impliqués dans l'angiogenèse tumorale.....	5
5.4 Les voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale .....	6
6. Stade tumoral .....	8
7. Les métastases.....	11
8. Le microenvironnement tumoral.....	12
8.1 .Les fibroblastes associés aux tumeurs .....	14
8.2. Les cellules du système immunitaire .....	14

### Chapitre 2 : généralité sur les plantes médicinales.

1. Définition .....	16
2. Principaux groupes .....	16
2.1 Composés phénoliques .....	16
2.2 Flavonoïdes .....	17
2.2.1. Classes.....	17
2.2.2. Présence dans la plantes .....	17
2.2.3. Consommation.....	19
2.2.4. Intérêt thérapeutique .....	19
2.3. Alcaloïdes .....	21
2.4. Composés terpéniques .....	22
3. Utilisation .....	22
4. Domaines d'applications médicaux .....	23

5. Les plantes médicinales utilisées en l'Est algérien .....	24
--	----

### **Chapitre 3 : L'effet thérapeutique anticancéreux de plantes médicinales**

1. L'ail .....	25
1.1. Principes actifs .....	25
1.2. Effets immunostimulateurs de l'immunité innée .....	25
1.2.1. La phagocytose .....	25
1.2.2. La fonction cytotoxique des NK .....	25
1.3. Effet antitumorale des composés organosulfurés .....	26
2. Curcuma .....	27
2.1. Les principes actifs .....	27
2.2. L'effet anticancéreux .....	27
3. Le gingembre.....	29
3.1. Principes actifs.....	29
3.2. Effet anticancéreux .....	29
4. Le thé vert .....	29
4.1. Les principes actifs .....	29
4.2. Effet anticancéreux de Polyphénols .....	29
4.2.1. L'artépilline C .....	30
4.2.2. Le resvératrol .....	30
4.2.3. Le ciblage des PI3K par les Polyphénols .....	32
4.2.3.1. Inhibition de la prolifération cellulaire .....	32
4.2.3.2. Induction de l'apoptose .....	33
5. Nigella sativa.....	35
5.1. Les principes actifs.....	35
5.2. Effet anticancéreux de thymoquinone .....	35
6. Activité immunostimulante et antitumorale de polysaccharide .....	36
7. L'effet anticancéreux des flavonoïdes .....	37
7.1. Les icariine.....	37
7.2. La lutéoline .....	38
7.3. La naringine.....	38
7.4. La quercétine .....	39
7.5. La chrysin .....	39
7.6. La pinocembrine .....	40
7.7. Le kaempférol.....	40
8. Les poivrons .....	40
8.1. Principes actifs .....	40
8.2. Propriétés anticancéreuses des capsaïcinoïdes .....	41
8.3. Mécanisme d'action anticancéreuse des capsaïcinoïdes .....	41
Conclusion .....	42

Référence bibliographique .....

Annexe .....

Résumé .....

## Liste des tableaux

01	Stade selon la 8 <sup>ème</sup> édition TNM .....	10
02	Exemples de cellules du microenvironnement jouant un rôle dans la progression tumorale et métastatique .....	13
03	Répartition alimentaire des principales classes de flavonoïdes .....	18
04	Principales plantes médicinales et leurs usages médicaux .....	23



## Liste des figures

01	Les six altérations physiologiques de la cellule conduisant à la formation des cellules .....	02
02	Le processus de développement du cancer colorectal .....	05
03	Mécanismes impliqués dans l'angiogenèse tumorale.....	06
04	Modèle des voies de signalisation impliquée dans le Cancer colorectal.....	07
05	Les stades de cancer colorectal .....	11
06	La cascade métastatique.....	11
07	Le microenvironnement tumoral .....	15
08	Squelette de base des flavonoïdes.....	17
09	Structure des alcaloïdes.....	22
10	Structure des terpènes.....	22
11	Stimulation de l'activité cytotoxiques des macrophages et cellules NK.....	26
12	Mécanisme d'action des composés organosulfurés de l'ail dans la prévention du Cancer.....	27
13	Stades de progression tumorale inhibés par la curcumine.....	28
14	Les principaux mécanismes impliqués dans le Contrôle de l'inflammation et dans la réponse immunitaire anti tumorale induite par les Polyphénols dans le CCR.....	30
15	Actions des métabolites du resvératrol dans le Cancer colorectal.....	31
16	Mécanisme anticancéreux de la thymoquinone.....	36
17	Mort apoptotique et autophagique des cellules cancéreuses par ITC .....	38

## Liste d'abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique	MSH2: Mut S homologue2
AJCC: <i>American joint commite on cancer</i>	MSH6: Mut S homologue6
Akt: Protéine kinase B (PKB)	Mtor: mammalian Target of Rapamycin
AMPK: protéine kinase monophosphate activée	MYH: Mut Y homologue
APC: <i>Ademomatous polyposiscoli</i>	NAR : La naringénine
Bax: Protein Bcl-2-associated X	NF-kB : le facteur nucléaire kappa B
BCL-2: <i>B-cell lymphoma 2</i>	NK: Natural killer:
BMDCs: <i>Bone marrow derived cells</i>	PI3K: Phosphoinositide 3-Kinases
CAF: <i>Carcinoma associated fibroblast</i>	PMS2: <i>Post meiotic segregation inceased 2</i>
CAPE: <i>Caffeic acid phenethyl ester</i>	PN: Extension dans les ganglions lymphatique
Caspase: <i>Cysteine proteases with aspartate specificity</i>	PT : Extension infiltration de la tumeur
CCR : Cancer colorectal	PTNM: Classification histopathologique tumor node metastasie
CD3:cluster de différenciation 3	ROS: Reactive oxygen species
COX-2: Cyclooixgénase-2	STAT: <i>signal transducer and activator of transcription</i>
CU: Ulcéralive colitis	Tcf : <i>transcription factor</i>
EGFR : facteur de croissance épidermique récepteur	TEM: TIE2-Expressing Monocytes
EP2: E prostanoid 2	TGF: <i>Tumor growth factor</i>
EPS: Exopolysaccharide	TGF-β1 : facteur de croissance transformant-bêta1
ERK: <i>extracellular-signal-regulated kinase</i>	Th17: T auxiliaire 17
GMCSF: facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages	TMRE: Tetramethylrhodamine Ethyl Ester
IBD: <i>Inflammatory bowel disease</i>	TNF-α : facteur de nécrose tumorale alfa
ICAM-1: <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>	TNM: <i>Tumor node metastasis</i>
ICT: icaritin	TRPV1: <i>Transient Receptor Potential Vanilloide1.</i>
IFN-γ: interféron gamma	TSA : la trans-scirpusine A
IGF-1: <i>insulin-like growth factor 1</i>	UICC: Union international contre le cancer
IL2 : Interleukine-2	VEGF: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
IL6 : Interleukine-6	Wnt: la voie Wingles
INOS: <i>Inducible no synthase</i>	
JAK2: <i>Janus-activated Src kinas, kinase-2</i>	
MAPK: <i>Mitogen-activatedprotein kinase</i>	
MCP-1: <i>Monocytes chemo attractant protein-1</i>	
MDSCs: <i>Myeloid derived suppresseur cells</i>	
MEC: <i>Matrices extracellular</i>	
MLH1: <i>Mut L homologue1</i>	
MMP: Matrix Métalloprotéinases	



**Introduction**

**Générale**

## **Introduction**

Le cancer est un problème de santé majeur dans le monde entier, causant environ 9,6 millions de décès en 2018. C'est une maladie complexe dans laquelle les cellules d'un tissu spécifique ne répondent plus aux signaux à l'intérieur du tissu, qui régulent la différenciation, la survie, la prolifération et la mort cellulaire. En conséquence, ces cellules s'accumulent dans le tissu, provoquant des dommages locaux et une inflammation [1].

Depuis l'antiquité, et malgré la découverte de nouveaux composés en chimie de synthèse, les sources naturelles restent le principal fournisseur de nouveaux médicaments et de nouvelles structures chimiques. Les chercheurs ont découvert de nouveaux composés naturels plus efficaces et à moindres effets indésirables, leurs dérivés ou leurs composants actifs constituent une source excellente pour la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques [2]. Les plantes sont des sources inestimables de nouveaux médicaments. L'intérêt pour les plantes médicinales a augmenté en raison de l'efficacité accrue de nouveaux médicaments d'origine végétale. Elles ont de nombreuses vertus, certaines d'entre elles font l'objet de traitement curatif ou préventif, d'autres sont utilisées comme adjuvants pour atténuer les effets secondaires engendrés par les cures de traitements standardisées, grâce à leurs composition très complexe en principe actif et de drogue [3].

Les fruits, les légumes et les épices contiennent une grande variété de composés phytochimiques qui peuvent offrir une protection contre le cancer du côlon. L'exposition occasionnelle des cellules du côlon à un seul phytochimique peut être insignifiante. Cependant, les combinaisons de composés phytochimiques peuvent fournir des effets additifs ou synergiques et avoir une efficacité à faibles doses, ce qui en fait des moyens puissants pour prévenir ou éliminer l'initiation et/ou la progression du cancer du côlon. De nombreuses plantes médicinales ont été utilisées sans effets secondaires et les composés phytochimiques qui en sont dérivés présentent des propriétés anticancéreuses [4].

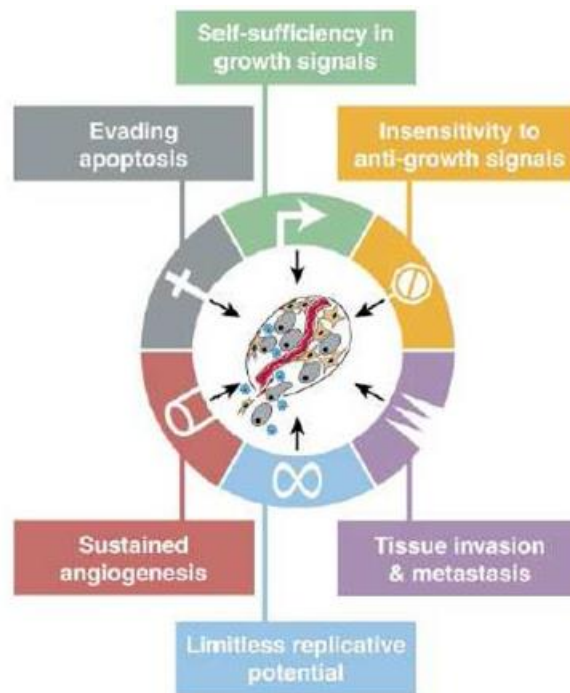
Notre mémoire s'intéresse à l'étude bibliographique de l'effet des plantes médicinales dans le traitement du cancer colorectal. Il est composé de trois chapitres, le premier donne une description de plantes médicinales utilisées en thérapie alternative. Le deuxième vise à expliquer les mécanismes cellulaires et moléculaires du cancer colorectal. Le dernier chapitre explique les mécanismes moléculaires des principes actifs anti cancéreux des plantes médicinales.

# **Chapitre 1**

## **Le cancer colorectal**

## 1. Biologie du cancer

Le cancer résulte de six altérations de la physiologie cellulaire. Ces altérations sont communes à toutes les cellules cancéreuses et sont à l'origine de leur prolifération incontrôlée. La division cellulaire est induite par certains signaux. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses acquièrent la capacité à produire elles-mêmes leurs propres signaux de croissance cellulaire et d'y être sensibles. Cette capacité accompagne de l'apparition d'une insensibilité aux différents signaux antiprolifératifs. Par ailleurs, l'apoptose, qui est l'un des moyens de destruction des cellules ne pouvant achever un cycle cellulaire normal. Les cellules cancéreuses acquièrent également la capacité à se diviser à l'infini et à activer l'angiogenèse des capillaires sanguins à proximité. Enfin, la tumeur primaire envahit les tissus adjacents et dissémine des cellules pionnières dans l'organisme qui fonderont des tumeurs secondaires (métastases). Ces tumeurs distantes sont la cause de 90% des décès dans les cancers. Ces différentes altérations physiologiques sont représentées sur la figure 1 [5].



**Figure 1** : Les six altérations physiologiques de la cellule conduisant à la formation de cellules cancéreuses [5].

## **2. Définition du cancer**

Le cancer peut être défini comme un ou plusieurs clones cellulaires dont la prolifération d'un organe ne se fait plus selon les lois du développement tissulaire normal. Un clone est un groupe de cellules d'une même cellule par mitose qui se développe dans un état anarchique et donne naissance à un tissu (tumeur) qui n'a pas une structure normale. L'une des caractéristiques de la maladie cancéreuse est sa capacité à envahir tout l'organisme à partir d'un organe ou d'un tissu donné. Lorsqu'une tumeur est localisée et ne présente aucune caractéristique d'invalidité ou de métastase, elle est dite bénigne ; sinon, elle est appelée tumeur maligne ou cancer [6].

## **3. Epidémiologie du cancer colorectal (CCR)**

Les cancers du côlon et du rectum sont des tumeurs qui naissent à partir de la prolifération d'un clone de cellules de l'épithélium, tissu tapissant la lumière du gros intestin ou côlon. Ils touchent plus fréquemment l'homme que la femme et affecte le côlon dans 60 % des cas et dans 40 % des cas le rectum. Le risque commence à augmenter à partir de l'âge de 40 ans. L'âge moyen de découverte de la maladie est de 70 ans chez l'homme et de 72 ans, chez la femme. Dans le monde le CCR est le 3ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2ème chez la femme. Plus de 55%. Des cas surviennent dans les pays développés. 544 nouveaux cas en Algérie en 2011 [7].

## **4. Les facteurs de risques et prévention**

Les facteurs de risque du cancer colorectal sont : l'âge > 50 ans, le surpoids, l'obésité, une alimentation riche en graisses animales, l'alcool, le tabac, le manque d'exercice et une forte consommation de viande rouge ou transformée (plus 500 grammes par semaine). La prévention primaire repose principalement sur la maîtrise des facteurs de risque (arrêt du tabac et réduction de la consommation d'alcool), l'évolution des habitudes de vie (augmentation de l'activité physique, proportion de consommation de fibres alimentaires et de produits laitiers, réduction de la consommation de viande et d'aliments cuits) et normalisation du poids. Ainsi, les facteurs de protection sont l'activité physique (cancer du côlon uniquement), une alimentation riche en fibres, et surtout la consommation de grains entiers. Il existe d'autres facteurs de risque, comme la présence d'antécédents personnels ou familiaux d'adénome colorectal ou de cancer colorectal (CCR). La plus part des cancers colorectaux (60 à 80 %) se développe à partir d'adénomes. Le risque de transformation de



l'adénome en cancer varie selon la taille de l'adénome, l'importance de la composante vilieuse et le degré de dysplasie. Certaines caractéristiques de la transmission héréditaire, telles que la polypose adénomateuse familiale (causée par des mutations, en particulier des gènes *APC* et *MYH*) et le syndrome de Lynch (causé par des mutations du CCR héréditaire sans polypose, principalement dans *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*). Sont à l'origine de ces mutations familiales. Formes de cancer du côlon et du rectum inférieures à 10 % en raison d'un risque accru de CCR, et touchent généralement des individus plus jeunes que les formes sporadiques [8].

### 5. Développement du cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) comprend le cancer du côlon et du rectum. La grande majorité des cas (96 %) surviennent dans les glandes de la muqueuse intestinale ; ce sont des adénocarcinomes. Dans 80 % des cas, le cancer colorectal se développe à partir de polypes adénomateux préexistants. Les polypes sont des tumeurs bénignes qui peuvent progressivement évoluer vers des tumeurs malignes (environ 5 % des polypes) suivant la séquence adénome-carcinome. Les adénomes sont considérés comme malins lorsque les cellules épithéliales tumorales traversent la couche basale de la muqueuse et infiltrent la sous-muqueuse. Bien que les CCR soient souvent causés par des polypes, ils ne se transforment pas tous en tumeurs malignes. On ne peut pas non plus exclure l'émergence de nouveaux cancers sur la muqueuse intestinale saine [9].

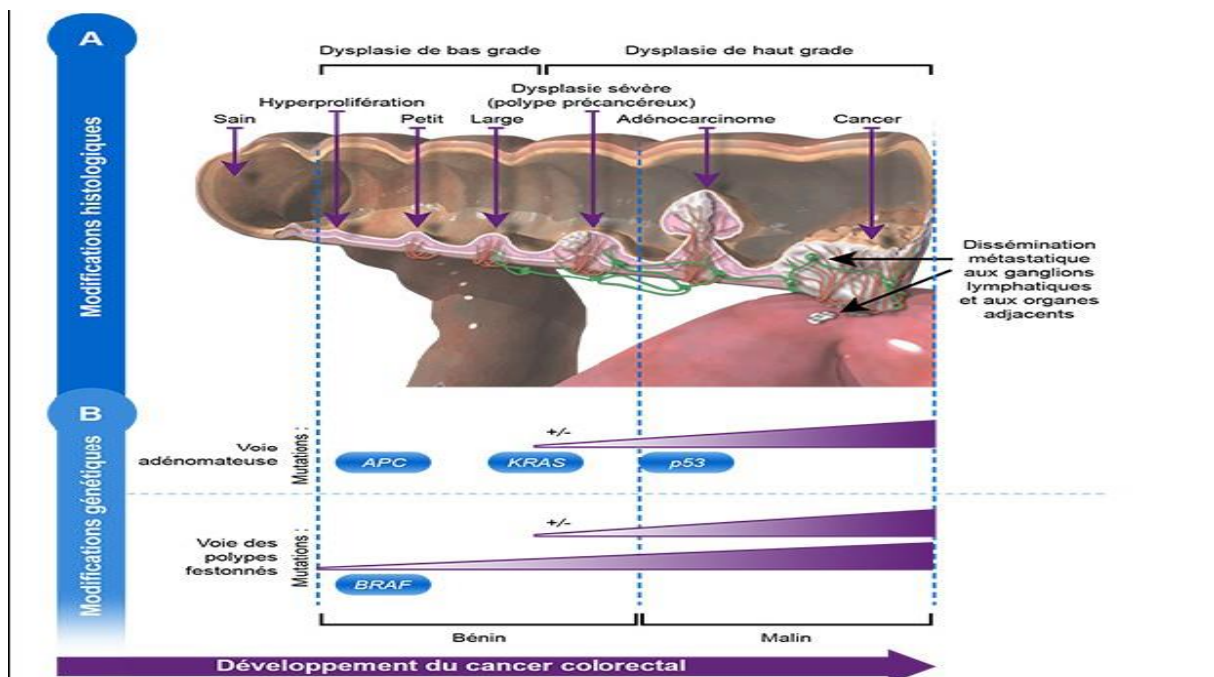


Figure 2 : Le processus de développement du cancer colorectal [10]

### **5.1. Les altérations génétiques**

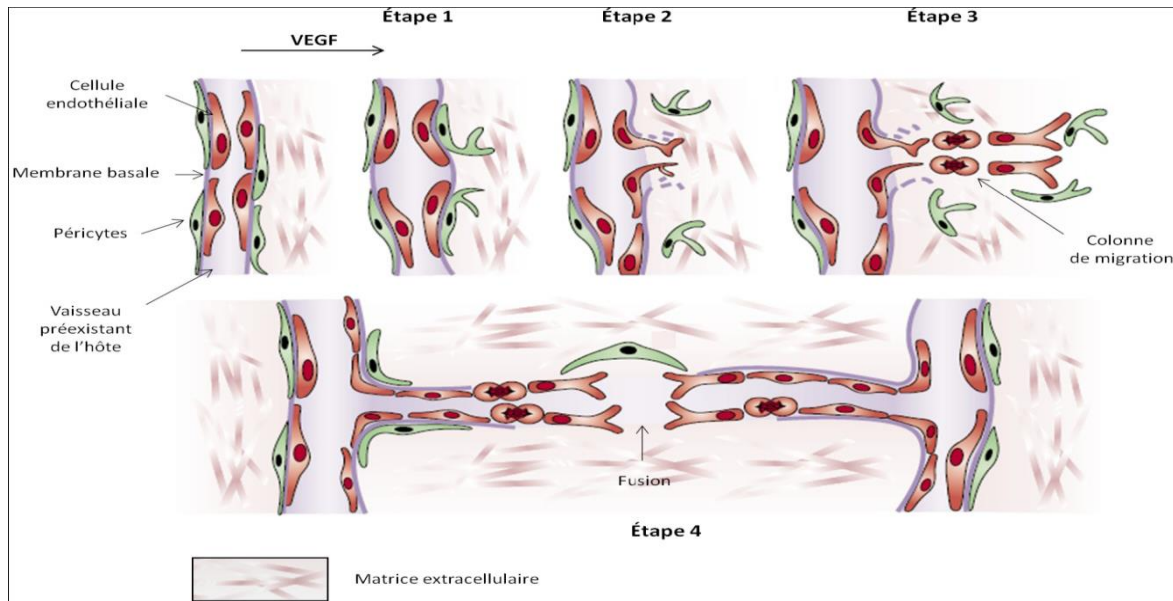
L'adénocarcinome du côlon est causé par des altérations génétiques irréversibles des cellules épithéliales du côlon. Au cours de la transformation maligne, les cellules subissent une accumulation continue d'altérations génétiques qui annulent les mécanismes de contrôle de la cellule, lui donnant un avantage de prolifération et de survie par rapport aux cellules épithéliales normales. Les cellules tumorales sont caractérisées par des mutations ponctuelles au sein de leurs gènes, ainsi qu'une instabilité génomique marquée ; les deux entraînent une altération de l'expression de certains gènes [5].

### **5.2. Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur du cancer colorectal**

Toutes les altérations génomiques (mutations ponctuelles, modifications du nombre de copies de gènes, translocations, modifications épi génétiques) entraînent la tumorigenèse en modifiant les proto-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs (par exemple, les gènes provoqués par des "conducteurs" mutationnels). Avantage de croissance sélective par rapport aux cellules tumorales. Ainsi, dans le cancer colorectal, de nombreux gènes ont été identifiés comme oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs [11].

### **5.3. Mécanismes impliqués dans l'angiogenèse tumorale**

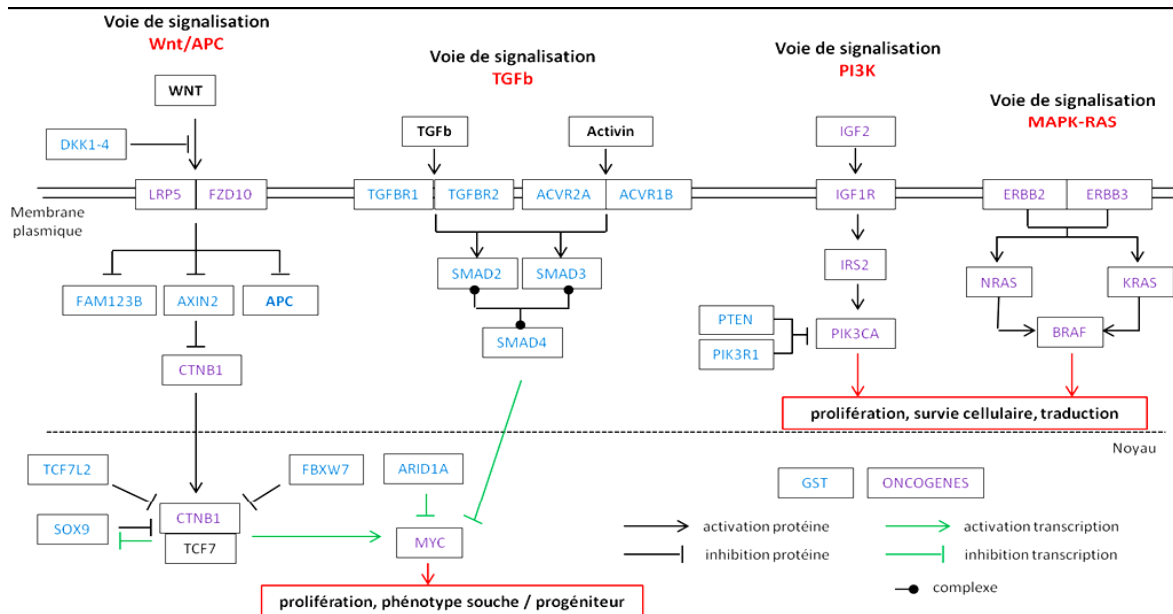
L'angiogenèse tumorale consiste en la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants de l'hôte. Tout d'abord, sous l'action du VEGF (et autres facteurs angiostatiques), les cellules murales qui recouvrent la paroi externe de l'endothélium (péricytes) se détachent des vaisseaux préexistants qui se dilatent, contribuant ainsi à l'augmentation de la perméabilité des capillaires (**étape 1**). S'ensuit une dégradation locale de la membrane basale de l'endothélium et de la matrice extracellulaire. Des protéines plasmatiques sont libérées et induisent la formation d'une matrice provisoire sur laquelle les cellules endothéliales peuvent se mouvoir (**étape 2**). Les cellules endothéliales, en réponse à des agents chémo-attractants, migrent alors dans l'espace péri vasculaire où elles prolifèrent et forment deux colonnes parallèles de migration (**étape 3**). La fusion des deux tubes distincts va refermer le circuit vasculaire et conduit à la formation d'un micro vaisseau instable. Enfin, des cellules mésenchymateuses sont recrutées sur le néo vaisseau où elles se différencient en péricytes. Le contact entre les péricytes et les cellules endothéliales stabilisent le nouveau vaisseau (**étape 4**). L'angiogenèse tumorale aboutit à la formation de lits capillaires fonctionnels dans lesquels le sang peut circuler [12].



**Figure 3:** Mécanismes impliqués dans l'angiogénèse tumorale[12]

#### 5.4. Les voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale

Tous les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs présents dans le cancer sont impliqués dans les voies de signalisation qui sont perturbées au cours du processus tumoral. Plus précisément, l'analyse des mutations "driver" dans plusieurs types de tumeurs (côlon, poumon, mélanome, pancréas, sein, leucémie, etc.) a révélé que toutes ces mutations se produisent dans des gènes impliqués dans un nombre limité de voies de signalisation bien connues. Ainsi, le gène muté est impliqué dans une ou plusieurs des 12 voies de signalisation. Dans le cancer colorectal, les voies de signalisation *Wnt/APC*, *PI3K*, *MAPK-RAS* et *TGF* (facteur de croissance tumorale) présentent un intérêt particulier, et nombre de leurs participants sont génétiquement modifiés. Aussi, les 12 voies de signalisation mises en évidence peuvent elles-mêmes être associées à trois catégories d'avantages pour les cellules tumorales : le devenir cellulaire, la survie et le maintien du génome [11]



**Figure 4:** Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal. Dans le cancer colorectal, les principales voies de signalisation altérées sont les voies *Wnt/APC*, *TGF*, *PI3K* et *MAPK-RAS*. Tous les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs de ce modèle ne sont pas dérégulés dans une même tumeur mais ils ont tous été montrés pour l'être dans une proportion non négligeable de CCR[13].

#### 5.4.1. Le destin cellulaire

Le destin d'une cellule est déterminé par l'équilibre entre "division" et "différenciation". Dans le cancer, de nombreuses modifications génétiques perturbent l'équilibre entre ces deux processus cellulaires au profit de la division cellulaire. Les cellules différenciées sont plus susceptibles de mourir ou de devenir quiescentes. La voie de signalisation *Wnt/APC* est fortement altérée dans le cancer colorectal, notamment impliquée dans l'altération du devenir des cellules tumorales[11].

#### 5.4.2. La survie

Modifications génétiques introduites dans les cellules tumorales qui leur permettent de fonctionner à de faibles concentrations en nutriments (mutations des gènes *egfr*, *erbb2*, *pdgfr*, *tgfr2*, *kit*, *ras*, *raf*, *pik3ca* et *pten*) et à des niveaux de glucose inférieurs à ceux requis par les cellules normales (*kras* mutation génétique ou Bluffer). La progression du cycle cellulaire et donc l'entrée en apoptose peuvent être altérées par des mutations dans des gènes tels que *c-myc*. Enfin, augmentation de la survie cellulaire en stimulant l'angiogenèse (entraînant la sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire) suite à la mutation du gène *vhl* [11].

### 5.4.3. Le maintien du génome

Comme décrit ci-dessus, dans des conditions saines, les cellules qui ont subi des altérations génomiques sont éliminées du corps par des points de contrôle au cours du cycle cellulaire. Dans les cellules tumorales, des mutations des gènes *tp53* et *atm* abolissent ces points de contrôle. De plus, des altérations des gènes *mlh1* et *msh2* (système MMR) entraînent une augmentation des taux de mutation ponctuelle dans les cellules tumorales. L'acquisition accélérée de mutations profite aux cellules tumorales en dirigeant leur sort et en leur procurant des avantages de survie[11].

## 6. Stade tumoral : la classification Ptnm

Le système de classification du cancer TNM (tumeur/ganglion lymphatique/métastase) est un système internationalement reconnu qui décrit l'expansion des tumeurs malignes dans des organes spécifiques à des moments précis. Le système est régulièrement mis à jour par des experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La 8<sup>e</sup> édition de la classification TNM, publiée en 2017 (J Gerontol. 1981), est actuellement en vigueur. A ce jour, l'envahissement tumoral reste le facteur pronostique le plus important. Important pour guider les décisions de traitement. La stadification pathologique (pTNM) était basée sur les résultats de l'examen histopathologique postopératoire. Par conséquent, la classification pathologique du pTNM repose sur trois principaux critères anatomiques [14] [15] [16] :

• **T = Extension de la tumeur primaire** : ce critère est établi en fonction de la taille de la Tumeur primaire et/ou de l'infiltration des tissus et des organes de voisinage.

L'envahissement en profondeur de la tumeur (pT), est divisé en plusieurs niveaux croissants de 0 à 4 :

- **T0** : pas de tumeur
- **Tis**: carcinome in situ (intra-épithélial ou intra-muqueux avec franchissement de la membrane basale et invasion du chorion sous-jacent)
- **T1** : infiltre la sous-muqueuse (sm1, sm2, sm3 selon l'envahissement de cette dernière, cette sous-division est essentielle sur pièce de résection endoscopique car déterminante pour la suite de la prise en charge)
- **T2** : infiltre la musculieuse.
- **T3** : infiltre la sous-séreuse ou le tissu péri-rectal non péritonisé.
- **T4a** : infiltration du péritoine viscérale, avec perforation tumorale.

- **T4b** : envahissement par la tumeur d'organe adjacent. L'identification du stade pT4 est une variable importante car il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic qui pourra entraîner des attitudes thérapeutiques différentes pour certains sous-groupes de patients comme les stades II

• **N = Extension dans les ganglions lymphatiques régionaux**

L'examen histologique d'une lymphadenectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions lymphatiques. Certains travaux suggèrent que le nombre optimal de ganglions à examiner dépend du statut T de la tumeur. Pour les stades I, un nombre au moins 12 ganglions analysés pourrait être suffisant et, inversement, pour les tumeurs T4 un nombre au plus 12 ganglions est plus adapté. En cas de métastases ganglionnaires, plus le nombre de ganglions locorégionaux atteints par la tumeur augmente et plus la valeur du pN ne sera élevée :

- **pN0** : Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.

- **pN1** : Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

**N1a** : métastase dans 1 seul ganglion régional

**N1b** : métastases dans 2 - 3 ganglions lymphatiques régionaux

**N1c** : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonealisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique.

- **pN2** : Métastases dans 4 (ou plus) ganglions lymphatiques régionaux.

**N2a** : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.

**N2b** : métastases dans 7 (ou plus) ganglions lymphatiques régionaux.

• **M = Extension à distance** : la présence de métastases à distances (M1) correspond aux stades d'extension les plus avancés et sont donc associés à un plus mauvais pronostic.

- **M0** : absence de métastase.

- **M1** : présence de métastases.

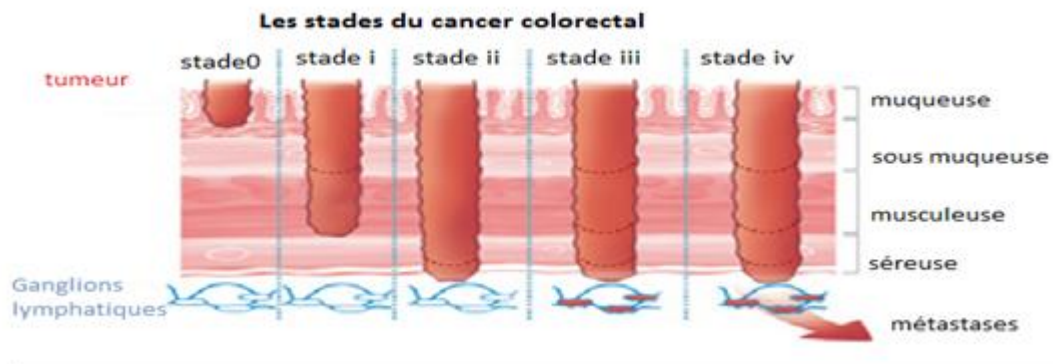
**M1a** : Métastases confinées à un seul organe.

**M1b** : Métastases de plusieurs organes ou péritonéales.

Cette classification TNM permet de définir plusieurs stades (0, I, II, III, IV) (Figure (5)) dont la prise en charge et le pronostic diffèrent

**Tableau 1:** Stade selon la 8ème édition TNM (AJCC/UICC) [14]

Stade	TNM		
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>Stade II</b>	T3, T4	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>Stade IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Stade III</b>	Quel que soit T	N1, N2	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1, T2	N1	M0
	T3	N2a	
<b>Stade IIIB</b>	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
<b>Stade IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
<b>Stade IVA</b>	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
<b>Stade IVB</b>	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b



**Figure 5:** Les stades du CCR [14]

## 7. Les métastases

L'une des principales caractéristiques du cancer est sa capacité à se propager dans l'organisme. Certaines cellules tumorales quittent leur site d'origine (tumeur primaire) pour pénétrer dans un autre organe et former des métastases (tumeur secondaire). Par conséquent, le cancer ne doit pas être considéré comme spécifique à un organe, mais comme une maladie systémique. Bien que les tumeurs primitives, notamment le cancer colorectal, aient été traitées avec succès, les métastases sont responsables de 90 % des décès liés au cancer (métastases synchronisées avec la tumeur primitive au moment du diagnostic ou récurrence de métastases à distance). Par conséquent, comprendre les lois régissant le développement des métastases est un véritable défi pour mettre en place des traitements plus efficaces pour ces tumeurs secondaires [17]

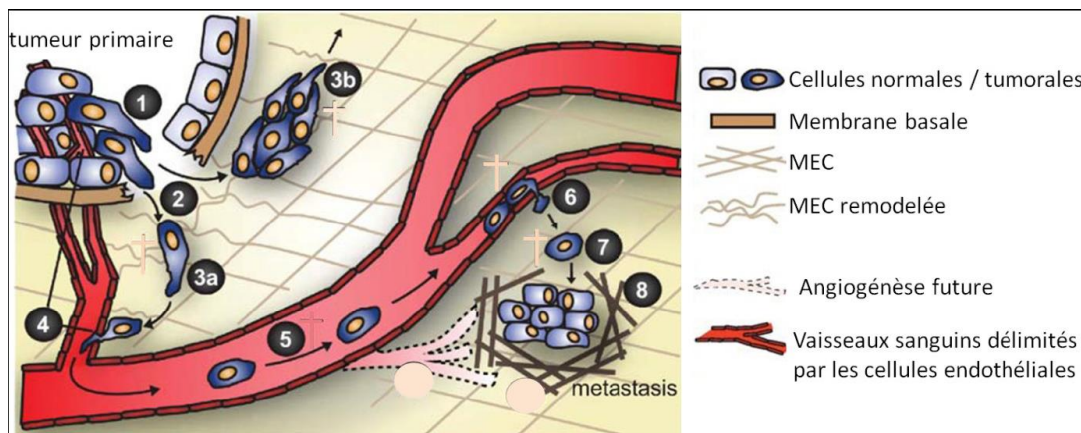


Figure 6: La cascade métastatique [17]

La formation des métastases est un processus multi-étapes qui comprend 1) La perte d'adhérence des cellules cancéreuses de la tumeur primaire et leur acquisition de propriétés invasives. 2) La dégradation de la membrane basale et le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) par des protéases facilitant l'invasion des cellules tumorales. 3) L'envahissement des tissus voisins de manière isolée (3a) ou en groupe (3b). 4) L'intravasation des cellules cancéreuses dans des vaisseaux sanguins néoformés dans, ou proches, de la tumeur. 5) Le transport des cellules tumorales dans la circulation sanguine et



leur arrêt dans les lits capillaires où 6) elles sortent des vaisseaux (extravasation). 7) Une fois sorties des vaisseaux, les cellules cancéreuses peuvent rester dormantes plusieurs années. 8) Éventuellement, certaines cellules disséminées prolifèrent et forment une métastase nécessitant le remodelage de la MEC et l'angiogénèse. La formation des métastases est un processus multi-étapes où chacune d'entre elles doit être accomplie avec succès pour aboutir à la formation d'une métastase. Ainsi, les cellules de la tumeur primaire vont successivement :

- se détacher du support original et de leurs cellules voisines en perdant leurs propriétés d'adhérence;
- franchir la lame basale qui délimite l'épithélium en digérant les protéines qui la constituent à l'aide de protéases ;
- envahir les tissus voisins ;
- entrer dans la circulation lymphatique ou dans la circulation sanguine (intravasation) ;
- survivre lors du transit dans la circulation sanguine (résister aux forces physiques du flux sanguin et échapper aux cellules circulantes chargées de la surveillance immunitaire) ;
- s'arrêter sur la paroi des vaisseaux sanguins (arrêt initial) ;
- traverser l'endothélium (extravasation) pour gagner l'organe où elles s'implanteront ;
- retrouver des propriétés d'adhérence sur un support afin de permettre l'ancrage d'une nouvelle tumeur dans le site secondaire (domiciliation initiale) ;
- survivre et proliférer dans le tissu cible afin de former une micro métastase et
- induire une néoangiogénèse pour se développer (macro métastase) [17].

## **8. Le microenvironnement tumoral**

Alors que l'étude des cellules cancéreuses (altérations génétiques, protéiques, etc.) faisait l'objet de recherches précoces sur le cancer, les tumeurs elles-mêmes sont désormais considérées comme des tissus multicellulaires complexes. Les cellules cancéreuses (dans le site primaire ou dans les organes secondaires) attirent les cellules stromales environnantes et même les cellules distantes (cellules immunitaires) pour former le microenvironnement tumoral. Les cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales, leucocytes infiltrants, et autres cellules) seraient désormais impliquées à tous les stades de la progression tumorale. De multiples cellules stromales contribuent non seulement à la croissance tumorale primaire, mais également à la métastase vers des organes distants. Le microenvironnement tumoral représente un système complexe d'échanges dynamiques entre les cellules cancéreuses et les autres cellules de l'organisme, chacune influençant le devenir de l'autre [18].

**Tableau 02 :** Exemples de cellules du microenvironnement jouant un rôle dans la progression tumorale et métastatique [18]

<b>Types cellulaires</b>	<b>Fonctions au sein du microenvironnement tumoral</b>
<b>Les péricytes</b>	Les péricytes sont des cellules murales qui fournissent un support et des facteurs de survie aux vaisseaux sanguins. Ils peuvent également bloquer la formation métastatique en maintenant l'intégrité des vaisseaux.
<b>Les plaquettes</b>	Les plaquettes participent à la progression métastatique hématogène en complétant les propriétés adhésives des cellules tumorales (étape d'extravasation) et en protégeant les cellules cancéreuses dans la circulation sanguine de l'activité cytotoxique des cellules NK.
<b>Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs)</b>	Les MDSCs inhibent les réponses immunitaires anti-tumorales médiée par les lymphocytes T. Elles sont également décrites pour augmenter la néoangiogénèse et donc stimuler la croissance tumorale et la formation des métastases.
<b>Les cellules souches mésenchymateuses (CSMs)</b>	Les CSMs augmentent la dissémination des cellules cancéreuses via un mécanisme dépendant des macrophages. Elles sont également immunosuppressives en inhibant notamment la prolifération des lymphocytes T.
<b>Les cellules NK (Natural Killer)</b>	Les cellules NK sont des lymphocytes effecteurs du système immunitaire inné. Ils présentent une activité cytotoxique pour les cellules cancéreuses via l'excrétion de perforines-granzymes.

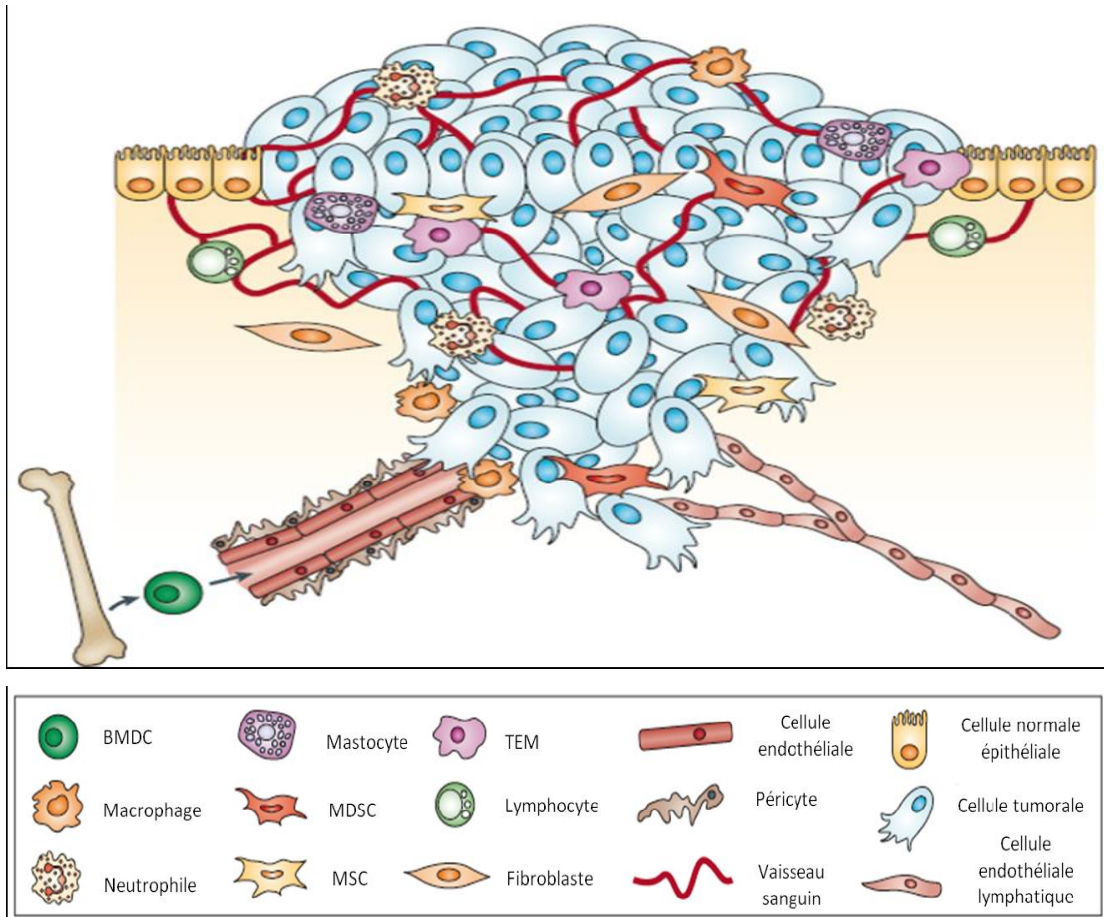
### 8.1. Les fibroblastes associés aux tumeurs

Parmi les cellules constituant la matrice, les fibroblastes sont les cellules les plus représentatives. Les fibroblastes qui existent dans le microenvironnement tumoral, appelés fibroblastes associés au cancer (CAF), sont soit des fibroblastes résidents dans le tissu pré-tumoral, soit résultent de la différenciation de différents types de cellules telles que les cellules souches mésenchymateuses. Fibroblastes. Au cours du développement tumoral, les

progéniteurs CAF sont recrutés sur les sites tumoraux, où ils interagissent avec les cellules cancéreuses et acquièrent un phénotype favorisant la tumeur, on parle d'activation des fibroblastes. Les CAF semblent être impliqués dans de nombreux processus tumoraux (prolifération, survie, néo vascularisation, immunosuppression, etc.). Dans le cancer colorectal, les fibroblastes ont été clairement identifiés comme étant impliqués dans la promotion de l'invasion tumorale et de la propagation métastatique via la voie de signalisation du TGF dans les CAF [19].

## **8.2. Les cellules du système immunitaire**

Dès l'apparition des premières cellules cancéreuses dans l'organisme, des cellules du système immunitaire sont recrutées au site tumoral, induisant une réponse immunitaire capable d'éliminer la tumeur, c'est la surveillance immunitaire. Cependant, sous certaines conditions, les cellules cancéreuses peuvent échapper à cette réponse immunitaire anti tumorale, c'est ce qu'on appelle l'immunoédition. L'immunoédition peut résulter de la modification du profil d'expression des protéines des cellules cancéreuses (les rendant insensibles aux réponses immunitaires) .ou de la modulation de l'immunité réponse elle-même. Dans ce dernier cas, l'immunoédition n'est pas seulement le résultat d'un manque d'immunité anti tumorale, mais aussi d'une série de mécanismes qui bloquent les réponses anti tumorales innées et adaptatives et génèrent des conditions favorisant la tumeur qui favorisent les cellules cancéreuses. Favorise l'invasion cellulaire et même l'angiogenèse. De nombreuses cellules immunitaires sont impliquées dans ces processus anti-tumoraux et pro-tumoraux, comme les lymphocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK et les cellules dendritiques. Ces cellules immunitaires, présentes dans le sang, sont attirées vers la tumeur par différents signaux moléculaires. Parmi eux, les chimiokines et leurs récepteurs jouent un rôle clé. Les leucocytes sont situés autour de la tumeur, mais aussi à l'intérieur de la tumeur, constituant jusqu'à 50 % de la masse tumorale [20] .



**Figure 7:** Le microenvironnement tumoral. Les cellules cancéreuses sont entourées par un microenvironnement complexe composé de nombreuses cellules dont les cellules endothéliales, les fibroblastes et de diverses cellules immunitaires telles que les macrophages, les lymphocytes et les neutrophiles. BMDCs: *Bone Marrow Derived Cells*. MDSCs: *Myeloid-Derived Suppressor Cells*. MSCs: *Mesenchymal Stem Cells*. TEM: *TIE2-Expressing Monocytes* [18].

**Chapitre 2**  
**Généralité sur les**  
**plantes médicinales.**

Pendant longtemps, les plantes médicinales ont joué un rôle décisif dans le maintien de la santé et de la survie humaine. Ce sont des héritages sacrés et précieux, une réponse de choix pour apporter au corps de façon naturelle les substances dont il a besoin pour maintenir l'équilibre de sa vie [21] .

### **1. Définition**

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés curatives. Ça signifie au moins une partie peut être utilisée à des fins thérapeutiques. Leur efficacité dépend de leurs composés, qui sont nombreux et varié d'une espèce à l'autre, et a montré différents effets thérapeutiques. Par exemple : absinthe (digestion) ; lin (constipation). Selon l'Organisation mondiale de la santé, plus de 20 000 espèces de plantes sont utilisées dans le monde pour leurs propriétés médicinales, Seules 2 000 à 3 000 espèces végétales ont été scientifiquement étudiées. Les ingrédients actifs sont des molécules contenues dans des plantes ou des médicaments préparés à base de plantes, utilisées pour fabriquer des médicaments; Ils ont un effet thérapeutique ou prophylactique sur l'homme ou l'animal. Les composés essentiels se trouvent généralement en très petites quantités dans les plantes. Dont l'extraction est parfois effectuée pour séparer La seule partie intéressante de la plante [22] .

### **2. Les principaux éléments actifs des plantes**

Les métabolites secondaires se répartissent en trois grandes catégories : les phénols, les terpènes et les alcaloïdes. Chacune de ces classes contient une grande variété de composés avec un très large éventail d'activités en biologie humaine [23].

#### **2.1.Composés phénoliques**

Les composés phénoliques ou poly phénols sont des métabolites secondaires largement distribués dans le règne végétal. Ils sont présents dans tous les fruits et les légumes . Plus de 8 000 structures ont été identifiées, allant de molécules simples comme les acides phénoliques à des substances hautement polymériques comme les tanins. Ces molécules forment la base des principes actifs présents dans les plantes médicinales. Ils ont des propriétés antioxydants, antibactériennes et antifongiques et peuvent prévenir l'apparition de certains cancers. En effet, une alimentation équilibrée apporte à l'homme environ un gramme de Polyphénols par jour, 10 fois plus que la vitamine C et 100 fois plus que les caroténoïdes ou la vitamine E. les Polyphénols peuvent être divisés en deux catégories ; les non-flavonoïdes, dont les principaux

composés sont les acides phénoliques, le stilbène, les lignanes, la lignine et les coumarines , et les flavonoïdes, dont les principales caractéristiques sont les flavonoïdes, les flavanes cétones, les flavonols, les isoflavones, les anthocyanes, procyanidines et flavonols [24].

## 2.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes présentent un groupe de composés photochimiques, ils possèdent diverses propriétés biochimiques et pharmacologiques bénéfiques, principalement présents dans les aliments d'origine végétale, tels que les fruits, légumes, thé, grains, herbes, épices et grains entiers. Les flavonoïdes sont des pigments biologiques responsables des couleurs du rouge au bleu dans les fleurs, les fruits et les feuilles [25]

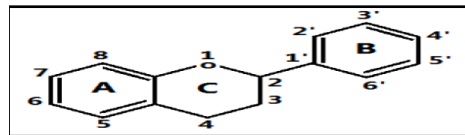


Figure 8 : Squelette de base des flavonoïdes [26].

### 2.2.1. Classes

Les flavonoïdes sont classés selon leur structure moléculaire. En effet, plus de 6400 structures ont été identifiées, les plus importantes étant les flavonoïdes, les isoflavanediols, les flavanols, les flavonols, les auréoflavones, les chalcones, les anthocyanes (Tableau 3) [27].

### 2.2.2. Présence dans la plante

Les flavonoïdes peuvent être trouvés dans toutes les parties des plantes. Habituellement, ils existent sous une forme glycosylée, car la glycosylation a pour effet de réduire leur réactivité et de les rendre plus hydrosolubles, permettant leur stockage dans les vacuoles des cellules épidermiques des fleurs, des tiges et des racines. Les aglycones sont les seules substances présentes dans les sécrétions pulvérulentes, l'épiderme des feuilles, l'écorce et les bourgeons floraux de certaines plantes, ou dans les cellules de certains cactées et plantes sèches sous forme cristalline. Elles sont abondantes dans les familles suivantes : Polygonaceae, Lamiaceae, Rutaceae, Compositae, Poaceae [28].

**Tableau 3 :** Répartition alimentaire des principaux flavonoïdes [29].

Flavonoïdes	Exemple	Aliments	Caractéristique
<b>Flavonols</b>	Quercétine, Kaempférol, Myricétine	Oignon, poireau, brocolis, pomme, chou frisé, olive, tomate	Le groupes le plus abandonnant des composés phénolique.
<b>Flavones</b>	Lutéoline, Apigénine, chrysin.	Persil, céleri, thym, romarin, peau des fruits.	Les flavones se différent des flavonols seulement par le manque d'un OH libre en C3, ce qui affecte leur absorption aux UV, mobilité chromatographique et les réactions de coloration.
<b>Flavanones</b>	Genisteine, Daidzeine, naringénine.	Graines de soja et produits qui en dérivent, Fruit de genre citrus.	Caractérisés par leur variabilité structurale dont l'attachement du cycle B se fait en C3. Ils sont présents dans les plantes sous forme libre ou glycosylée.
<b>Flavan3-ols</b>	Catéchine, Epicatéchine, Epigallocatechine.	Vin rouge, thé noire, thé vert, cacao, chocolat.	Flavan3-ols ainsi que flavan3, 4-diols sont tous les deux impliquées dans la biosynthèse de proanthouyanidines (tanins condensés) par des condensations enzymatiques et chimiques.
<b>Anthocyanidines</b>	Cyanidine, Delphénidine, Cyanidol	Raisins, vin rouge, certaines variétés de céréales, casiss.	Représentent le groupe le plus important des substances colorées. Ces pigments hydrosolubles contribuent à la coloration des angiospermes.

### 2.2.3. Consommation

L'apport quotidien moyen en flavonoïdes était de 14,4 mg, dont 35,2 % provenaient de fruits, 19,1 % de légumes et 16,0 % de thé. L'homme consomme régulièrement de la quercétine car c'est le principal flavonoïde présent dans l'alimentation. Son apport alimentaire est assez élevé par rapport à d'autres antioxydants alimentaires tels que les vitamines C et E. La naringénine est une flavanone qui est considérée comme ayant un effet bioactif sur la santé humaine comme antioxydant, radical libre charognard, anti-inflammatoire, métabolisme glucidique promoteur et modulateur du système immunitaire. Cette substance a également été montrée pour réparer



l'ADN. Des scientifiques ont exposé des cellules à 80 µM de naringénine par litre, pendant 24 heures, et ont constatés que la quantité de dommages hydroxylés à l'ADN a été réduite de 24 pour cent dans cette très courte période de temps. Malheureusement, ce bioflavonoïde est difficile à absorber par ingestion orale. Seul 15 % de la naringénine ingérée sera absorbée, chez l'homme à travers le tractus gastro-intestinal, dans le meilleur des cas. Un verre plein du jus d'orange fournira environ suffisamment de naringénine pour obtenir une concentration d'environ 0,5 µM par litre [30].

#### **2.2.4. Intérêt thérapeutique**

##### **2.2.4.1. Effet antioxydant**

La naringénine a montré un important effet antioxydants et piègeur de radicaux hydroxyles et super oxyde. La glycosylation a atténué l'efficacité de l'inhibition de l'enzyme xanthine oxydase et l'aglycone pourraient agir comme un chélateur plus actif des ions métalliques que le glycoside. De plus, la naringénine a montré une plus grande efficacité dans la protection contre les dommages oxydatifs des lipides de manière dose-dépendante. La flavanone a été efficace pour réduire dommages à l'ADN [31].

##### **2.2.4.2. Effets anti-inflammatoires**

La pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin (IBD) telles que la colite ulcéreuse (CU) est généralement associée à une réduction de la capacité antioxydant, génération de radicaux libres comme réactifs les espèces oxygénées (ROS) conduisent à des lipides par oxydation, qui inhibe la capacité antioxydant cellulaire, ce qui entraîne une prééminence inflammation colique. Il y a un grand besoin de chercher un coffre-fort et des composés tolérables pour la gestion de l'inflammation à réduire l'observance du patient ainsi que les effets indésirables de traitements conventionnels. La naringénine est une substance naturelle Flavonoïde pouvant être extrait des agrumes, tomates, cerises, pamplemousse et cacao. Comme la plupart des flavonoïdes, la naringénine s'est avérée expérimentalement avoir plusieurs potentiels pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires en raison de la naringénine a des propriétés pour produire suffisamment substitutions hydroxyle (-OH), qui lui confèrent la capacité de récupérer les ROS. Ainsi, il a considéré que la naringénine pouvait diminuer et/ou améliorer les états pathologiques où l'oxydation ou l'inflammation est réputée jouer un rôle essentiel [32].

### **2.2.4.3. Effets anti cancérigènes**

Études animales impliquant des rats et des souris, ainsi que des études in vitro études utilisant des lignées cellulaires humaines, ont démontré capacité de la naringénine à inhiber la carcinogenèse à trois stades : La promotion tumorale, l'angiogenèse et la croissance tumorale. La naringénine est également connue pour provoquer des effets cytotoxiques et apoptotique. Effets sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses de manière dose-dépendante ainsi qu'inhibe la croissance tumorale dans le sarcome S-180 implanté souris, suggérant que la naringénine peut potentiellement être utilisée pour inhibent la croissance tumorale. Des effets cytotoxiques ont également été induite dans les lignées cellulaires cancéreuses humaines lorsque des concentrations élevées de naringénine ont été administrés (50 % d'efficacité concentration : 150-560  $\mu$ M). Cependant, l'utilisation de flavonoïdes en tant qu'agents chimio préventifs ou chimio thérapeutiques du cancer nécessite le développement de nouveaux flavonoïdes ou naringénine dérivés pouvant induire une cytotoxicité à faible concentration d'une manière dépendante du type de cellule [33].

### **2.2.4.4. Effet gastro-intestinal**

La pré-administration de naringénine a significativement réduit la sévérité de la colite et a entraîné une régulation à la baisse de médiateurs pro-inflammatoires (NO synthèse inductible (iNOS), molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), monocyte protéine chimio attractante-1 (MCP-1), cyclo-oxygénase-2 (Cox2), TNF- $\alpha$  et IL-6 ARNm) dans la muqueuse du côlon. La diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, spécifiquement TNF- $\alpha$  et IL-6, corrélés à une diminution de ARNm et protéine du récepteur de type Toll 4 (TLR4) muqueux. La protéine Phospho-NF- $\kappa$ B p65 a été significativement diminuée, qui était en corrélation avec une diminution similaire de phospho-I $\kappa$ B $\alpha$  protéine. Conformément aux résultats in vivo, la naringénine exposition bloquée stimulée par les lipopolysaccharides translocation de NF- $\kappa$ B p65 dans le macrophage de souris RAW264.7cellules. De plus, des tests de rapporteur NF- $\kappa$ B in vitro effectués sur des cellules HT-29 coliques humaines exposées à la naringénine a démontré une inhibition significative de l'expression de la luciférase NF $\kappa$ B induite par le TNF- $\alpha$  [34]

### **2.2.4.5. La naringénine améliore l'immunité**

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont capables d'identifier et de tuer les cellules tumorales ainsi que les cellules infectées par le virus sans pré sensibilisation. Les cellules NK expriment l'activation et l'inhibition récepteurs, et peut faire la distinction entre normal et tumoral cellules. La présente étude a été conçue pour démontrer l'importance du niveau d'expression des ligands

NKG2D sur lignée cellulaire de lymphome de Burkitt, Raji, dans l'amélioration des cellules NK activité cytolytique. Divers flavonoïdes ont été utilisés comme stimulants pour améliorer l'expression des ligands NKG2D. Lyse des cellules NK l'activité contre Raji n'a pas été modifiée par le prétraitement de naringénine avec lutéoline, kaempférol, taxifoline et hespérétine. Cependant, le traitement par la naringénine a montré une augmentation sensibilité à la lyse des cellules NK que les cellules témoins non traitées. Le l'activité de la naringénine était due à l'amélioration de l'expression du ligand NKG2D. Ces données prouvent que l'activité anti tumorale de la naringénine peut être due au ciblage de l'expression du ligand NKG2D et suggère un possible rôle immunothérapeutique pour le traitement du cancer [35].

### 2.3. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont l'un des ingrédients actifs les plus importants en pharmacologie .Ce sont des substances organiques contenant de l'azote avec des propriétés basiques. Ou amer, aux propriétés thérapeutiques ou toxiques. Les alcaloïdes sont utilisés comme agent anticancéreux, sédatif et son effet sur les troubles neurologiques (maladie Parkinson) [36]

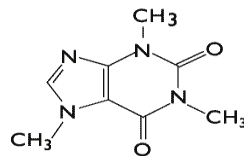


Figure 9 : Structure des alcaloïdes [37]

### 2.4. Composés terpéniques

Les terpènes (= terpénoïdes) sont des constituants communs des cellules végétales et ils constituent le principe olfactif des plantes (Klass et all.2002) .Ces molécules se présentent sous forme d'huiles essentielles, de pigments (carotène), d'hormones (acide asimidique), de stérols (cholestérol) [38]

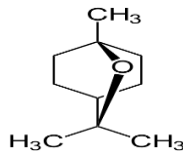


Figure 10 : Structure des terpènes [39]

### 3. Utilisation

Depuis plusieurs années, l'utilisation de plantes médicinales ou de préparations à base de plantes connaît un succès croissant. Aujourd'hui, plus de la moitié de la population mondiale utilise la phytothérapie . Les plantes médicinales sont utilisées pour produire des médicaments, des pommades, des crèmes et d'autres produits naturels. Dans les pays en développement, environ 90 espèces de plantes sont utilisées pour produire des médicaments industriels à partir de mélanges de mauvaises herbes. Environ 30 % des médicaments prescrits par les médecins sont d'origine naturelle, contre 50 % des médicaments en vente libre. Parmi les médicaments d'origine végétale, le paclitaxel, isolé de *Taxus chinensis*, a sa place dans le traitement des cancers gynécologiques. L'artémisinine, une substance isolée de l'*Artemisia annua*, est utilisée pour traiter les formes pharmaco résistantes du paludisme. Ginkgo biloba sous forme d'extrait pour les troubles de la circulation cérébrale (Tableau.4) [40].

**Tableau 4 :** Principales plantes médicinales et leurs usages médicinaux [41] .

<b>Plantes</b>	<b>Usage médicinaux</b>
<b>Aloès (aloévera)</b>	Pate de plantes fraiche contre les plaies et brulure bénignes
<b>Grande camomille (tanacetum parthenium)</b>	Feuilles fraîches ou teinture contre la migraine et maux de tête
<b>Mélissa (mellissa officinalis)</b>	Infusion contre l'auxiété, sommeil difficiles, indigestion, lotion contre l'herpés
<b>Soucis (calendula officinalis)</b>	Crème contre les coupures, écorchures, infusion contre les mycoses
<b>Menthe poivrée (mentha piperita)</b>	Infusion contre le mal de tête et indigestion, lotion contre les démangeaisons
<b>Romarin (remarinus officinalis)</b>	Infusion comme le tonique du système nerveux et contre la digestion difficiles
<b>Souge officinales (salvia officinales)</b>	Infusion contre la maux de gorge, aphtes et diarrhées
<b>Mille pertuis (hypericum perforatum)</b>	Teinture contre la dépression et trouble de la ménopause, huile antiseptiqueet cicatrisantes
<b>Thym (thymus vulgaris)</b>	Infusion contre le taux rhume et infections pulmonaires, lotion contre les mycoses

#### 4. Domaines d'applications médicaux

Les plantes médicinales sont utilisées par les médecins et les guérisseurs traditionnels pour traiter les maladies. Ces plantes médicinales sont utilisées dans toutes les formes et conditions pathologiques. Les antibiotiques, comme l'ail (*Allium sativum*), augmentent la résistance des poumons. Les diurétiques, tels que *Zea mays*, stimulent la production d'urine. Les laxatifs comme le séné (*Cassia senna*) stimulent le transit intestinal [42].

#### 5. Les plantes médicinales utilisées en l'Est algérien

Dans cette étude bibliographique nous comptons 21 plantes différentes utilisées par les patients. La plante la plus utilisée est *Nigella sativa*, suivie par *Aristolochia rotunda L*, *Annoma muricata*, *Ephedra alata* et *Thymus vulgaris* chacun, *berbaris vulgaris* et d'autres plantes. Une autre étude en Algérie est conclue qu'*Ajuga iva*, *Anthemis nobilis*, *Artemisia absinthium*, *Artemisia herba alba*, *Eucalyptus globulus*, *Globularia alypum*, *Juniperus phoenicea*, *Marrubium deserti*, *Marrubium vulgare*, *Neurium oleander*, *Olea europea*, *Origanum glandulosum*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* et *Santolina rosmarinifolia* sont les plantes les plus utilisées en Msila [43].

**Chapitre 3**  
**L'effet thérapeutique**  
**anticancéreux de**  
**plantes médicinales**

Les principes actifs sont des métabolites secondaires largement présents dans les plantes médicinales de manière très variable. D'une part, on peut trouver divers composants chimiques dans une même espèce, c'est pourquoi la plante est très riche en principes actifs et biologiquement très efficace dans le traitement du cancer, puisque ces principes peuvent agir au niveau de divers sites moléculaires. D'autre part, on constate qu'un même principe actif peut être présent dans plusieurs espèces végétales.

## **1. Les effets thérapeutiques anticancéreux des principes actifs**

### **1. L'ail**

#### **1.1. Principes actifs**

L'ail contient des glycosides, des flavonoïdes, des acides aminés, des vitamines, des acides gras, des minéraux et de l'« alliinase ». Mais ses principaux composants bioactifs sont des composés soufrés (0,5 % à 1,3 %), tels que l'allicine, l'allicine (disulfure de diallyle DADS), le trisulfure de diallyle (DATS) et l'alcool allylique sulfuré (AM). L'allicine n'est pas présent dans l'ail tant qu'il n'est pas écrasé, une action qui active l'alliinase. Ainsi, la présence de trois protéines (QR-1, QR-2 et QR-3) affecte le système immunitaire [44].

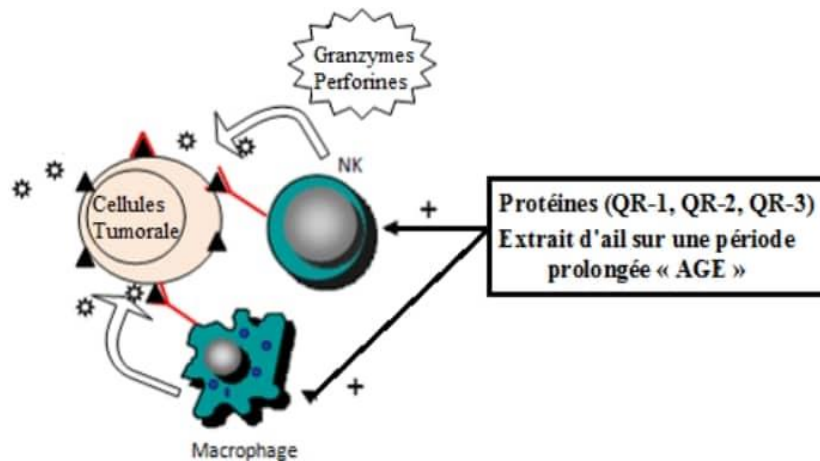
#### **1.2. Effets immunostimulateurs de l'immunité innée**

##### **1.2.1. La phagocytose**

Pour cette fonction, la fraction protéique de l'extrait d'ail améliore la réponse des macrophages aux cellules tumorales sur une période « AGE » plus longue (jusqu'à 20 mois, produisant un extrait d'ail inodore contenant des composés organosoufrés stables et solubles dans l'eau) cytotoxicité [45].

##### **1.2.2. La fonction cytotoxique des NK**

Les protéines isolées de l'ail régulent l'activité des cellules NK dans les ganglions lymphatiques mésentériques de la souris, tandis que les AGE régulent le nombre et l'activité des cellules NK chez les patients atteints de divers cancers avancés [46].



**Figure 11.** Stimulation de l'activité cytotoxique des macrophages et cellules NK [47]

### 1.3. Effet antitumorale des composés organosulfurés

La cytotoxicité de l'extrait d'ail a été testé contre trois lignées cellulaires cancéreuses malignes (gastrique, mammaires et du colon) et une lignée cellulaire non maligne. Les résultats ont révélé que les lignées des cellules mammaires et gastriques testées sont sensibles à l'extrait d'ail. *In vivo* sur des souris chimériques l'alliinase a été conjuguée à l'anticorps monoclonal (rituximab), qui reconnaît l'antigène CD20. Les dérivés de l'ail influencent un nombre important de mécanismes moléculaires dans la cancérogenèse, dont la formation d'adduits d'ADN, l'élimination des radicaux libres, la mutagenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire et l'angiogenèse [48].





**Figure12.** Mécanisme d'action des composés organosulfurés de l'ail dans la prévention du cancer [49]

## 2. Curcuma

### 2.1. Les principes actifs

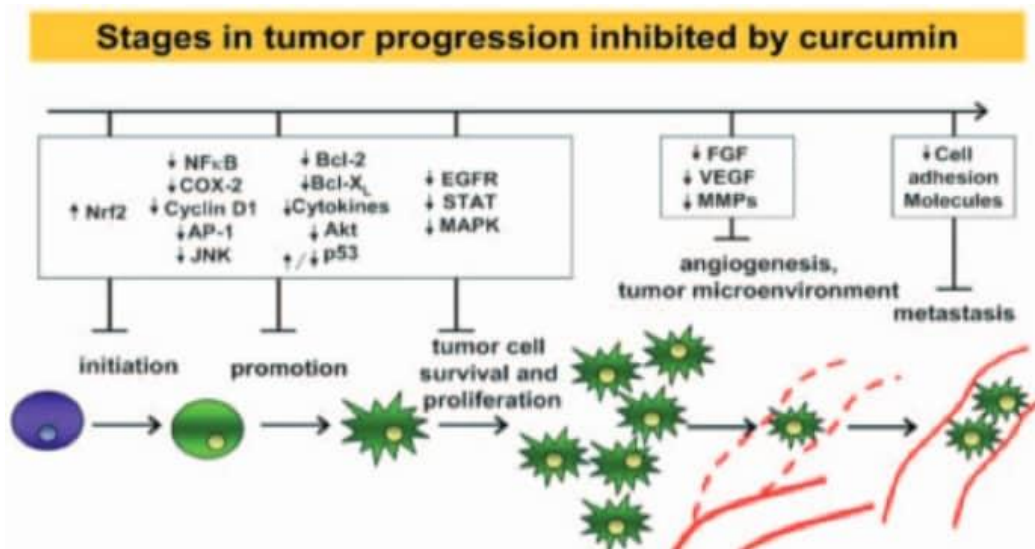
La curcumine est une des molécules actives du curcuma. Il est consommé de façon ancestrale dans de nombreux pays orientaux pour ces vertus médicinales. Depuis plus de 20 ans, la science a validé les nombreux bénéfices des molécules actives du curcuma [50].

### 2.2. L'effet anticancéreux

La curcumine est un composé polyphénolique obtenu à partir du rhizome du curcuma (*Curcuma longa*). Elle possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Elle peut inhiber la prolifération cellulaire, l'invasion, la migration, l'angiogenèse et induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans divers cancers, tels que le cancer du sein, le cancer de la bouche, le cancer gastrique, le cancer du côlon et le cancer de la prostate. Ces effets sont dus au ciblage d'un grand nombre de voies et molécules de signalisation comme NF- $\kappa$ B, MAPK, p53 ainsi que divers miARN, comme miR-21 et miR-192-5p. Le traitement par la curcumine inhibe la prolifération cellulaire et entraîne une réduction de l'expression du miR-130 en inhibant la voie Wnt/ $\beta$ -caténine par la diminution de

l'accumulation protéique de la  $\beta$ -caténine, de l'axine et de TCF4 (*Transcription Factor 4*) et l'augmentation de l'expression génique de *Nkd2* (*Naked cuticle 2*) qui est un gène suppresseur de tumeurs dont le rôle est l'inhibition de la voie Wnt/  $\beta$ -caténine [51].

La curcumine présente une activité anticancéreuse à la fois *in vitro* et *in vivo* par divers mécanismes. Il inhibe les métastases et l'angiogénèse des cellules malignes, les stades initiaux du cancer, et en tant qu'inhibiteur, il induit l'apoptose dans une variété de types de cellules cancéreuses.. La curcumine est un inhibiteur de la signalisation B caténine/ Tcf dans la cellule cancéreuse gastrique, du côlon et de l'intestin et supprimait l'induction du facteur de transcription Egr-1 (Protéine de réponse de croissance précoce 1) et module ainsi l'expression des gènes régulés par Egr-1 dans les cellules endothéliales, les fibroblastes et la croissance des cellules cancéreuses du côlon. Elle influence les voies de signalisation multiples, y compris les voies de survie telles que celles réglementées par le facteur nucléaire kappa B (NF-kB), Akt et les facteurs de croissance; voies cytoprotectrices dépendantes le facteur de transcription nuclear Nrf2; et les voies métastatiques et angiogéniques. La curcumine inhibe le développement et la progression du cancer, ciblant de multiples étapes dans la voie de la malignité [43].



**Figure13 :** Stades de progression tumorale inhibés par la curcumine [43].

La curcumine inhibe la télomérase. Les télomères sont les extrémités des chromosomes et les protecteurs du code génétique. Mais à chaque division cellulaire, elles rétrécissent un peu jusqu'à atteindre une taille critique, empêchant toute nouvelle cellule de se diviser (alors elles entrent en "sénescence"), ou provoquant le suicide des cellules (apoptose). La télomérase n'est pas présente dans la totalité de nos cellules : seules nos cellules souches et certaines cellules

du système immunitaire (en particulier les lymphocytes T) sont préoccupantes. La télomérase surexprimée dans 80 à 90 % des cellules cancéreuses et permet de les immortaliser : elles peuvent alors se diviser indéfiniment sans que leur «horloge circadienne» marque la fin de leur activité. L'inhibition de ces activités de télomérase n'entraîne la mort cellulaire qu'après quelques cycles de division [52].

### **3. Le gingembre**

#### **3.1. Principes actifs**

Les rhizomes de gingembre contiennent de l'oléorésine composée de shogaol et de gingérol, qui peuvent accélérer le transit intestinal. Contient des huiles essentielles, de l'amidon, des multivitaminés (B1, B2, B3, C) et des minéraux (manganèse, phosphore, magnésium, calcium, sodium, fer) pour un effet rafraîchissant [53].

#### **3.2. Effet anticancéreux**

Le 6-zingérol et la zingéron ont une activité antimétabolique en culture cellulaire. L'extrait hydro alcoolique de rhizome stimule la production des cytokines IL1 et IL6 et GM-CSF impliquées dans l'activité hématopoïétique et macrophage. Les effets secondaires de toute chimiothérapie comprennent les nausées et la perte de cheveux. Le gingembre peut réduire les nausées qui surviennent avec certaines cellules cancéreuses [54].

### **4. Le thé vert**

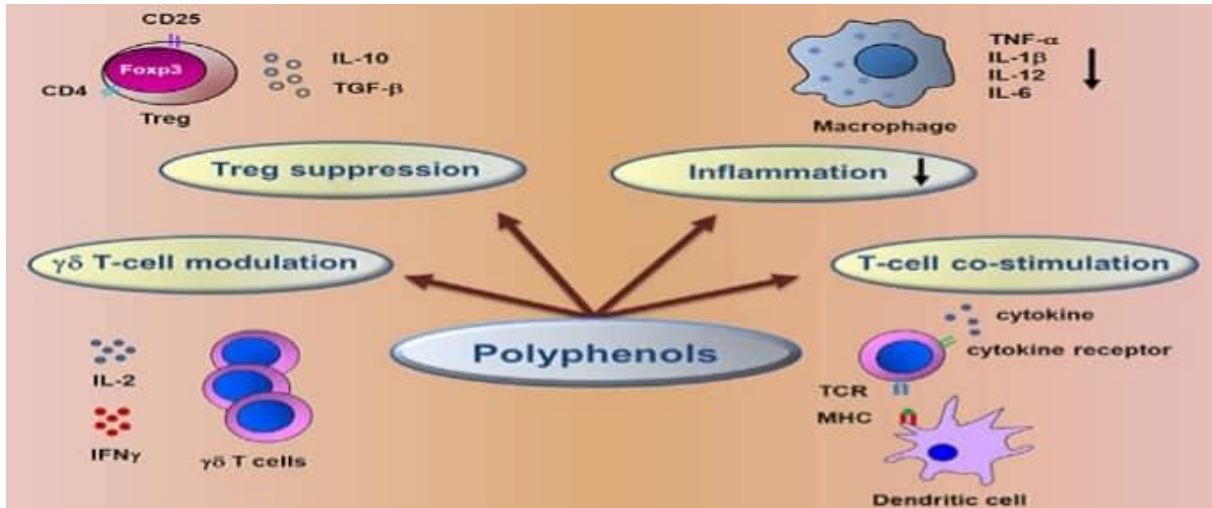
#### **4.1. Les principes actifs**

Xanthines, caféine (de 1 à 5%, selon les variétés), théobromine, Polyphénols (environ 30%), flavonoïdes (dont la quercétine et les catéchines), vitamines C, B1, B2 et K. Les Polyphénols, aux propriétés antioxydantes, et la caféine, stimulante, sont les principes actifs les plus utilisés en phytothérapie.

#### **4.2. Effet anticancéreux de polyphénols**

De plus en plus des preuves indiquent clairement que le régime alimentaire influence les bras innés et adaptatifs du système immunitaire. Les cellules immunitaires innées, telles que les macrophages, les suppresseurs dérivés de la myéloïde, les cellules dendritiques et tueuses naturelles et les cellules immunitaires adaptatives (lymphocytes T et B) peuvent infiltrer les tissus tumoraux. Plusieurs études ont rapporté l'effet antitumoral des Polyphénols par la modulation de la fonctionnalité des lymphocytes T pour reconnaître et lyser les cellules tumorales améliorant la réponse immunitaire et neutralisant l'évasion immunitaire, une

caractéristique de la progression du cancer. Marquez et ses collègues ont montré le CAPE est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules T médiée par les récepteurs des cellules T. Cette inhibition se fait via la suppression à la fois de la transcription du gène *IL-2* et de la synthèse de l'*IL-2* dans les cellules T stimulées. CAPE inhibe la liaison et l'activité transcriptionnel de l'ADN de *NFκB* et *NFAT* (*Nuclear factor of activated T-cells*) qui sont deux facteurs de transcription pour l'activation des cellules T [55].



**Figure14:** Les principaux mécanismes impliqués dans le contrôle de l'inflammation et dans la réponse immunitaire antitumorale induite par les Polyphénols dans le CCR [55].

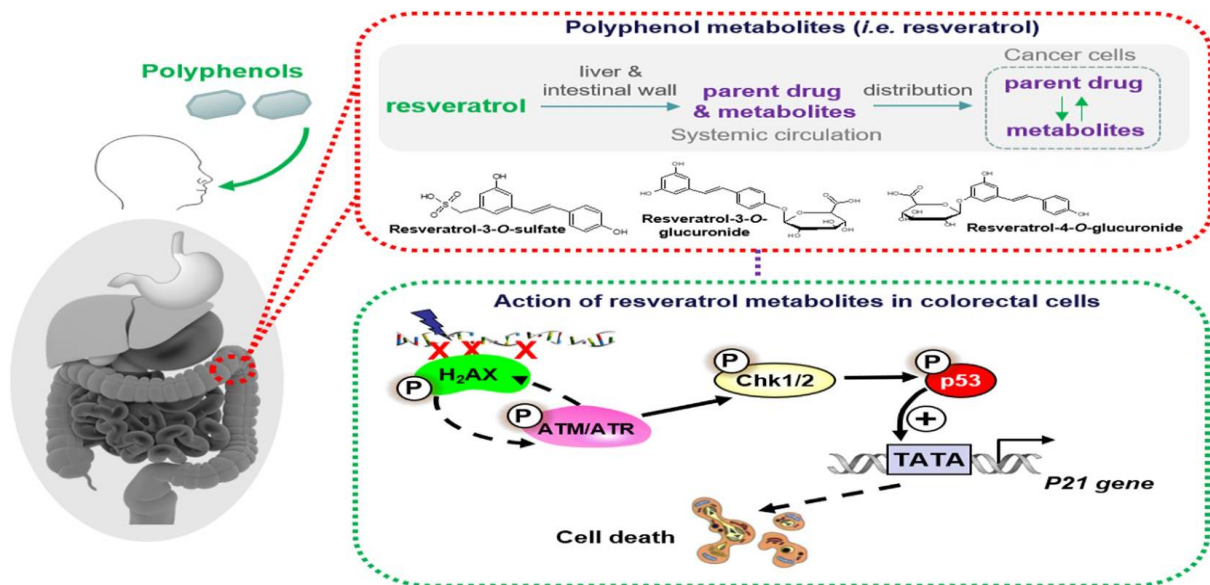
#### 4.2.1. L'artépilline C

C'est un composé phénolique possède également des propriétés anti tumorale potentielles et il exerce une telle action par différents mécanismes, notamment l'arrêt du cycle cellulaire. Pour clarifier l'effet de l'artépilline C sur les cellules tumorales, des cellules WiDr du cancer du côlon humain ont été utilisées. Après le traitement des cellules aux différentes concentrations de l'artépilline C (0 à 100 μM) pendant 72h, les résultats du test MTT ont montrée une suppression de la croissance cellulaire de manière dose dépendante. Ainsi il induit un arrêt de la phase G0/G1 et qui s'accompagne d'une diminution des cellules cancéreuses en phase S [56].

#### 4.2.2. Le resvératrol

S'est avéré efficace pour prévenir toutes les étapes du développement du cancer et a été trouvé efficace dans la plupart des cancers, y compris le sein, l'estomac, le côlon, le poumon.

Bishayee et al. Signalé que le resvératrol peut affecter la cancérogénèse en modulant les voies de transduction du signal qui contrôlent la division et la croissance cellulaire, apoptose, inflammation, angiogénèse et métastase. *In vivo*, le resvératrol a montré son efficacité dans prévenir et traiter les tumeurs de l'œsophage, de l'intestin et du côlon. Divers mécanismes anticancéreux du resvératrol ont été suggérés, y compris l'inhibition de l'angiogénèse, des métastases et induction de l'apoptose. Le resvératrol exerce des propriétés anticancéreuses en induisant un arrêt dans le cycle cellulaire et la mort des cellules cancéreuses *in vitro*. En effet, le métabolite du resvératrol R3S seul (30  $\mu$ M) a pu bloquer la progression du cycle cellulaire et induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon humain SW480 et SW620. Ce mécanisme impliquait une induction de dommages à l'ADN par un processus d'oxydation de l'ADN médiée par l'induction de la phosphorylation de l'histone H2AX. Cette protéine clé conduit l'activation de cascades de kinases impliquant le phosphorylation des kinases Checkpoint, Chk1 et Chk2, avant la phosphorylation de p53, qui joue un rôle sur le facteur transcriptionnel sur le gène p21, entraînant ainsi l'induction de la mort cellulaire. Au contraire, il a été montré que R3G, R4G et R3S pouvaient inhiber la croissance mais avec des cibles moléculaires intracellulaires distinctes dans Caco-2, HCT-116 et CCL-228 des cellules cancéreuses du côlon [57].



**Figure15** : Actions des métabolites du resvératrol dans le cancer colorectal[57].

Dans les lignées de cancer colorectal, le resvératrol induit un blocage en phase S dans les SW480, HCT-116 et Caco-2. En revanche, sur des Cellules HT29, également issues de cancer colorectal, le resvératrol peut induire un blocage du cycle non pas en phase S, mais en phase G2. Ces effets sont dus à l'action du resvératrol sur les cyclines, les Cdks et les diverses

molécules impliquées dans leurs régulations. Le resvératrol est capable d'induire la mort cellulaire chez les cellules tumorales par différentes voies telle que la voie intrinsèque d'apoptose. Le resvératrol a un effet optimal dans l'immunomodulation et la réduction des cellules cancéreuses. Hong et al. (2017) ont montré que la trans-scirpusine A (TSA), une oligomère du resvératrol, a été rapportée pour inhiber la croissance des cellules Her2/CT26 du cancer colorectal in vivo chez la souris. Parmi les différents mécanismes impliqués dans son efficacité antitumorale, TSA surmonte le microenvironnement immunosuppresseur associé à la tumeur en réduisant le nombre de cellules T régulatrices CD25-FoxP3 et de cellules suppressives dérivées des myéloïdes. Les Polyphénols anti-inflammatoires, tels que l'acide chlorogénique et le resvératrol, ont supprimé de manière significative la sécrétion de plusieurs cytokines (interféron gamma IFN- $\gamma$ , facteur de nécrose tumorale alfa TNF- $\alpha$ ) et ont réduit l'infiltration colique des cellules CD3+T produisant ces cytokines et neutrophiles dans la colite associée au modèle expérimental du CCR [58].

#### **4.2.3. Le ciblage des PI3K par les Polyphénols**

La signalisation PI3K/AKT conduit à une apoptose réduite, stimule la croissance cellulaire et augmente la prolifération. Dans des conditions normales, l'activation de PI3K/AKT est étroitement contrôlée et dépend à la fois des signaux de croissance extracellulaire et de la disponibilité des acides aminés et du glucose. Des aberrations génétiques conduisant à une hyperactivation de PI3K/AKT sont observées à une fréquence considérable dans tous les nœuds majeurs de la plupart des tumeurs. Dans le cancer colorectal, les changements de voie les plus couramment observés sont la surexpression d'IGF2, les mutations de PIK3CA et les mutations et délétions de PTEN. Ensemble, ces altérations se retrouvent dans environ 40 % des tumeurs du gros intestin. De plus, mais non mutuellement exclusives, des mutations de KRAS sont observées à une fréquence similaire. Il existe cependant des événements supplémentaires, moins fréquents et plus mal compris, qui peut également pousser la voie PI3K/AKT en surcharge et ainsi favoriser la croissance maligne [59].

##### **4.2.3.1. Inhibition de la prolifération cellulaire**

La prolifération cellulaire non régulée est l'une des principales caractéristiques de cancer. La prolifération cellulaire est contrôlée par une série de sérine tyrosine les kinases appelées kinases dépendantes de la cycline (CDK). Ces molécules sont activées à des intervalles spécifiques du cycle cellulaire tout en agissant comme un point de contrôle pour contrôler si les cellules sont qualifiées pour subir une division. Les agents affectent différentes molécules impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, par exemple polyphénol.

L'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) en tant que polyphénol enrichi à partir de thé vert a montré des effets anti-prolifératifs. Cet effet s'exerce via la diminution de l'expression de PI3K phosphorylé et Akt. La grenade, riche en Polyphénols, s'expose à avoir des effets anti-tumoraux sur les cancers colorectaux. Banerjee et al. a supplémenté des rats Sprague-Dawley avec du jus de grenade (2504,74 mg l'acide gallique) et a constaté qu'il provoque une réduction de la prolifération cellulaire et des foyers aberrants de cellules colorectales. Parallèlement à ces modifications histologiques, la phosphorylation de PI3K/Akt est inhibée, et une augmentation est montrée dans l'expression de miR-126. Une autre partie de cette étude a montré que cela a conduit à un fort effet anti-inflammatoire dans la cellule cancéreuse HT-29 du côlon. Méthyl 3,5-dicaffeoyl quinate un flavonoïde trouvé dans les plantes avec des activités antioxydantes ont prouvées des effets anti-prolifératifs sur les lignées cellulaires de cancer du côlon HT-29. Il induit un arrêt de G0 à G1 dans ces cellules causé par une augmentation des niveaux de p27 et une diminution de la cycline D1 et p53, ainsi qu'une phosphorylation inhibée de PI3K/Akt. Cet agent est également capable d'induire l'apoptose en modifiant l'équilibre entre BAX et BCL-2. La quercétine est un autre flavonoïde avec une grande capacité à arrêter la prolifération de cellules cancéreuses du côlon. Il a des effets anti-prolifératifs en réduisant la signalisation de PI3K/Akt/mTOR [60].

#### **4.2.3.2. Induction de l'apoptose**

L'apoptose est définie comme la mort cellulaire programmée. Les cellules qui accumulent des dommages importants à l'ADN et ne peuvent pas être réparés par les voies de réparation de l'ADN initient l'apoptose. Cependant, les cellules malignes ont développé des stratégies pour échapper à l'apoptose y compris des mutations dans p53 et une expression réduite de molécules appelées les caspases qui sont les principaux médiateurs et effecteurs de l'apoptose tandis que altérer la signalisation externe. Etudes cliniques dans le domaine du cancer ont montré que cibler l'apoptose est une stratégie efficace pour lutter contre cancer. Parmi les stratégies de ciblage de l'apoptose est le ciblage de la voie périphérique il est efficace dans la survie cellulaire et l'apoptose, disent Akt et sa signalisation en aval, à savoir l'axe PI3K-Akt-FOXO. Théoriquement, comme les Polyphénols sont capables de cibler cette voie, ils peuvent avoir également des effets bénéfiques sur l'altération de l'apoptose. Une étude a montré que la silibinine est capable d'induire l'apoptose avec une diminution de l'expression de FoxM1, qui dépend de PI3K, mais indépendamment du statut fonctionnel Akt. Le phloroglucinol est testé sur des cellules cancéreuses du côlon HT29. Les résultats ont montré que cet agent a la capacité de réguler négativement la signalisation IGF-1. L'inhibition de

l'IGF-1 est a entraîné l'inactivation des cascades de signalisation en aval comme PI3K/Akt/mTOR. Le concept d'apoptose concerne la chimioprévention des cancers [60].

## **5. Nigella sativa**

### **5.1. Les principes actifs**

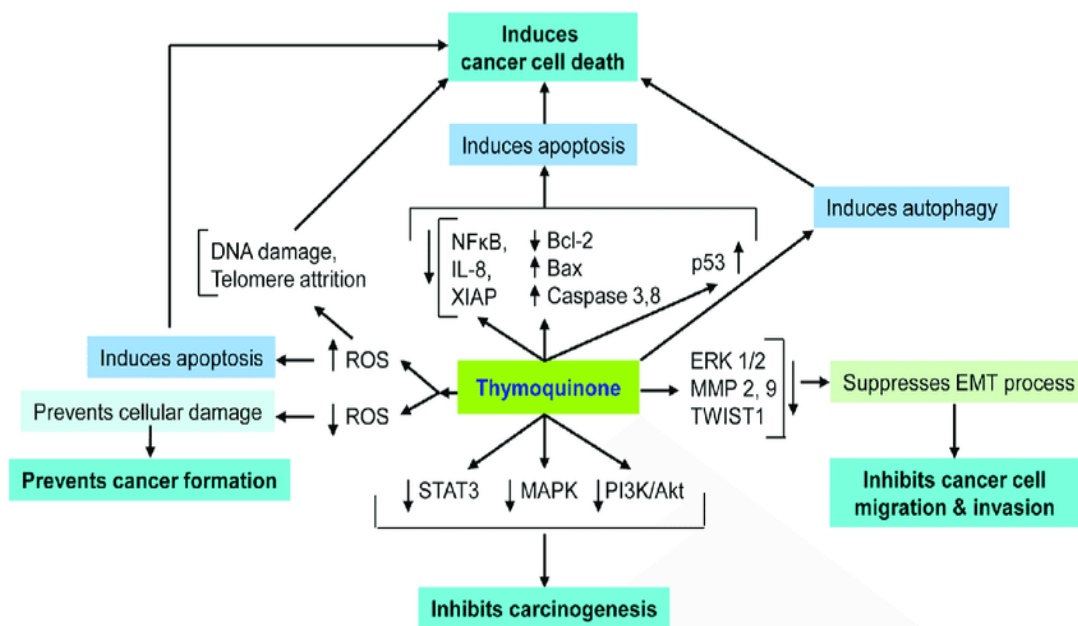
Les graines de nigelle cultivée contiennent des protéines, des lipides, des glucides, des acides aminés ainsi que des métabolites secondaires, qui sont reconnus pour leur activité pharmacologique. En effet, les graines de cumin noir ont une forte teneur en thymoquinone, en thymohydroquinone, en dithymoquinone, en thymol et en oméga-3 et oméga-6.

### **5.2. Effet anticancéreux de thymoquinone**

Dans les lignées cellulaires du cancer du côlon, l'agent anticancéreux thymoquinone a causé réduction significative du nombre de tumeurs développées, diminution des molécules pro-cancéreuses ( $\beta$ -caténine, Wnt, COX-2, NF- $\kappa$ B, VEGF, iNOS et HSP-90) ainsi qu'une amélioration considérable des biomarqueurs anti-tumorigenèse (CDNK-1 A, DKK-1, TGF $\beta$ /RII, TGF- $\beta$ 1 et smad4). Récemment, Hsu et al. a rapporté l'effet cytotoxique de la thymoquinone contre le LoVo humain (un côlon humain d'adénocarcinome) et la prolifération des cellules cancéreuses du côlon. Ils ont trouvé que la concentration de thymoquinone (20  $\mu$ mol/L) a nettement diminué les expressions de p-Akt, p-PI3K,  $\beta$ -caténine et p-GSK3 $\beta$  ainsi qu'a supprimé l'expression de COX-2 au niveau de la transcription, ce qui encore réduit les niveaux de PGE2 et la suppression de l'activation d'EP2 et EP4. De plus, la thymoquinone a supprimé la translocation nucléaire de  $\beta$ -caténine, inhibe EP2 et EP4, diminue les taux de cofacteurs LEF-1 et TCF-4. Kensara et al. a déterminé que la supplémentation de la thymoquinone (35 mg/kg/j ; 3 j/semaine) réduit significativement le cancer colorectal induit par l'azoxyméthane (AOM) chez les rats mâles Wistar par de multiples voies telles que la réduction de la taille et des tumeurs des foyers de cryptes aberrants, réprimant l'expression du Wnt précancéreux, COX-2,  $\beta$ -caténine, NF- $\kappa$ B, TBRAS, VEGF, iNOS et régulé à la hausse de l'apparition de Smad4, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ RII, DKK-1, CDNK-1 A et GPx. Chen et al. ont signalé que la supplémentation en la dose de thymoquinone (2  $\mu$ M) a fortement augmenté l'indice de mort cellulaire totale, induite la mort cellulaire apoptotique, activée la mort cellulaire autophagique et causé la perméabilité de la membrane externe mitochondriale (MOMP) dans les cellules cancéreuses du côlon CPT11-R LoVo. De même, dans une autre étude rapportée par les investigations, ils ont évalué que l'utilisation orale de la thymoquinone à la dose de 2,5  $\mu$ M améliore nettement la réplication fidélité, diminution de l'incidence et de



la multiplicité des tumeurs dans les cellules cancéreuses (HCT116). Le rôle anticancéreux de la thymoquinone dans les cellules HCT116 du cancer du côlon humain sont liées à l'induction de l'apoptose, suppression des expressions de Bcl-2 & Bcl-x1, les caspases et la poly-(ADP-ribose) polymérase (PARP) clivée. Ça aussi montré une atténuation de la phosphorylation des kinases en comptant Janus-activated Src kinase, kinase-2 (JAK2), facteur de croissance épidermique récepteur (EGFR) tyrosine kinase, induit la mort cellulaire apoptotique et bloquée la signalisation STAT3. De même, la thymoquinone (5 mg/kg) a également prévenu de la carcinogénèse du côlon induite par la 1,2-diméthyl-hydrazine (DMH) (20 mg/kg) chez le rat Wistar en supprimant le stress oxydatif, réduisant l'incidence tumorale, et degré de dysplasie. La Thymoquinone dans HCT116 et HCT116 (p53<sup>-/-</sup>) inhibé la prolifération cellulaire, induit l'apoptose, régulé positivement la p21 (cip1/waf1), la régulation négative de la cycline E et causé l'arrêt du cycle cellulaire S/G 2. La carcinogénèse du côlon induite par la 1,2-diméthylhydrazine- (DMH-) chez les rats mâles Wistar qui est associée à une augmentation des niveaux de malondialdéhyde, et la réduction des enzymes antioxydantes telles que les activités de la glutathion peroxydase, de la catalase et du superoxyde dismutase, tandis que la thymoquinone a empêché ces changements induits par les dommages érythrocytaires induits par la DMH. Elle a significativement régulé le gène de survie CHEK1, réduit les niveaux de protéines et d'ARNm de CHEK1 dans les cellules p53<sup>-/-</sup> de nude souris. La thymoquinone a provoqué un arrêt en phase G1 du cycle cellulaire, induit apoptose, amélioration de l'expression de l'ARNm de p53,, inhibition de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 dans lignée cellulaire de cancer du côlon HCT116 [61].



**Figure16** : Mécanisme anticancéreux de la thymoquinone [61]

## 6. Activité immunostimulante et antitumorale de polysaccharide

Actuellement plusieurs classes de polysaccharides extraits de nombreuses plantes médicinales contribuent au traitement de différents types de cancer. Les polysaccharides de *Angelica acutiloba* (Apiaceae) ont un effet antitumoral dû à la potentialisation des fonctions effectrices des lymphocytes T. Plusieurs études ont prouvé que l'activité anticancéreuse des polysaccharides est due à leur pouvoir immunostimulant ou immunomodulateur. Les macrophages sont activement impliqués en tant que cellules effectrices dans le système de défense contre l'infection bactérienne ou virale et les maladies néoplasiques. Une stimulation sélective de cette population de cellules sera de grand intérêt. Des études ont montré qu'une augmentation de l'activité des cellules phagocytaires, principalement les macrophages *in vivo* suite à l'utilisation des polysaccharides de type glucan. Les polysaccharides (EPS) dans les cultures tissulaires ont un rôle important dans la thérapie anti-tumorale et dans le combat des systèmes infectieux, cette action est la conséquence de la stimulation puissante des fonctions cytotoxiques extracellulaires des macrophages et de l'augmentation de la production et de la sécrétion des radicaux de l'oxygène et de l'IL-1. L'effet d'EPS sur les macrophages est indépendant de toute coopération avec les lymphocytes. Cela n'empêche pas que les EPS ont des effets sur la prolifération des lymphocytes B. L'ABP induit *in vitro* la synthèse de l'IL1 et de  $TNF\alpha$  par les macrophages. Les polysaccharides et les glycoprotéines accroissent l'immunité non spécifique et induisent la production d'immunoglobulines. Le Rhamno-galactane a une activité modulatrice du complément. L' $\alpha$ -D-glucan inhibe la prolifération de différentes lignées de cellules tumorales. Son mécanisme d'action repose sur l'activation de différentes sous-populations des lymphocytes comme les cellules NK, les cellules T, et les cellules B. En plus l' $\alpha$ -D-glucan stimule la synthèse de plusieurs cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18,  $TNF\alpha$  et les protéines impliquées dans la chimiotaxie des monocytes. Les polysaccharides<sup>1</sup> en favorisant la synthèse de l'IL-2, augmentent l'activité cytotoxique des splénocytes murins. L'activité des cellules tueuses contre les cellules tumorales P815 *in vitro*. Il a été montré que les polysaccharides ont des activités anti-tumorales importantes, ils inhibent le CCR par l'augmentation de la concentration de l'IL-2 et l'IL-6 et en stimulant l'activité des lymphocytes NK. L'arabinogalactane acide, un polysaccharide, induit la production de  $TNF\alpha$ , l'IL-1 et de  $TNF\beta$  par les macrophages, il induit aussi une légère augmentation de la prolifération des cellules T [62].

## 7. L'effet anticancéreux des flavonoïdes

### 7.1. Les icariïnes

Les ICT inhibent la prolifération des cellules cancéreuses et peuvent déclencher la mort cellulaire en provoquant l'apoptose. Cette tendance a été illustrée *in vitro* à l'aide de plusieurs types cellulaires très diverses, comme les cellules cancéreuses de l'ovaire, cellules cancéreuses de l'œsophage, cellules du colon, pour ne citer que quelques exemples récents. Dans la plupart des cas, il a été constaté que le médicament s'engageait dans les voies de signalisation classiques caractéristiques de l'apoptose, avec induction de ROS, l'expression de protéines telles que Bcl-2, les cyclines D1 et E, l'augmentation de l'expression de Bax, et l'activation de différentes caspases *in vitro*. L'icariïne peut également déclencher simultanément l'autophagie et l'apoptose. En fait, selon les types de cellules et les conditions, les ICT peuvent supprimer l'autophagie pour favoriser l'apoptose, ou il peut engager les cellules vers l'autophagie, ou les deux. Les icariïnes peuvent prévenir ou diminuer le stress oxydatif ou l'autophagie induite par les médicaments dans différentes cellules modèles *in vitro*. Inhibition de l'AMPK (avec sh/siARN) inhibe l'autophagie induite par les ICT mais renforce la mort des cellules cancéreuses. Au contraire, l'utilisation d'activateurs AMPK spécifiques a diminué la cytotoxicité induite par les ICT [63].

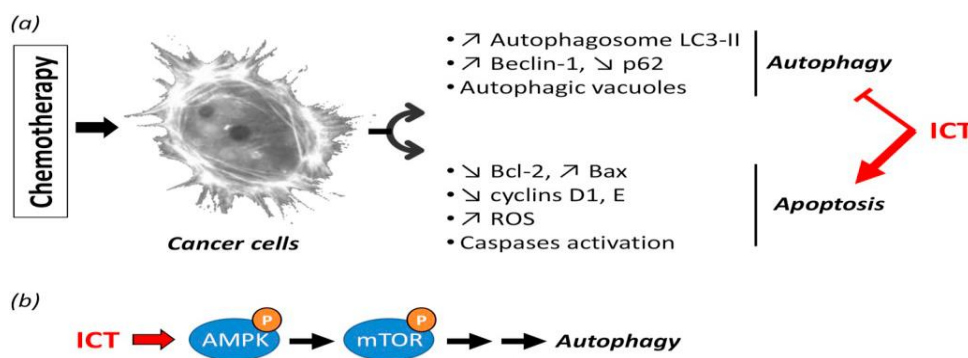


Figure 17 : mort apoptotique et autophagique des cellules cancéreuses par ICT [63]

### 7.2. La lutéoline

La lutéoline est un flavonoïde naturel trouvé pour la première fois dans la plante *Reseda L.* Les recherches pharmacologiques ont montré que la lutéoline a divers effets biologiques comme l'effet antioxydant, anti-inflammatoire et anticancéreux sur divers types de cancers. La lutéoline à des concentrations croissantes (0, 10, 50 et 100  $\mu\text{M}$ ) peut induire aussi

l'inhibition de la migration et de l'invasion cellulaire après 24, 48 et 72 h de traitement des cellules du cancer colorectal à la fois *in vitro* et *in vivo*. Les cellules HT-29, SW480 et SW620 du cancer colorectal humain traitées à la lutéoline et les tests *in vivo* sur les souris nues *BALB/c* greffées par voie sous cutanée par des cellules HT-29, marquent une réduction de la migration et de l'invasion et à travers la diminution de l'expression des métalloprotéinases. Les résultats de la qPCR ont permis de constater que la lutéoline diminue l'expression de miR-384. Cette inhibition entraîne une inhibition de l'expression de la pleiotrophine cible de miR-384, activée par les facteurs de croissance et impliquée dans la progression du cancer et l'angiogenèse [1].

### **7.3. La naringine**

La naringine est un flavanone qui existe sous forme de mélange d'isomères chiraux dans divers fruits, notamment les tomates, les figues et les agrumes. Il possède des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antimutagènes et anticancéreuses. C'est un complément alimentaire naturel utilisé comme puissant antioxydant et agent hépato protecteur. Il a été montré que dans le cancer du côlon, le miR-126 cible directement la sous-unité régulatrice p85 $\beta$  de PI3K et inhibe la voie PI3K/Akt et ses effecteurs tels que NF- $\kappa$ B et mTOR. Il peut également se lier à la 3'-UTR de VCAM-1 afin d'inhiber son expression. La naringénine induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses humaines, alors qu'elle ne montre aucun effet toxique sur les cellules normales à une dose similaire. De plus, la naringénine supprime à la fois la prolifération et la motilité cellulaires en régulant les voies PI3K et MAPK. Song et ses collaborateurs (2015) ont étudié l'activité antiproliférative de la naringénine sur des cellules cancéreuses colorectales humaines, HCT116 et SW480 par le dosage MTT. Les résultats indiquent qu'une diminution significative de la prolifération des cellules HCT116 et SW480 a été observée en réponse au traitement à la naringénine (0 à 200  $\mu$ M) pendant 24 h. Une autre étude menée par les mêmes chercheurs a montré que ce composé régule négativement le niveau de cycline D1, les cellules HCT116 et SW480 ont été traitées avec 0, 50, 100 et 200 M de NAR pendant 24 h. Ils ont observé que NAR est diminué de manière dose-dépendante le niveau de cycline D1 dans les cellules HCT116 et SW480 [64].

### **7.4. La quercétine**

La quercétine est un flavonoïde présent dans beaucoup d'aliments comme la propolis, le thé, les fruits et les légumes comme les pommes, les oignons et le brocoli. Elle a divers effets biologiques tels que les effets anti-inflammatoires, les effets cardiovasculaires et les effets

anticancéreux. Elle inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en provoquant l'apoptose et/ou l'arrêt du cycle cellulaire dans de nombreux cancers (tels que le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus, le cancer du poumon, le cancer du sein et le cancer du côlon). La quercétine inhibe l'activité transcriptionnelle de la voie Wnt en diminuant la concentration nucléaire de "B-caténine dans les cellules de cancer du côlon SW480 et diminue l'expression de gènes cibles régulés par cette voie. Elle agit également comme un inhibiteur des voies MAPK ERK et p38 qui contrôlent l'expression de molécules pro – inflammatoires et nécessaires à la formation de métastases. Elle inhibe la voie NF-KB en modulant l'expression des sous-unités p-50 et p-65, de IKK", phospho-IkB et de l'ubiquitine [65] .

### **7.5. La chrysin**

La chrysin est un composé de la famille des flavones. Elle exerce une variété d'activités biochimiques et pharmacologiques. Elle peut induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses humaines. Pour savoir le mécanisme de cytotoxicité de la chrysin contre les cellules cancéreuses du côlon CT26 via la voie apoptotique intrinsèque, Bahadori et ses collègues (2016) ont traité ces cellules avec différentes concentrations de chrysin (10 à 200 g.mL<sup>-1</sup>) pendant 24 et 48 h. Les résultats montrent que l'inhibition de la prolifération des cellules CT26 est dose-dépendante, en parallèle d'une augmentation de l'activité caspase-3 et caspase-9 dans les cellules traitées avec 40, 80, 100 g.mL<sup>-1</sup> de chrysin de manière dose-dépendante par rapport aux cellules témoins . D'autres chercheurs ont montré que la chrysin peut exercer au moins une partie de son effet anticancéreux en contrôlant l'expression de MMP-9 par l'inhibition de l'activité AP-1 via un blocage des voies de signalisation JNK 1/2 et ERK 1/2 dans les cellules AGS du cancer gastrique [66].

### **7.6. La pinocembrine**

La pinocembrine est un flavonoïde, elle possède des propriétés pharmacologiques pour le traitement de nombreuses maladies telles que le cancer. Kumar et ses collègues (2007) ont trouvé que la pinocembrine induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses de colon HCT 116. Les résultats d'une analyse par Western Blot ont révélé que le traitement avec 100 mM de la pinocembrine induit la translocation de Bax vers les mitochondries, la libération du cytochrome c et donc l'activation de caspase-9 et caspase-3 .

### 7.7. Le kaempférol

Le kaempférol est l'un des flavonoïdes aglycones les plus rencontrés sous forme de glycoside. Il inhibe la prolifération de diverses cellules cancéreuses en déclenchant l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M. Budisan et al ont montré l'effet apoptotique de kaempférolin *in vitro* sur deux lignées cellulaires de cancer du côlon humain, RKO et HCT-116. Pour l'évaluation de l'apoptose, le marquage Hoechst a été utilisé pour le noyau, *Tetramethylrhodamine Ethyl Ester* (TMRE) et superposition de fluorochromes. La diminution de la fluorescence TMRE a été considérée comme un signe d'apoptose. Pour les deux lignées cellulaires, une diminution du nombre de noyaux marqués était évidente, en particulier pour le cas des cellules HCT-116 traitées au Kaempférol. De plus le kaempférol exerce un effet antiprolifératif, induit l'arrêt du cycle cellulaire et favorise l'apoptose dans les lignées cellulaires de cancer gastrique humaines [67].

## 8. Les poivrons

### 8.1. Principes actifs

Regroupent la vitamine C, vitamine B6 et E ainsi qu'en bêta-carotène et lycopène, pigments antioxydants.

### 8.2. Propriétés anticancéreuses des capsaïcinoïdes

Les capsaïcinoïdes ont une bonne activité anti tumorale. Elles sont capables de bloquer la migration des cellules cancéreuses et tuer les cellules cancéreuses de prostate ; alors que la dihydrocapsaïcine induit l'autophagie dans les cellules cancéreuses du côlon humain HCT116 (Human Colon Tumor 116).

### 8.3. Mécanisme d'action anticancéreuse des capsaïcinoïdes

Les capsaïcinoïdes ont un effet anticancéreux car elles inhibent la croissance du cancer :

- Par l'induction d'apoptose, mais il en ressort que cette activité ne serait pas liée à l'action sur les récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloïde1). Toutefois, certaines évidences montrent que les récepteurs TRPV1 augmentent le calcium intracellulaire, initiant la cascade apoptotique [68].
- La capsaïcine présente une cytotoxicité en affectant le potentiel de membrane Mitochondriale et l'inhibition de la synthèse de l'ATP [68].

- Plusieurs études ont montré que la cytotoxicité de la capsaïcine était limitée aux cellules tumorales, alors qu'elle ne parvient pas à induire une toxicité dans les cellules saines [68].

# **Conclusion**



Le cancer colorectal reste un problème majeur de santé publique, tant en raison de sa fréquence que de la morbidité et la mortalité qu'il entraîne. La prévention primaire est la meilleure méthode pour éviter le cancer colorectal. La correction des habitudes alimentaires occidentales (plus de légumes, de fruits et de fibres; moins de viande rouge et moins de graisses) , La promotion des activités physiques et la multiplication des opportunités pour pratiquer un sport auraient également un rôle important dans ce domaine et Il ne faut pas oublier bien entendu la prévention du tabagisme.

La phytothérapie est un outil complexe utilisable pour moduler le système immunitaire. Elle a été utilisée par plusieurs cultures différentes dans le monde entier pour traiter les maladies. Elles utilisent des graines de plantes médicinales, des racines, des feuilles, de l'écorce, ainsi que des fleurs. En Algérie; les plantes médicinales ont été utilisées pendant des siècles pour traiter différentes affections. Bien que l'Algérie soit l'un des pays arabes les plus riches avec 3164 espèces végétales.

Les plantes médicinales restent une source des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques qui peuvent stimuler certains acteurs du système immunitaire, et malgré cette capacité a stimulé le système immunitaire et leurs effets sur les cellules cancéreuses par fois elles ne peuvent pas guérir définitivement le cancer. Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu, voire aucun effet indésirable c'est l'un de leurs principaux avantages .Il faut toutefois être vigilant que la phytothérapie peut également avoir des effets secondaires qui nuisent à l'efficacité du traitement du cancer. Il est donc essentiel de prendre conseil auprès de son oncologue, de son chimiothérapeute ou de son radiothérapeute avant d'avoir recours à des traitements de phytothérapie. Il est recommandé aux patients souffrant d'un cancer d'arrêter tout traitement à base de plantes lorsqu'ils découvrent leur maladie, et d'en parler spontanément à leur médecin avant de le reprendre, pour ne pas diminuer ou contrecarrer l'action du traitement allopathique contre le cancer.

On peut conclure que les principes actifs des plantes peuvent non seulement prévenir, mais également, soigner la majorité de nos maux du quotidien





# Références






1. Abida, I., I. Sadoudi, and H.E. Brihoum, *Recherche sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et ses constituants contre les cancers digestifs*, 2021, Université de jijel.
2. Kurek-Górecka, A., et al., *Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis*. *Molecules*, 2013. **19**(1): p. 78-101.
3. ASMA, Z., N. IKRAM, and B. KHADIDJA, *Utilisation des plantes médicinales dans l'immunothérapie*. 2020.
4. Key, T.J., et al., *Diet, nutrition and the prevention of cancer*. *Public health nutrition*, 2004. **7**(1a): p. 187-200.
5. Weinberg, R. and D. Hanahan, *The hallmarks of cancer*. *Cell*, 2000. **100**(1): p. 57-70.
6. Ayache, G., H. Bourbia, and F.E. Abdelfettah, *Activité anticancéreuse des alcaloïdes*, 2012, Université de Jijel.
7. Abid, L., *Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers*. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2009. **1**(2): p. 98-103.
8. Hamaker, M.E., et al., *The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer*. *The oncologist*, 2012. **17**(11): p. 1439-1449.
9. De Leon, M.P. and C. Di Gregorio, *Pathology of colorectal cancer*. *Digestive and Liver Disease*, 2001. **33**(4): p. 372-388.
10. Chermette, M., *Évaluation oncogériatrique: optimisation de la prise en charge du cancer colorectal du patient âgé*. 2019.
11. Vogelstein, B., et al., *Cancer genome landscapes*. *science*, 2013. **339**(6127): p. 1546-1558.
12. Bergers, G. and L.E. Benjamin, *Tumorigenesis and the angiogenic switch*. *Nature reviews cancer*, 2003. **3**(6): p. 401-410.
13. Guillemot, É., *Étude des couples Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés: études précliniques*, 2013, Université Nice Sophia Antipolis.
14. Castelo, M.S., et al., *Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients*. *International Psychogeriatrics*, 2010. **22**(1): p. 109-113.
15. Borson, S., et al., *Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. **53**(5): p. 871-874.
16. Cahn, D.A., et al., *Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test*. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 1996. **11**(6): p. 529-539.
17. Geiger, T.R. and D.S. Peeper, *Metastasis mechanisms*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2009. **1796**(2): p. 293-308.
18. Joyce, J.A. and J.W. Pollard, *Microenvironmental regulation of metastasis*. *Nature reviews cancer*, 2009. **9**(4): p. 239-252.
19. Smith, H.A. and Y. Kang, *The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells*. *Journal of molecular medicine*, 2013. **91**(4): p. 411-429.
20. Mukaida, N. and T. Baba, *Chemokines in tumor development and progression*. *Experimental cell research*, 2012. **318**(2): p. 95-102.
21. ADOUANE, S., *Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès*, 2016, Université Mohamed Khider-Biskra.
22. RAOUDI, O.E.K. and W. BENHEDID, *Enquête sur les plantes spontanées à usage phytosanitaire dans la région de (Metlili)*. 2021.
23. Mansour, A., *Investigation phytochimique de l'extrait n-Butanol de l'espèce Centaurea africana*. 2009.
24. Waksmundzka-Hajnos, M. and J. Sherma, *High performance liquid chromatography in phytochemical analysis* 2010: CRC press.
25. Vauzour, D., *Etude des propriétés biologiques des constituants des vins de Champagne*, 2004, Université Montpellier I.

26. Heim, K.E., A.R. Tagliaferro, and D.J. Bobilya, *Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships*. The Journal of nutritional biochemistry, 2002. **13**(10): p. 572-584.
27. Leonard, E., Y. Yan, and M.A. Koffas, *Functional expression of a P450 flavonoid hydroxylase for the biosynthesis of plant-specific hydroxylated flavonols in Escherichia coli*. Metabolic engineering, 2006. **8**(2): p. 172-181.
28. Medjroubi, K., et al., *Complete assignment of the <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR spectra of two known guaianolides isolated from Centaurea musimonum*. Rev. Colomb. Quim, 2003. **32**: p. 17-25.
29. Erdman Jr, J.W., et al., *Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America flavonoids workshop, May 31–June 1, 2005, Washington, DC*. The Journal of nutrition, 2007. **137**(3): p. 718S-737S.
30. Egan, D., et al., *The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds*. Drug metabolism reviews, 1990. **22**(5): p. 503-529.
31. Kim, J.H. and J.K. Lee, *Naringenin enhances NK cell lysis activity by increasing the expression of NKG2D ligands on Burkitt's lymphoma cells*. Archives of pharmacal research, 2015. **38**(11): p. 2042-2048.
32. Middleton Jr, E. and C. Kandaswami, *Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions*. Biochemical pharmacology, 1992. **43**(6): p. 1167-1179.
33. Venkateswara Rao, P., et al., *Flavonoid: A review on Naringenin*. J. Pharmacogn. Phytochem, 2017. **6**: p. 2778-2783.
34. Al-Rejaie, S.S., et al., *Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats*. World journal of gastroenterology: WJG, 2013. **19**(34): p. 5633.
35. Seo, E.-K., et al., *Cytotoxic prenylated flavanones from Monotes engleri*. Phytochemistry, 1997. **45**(3): p. 509-515.
36. Delille, L., *Les plantes médicinales d'Algérie*. ed Berti, 2007, Alger.
37. Poupat, C., et al., *Etudes récentes des alcaloïdes du Lunaria biennis Moench, Crucifères—II: Structure de la lunaridine*. Tetrahedron, 1972. **28**(11): p. 3103-3111.
38. Amira, A. and H. Lamia, *Contribution à l'étude des extraits aqueux et méthanolique d'une plante médicinale (Sonchus oleraceus L)*. 2018.
39. Siddiqui, B. and S.-I. Hakomori, *A revised structure for the Forssman glycolipid hapten*. Journal of Biological Chemistry, 1971. **246**(18): p. 5766-5769.
40. KABAHOUM, M. and L. LADJAL, *Etat de la recherche scientifique sur les plantes médicinales et la phytothérapie en Algérie*, 2021, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
41. Iserin, P., M. Masson, and J.-P. Restellini, *Encyclopédie des plantes médicinales* 2007: Larousse.
42. Imene, S. and Z. Amira, *Etude ethnobotanique de quelques plantes médicinales de la région de Bordj Bou Arreridj*, 2020.
43. Gueham, I., N. Gueham, and M.E. Bensam, *Enquête ethnopharmacologique des plantes médicinales utilisées par les patients atteints du cancer dans l'Est algérien couplée à une étude phytochimique de la plante Ephédra alata*, 2017, Université de jijel.
44. Londhe, V., et al., *Role of garlic (Allium sativum) in various diseases: An overview*. Angiogenesis, 2011. **12**: p. 13.
45. Clement, F., S.N. Pramod, and Y.P. Venkatesh, *Identity of the immunomodulatory proteins from garlic (Allium sativum) with the major garlic lectins or agglutinins*. International Immunopharmacology, 2010. **10**(3): p. 316-324.
46. Schafer, G. and C. H Kaschula, *The immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic organosulfur compounds in cancer chemoprevention*. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2014. **14**(2): p. 233-240.
47. Bachelet, B., *Impact de la phytothérapie sur le système immunitaire*, 2013.
48. AYOUBI, A., *L'AIL ALIMENT OU MÉDICAMENT?* 2020.
49. Ansari, I.A., et al., *Organosulfur compounds of garlic as potent chemotherapeutic agents against cancer*, in *Anticancer Plants: Clinical Trials and Nanotechnology* 2017, Springer. p. 253-272.
50. Fondu, J., *Les bienfaits de la phytothérapie: le curcuma a-t-il sa place en médecine vétérinaire?* 2019.






51. Belli, N., I. Lehatem, and N.E. Zabaïou, *Recherche sur le ciblage des miARNs par les polyphénols dans le traitement du cancer*, 2021, Université de Jijel.
52. Nacera, B., et al., *Curcuma: quelle stratégie adoptée en prévention du cancer?*
53. Gigon, F., *Le gingembre, une épice contre la nausée*. *Phytothérapie*, 2012. **10**(2): p. 87-91.
54. Lina, E.N.E.H.H. and M. Dounya, *Le gingembre et l'immunité*. 2017.
55. Mileo, A.M., P. Nisticò, and S. Miccadei, *Polyphenols: Immunomodulatory and therapeutic implication in colorectal cancer*. *Frontiers in Immunology*, 2019. **10**: p. 729.
56. Anjum, S.I., et al., *Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2019. **26**(7): p. 1695-1703.
57. Wu, X., et al., *Dietary polyphenols for managing cancers: What have we ignored?* *Trends in Food Science & Technology*, 2020. **101**: p. 150-164.
58. Heo, K.T., S.-Y. Kang, and Y.-S. Hong, *De novo biosynthesis of pterostilbene in an Escherichia coli strain using a new resveratrol O-methyltransferase from Arabidopsis*. *Microbial Cell Factories*, 2017. **16**(1): p. 1-8.
59. Danielsen, S.A., et al., *Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2015. **1855**(1): p. 104-121.
60. Mirza-Aghazadeh-Attari, M., et al., *Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: Implication for cancer therapy*. *Life Sciences*, 2020. **255**: p. 117481.
61. Imran, M., et al., *Thymoquinone: A novel strategy to combat cancer: A review*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. **106**: p. 390-402.
62. Ben Si Ahmed, N., *Les effets des Polysaccharides d'origine Végétale sur le Cancer*. 2010.
63. Bailly, C., *Molecular and cellular basis of the anticancer activity of the prenylated flavonoid icaritin in hepatocellular carcinoma*. *Chemico-Biological Interactions*, 2020. **325**: p. 109124.
64. Rivera-Yañez, N., et al., *Hypoglycaemic and antioxidant effects of propolis of Chihuahua in a model of experimental diabetes*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. **2018**.
65. Li, C., et al., *Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9*. *Biochemistry and Cell Biology*, 2015. **93**(1): p. 16-27.
66. Bahadori, M., J. Baharara, and E. Amini, *Anticancer properties of chrysin on colon cancer cells, in vitro and in vivo with modulation of Caspase-3,-9, Bax and Sall4*. *Iranian Journal of Biotechnology*, 2016. **14**(3): p. 177.
67. Kumar, M.S., et al., *Pinocembrin triggers Bax-dependent mitochondrial apoptosis in colon cancer cells*. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*, 2007. **46**(3): p. 231-241.
68. SALSABIL, K. and B. NECHOUA, *Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action*.





# **Annexes**

Nom scientifique	Nom Latin	Image
Artemisiaabsinthium	Absinthe	
Aloès	Aloevera	
Tanactumparthenium	Grande camomille	
Melissa officinalis	Mélissa	

<p>Calendarsofficinalis</p>	<p>Soucis</p>	
<p>Mentha piperita</p>	<p>Menthe poivrée</p>	
<p>Remarimusofficinalis</p>	<p>Romarin</p>	
<p>Saliva officinalis</p>	<p>Souge officinale</p>	
<p>Thymus vulgaire</p>	<p>Thym</p>	



Cassia senna	Séné	
Nigella arvensis	Cumin noir	
Annona muricata	Corossolier	
Ephedra alata	Alfalfa	
Thymus vulgaris	Thym commun	

<p>Berbéris vulgaire</p>	<p>Vinettier</p>	 A close-up photograph of a branch from a Berberis vulgaris (Vinettier) plant. The branch is covered with vibrant red, oval-shaped berries and green, glossy leaves. The background is a soft-focus green field.
<p>Allium sativum</p>	<p>Ail</p>	 A photograph of several garlic bulbs (Allium sativum) with their green stalks and roots. The bulbs are white with some purple tinges, and the roots are fibrous and brown.
<p>Zingiberofficinale</p>	<p>Gingembre</p>	 A photograph showing ginger (Zingiberofficinale) in various forms. There are whole ginger roots, sliced pieces, and a small glass bowl filled with ginger powder. The background is white.
<p>Capsicumannuum</p>	<p>Poivron</p>	 A photograph of three bell peppers (Capsicumannuum) in different colors: one red, one yellow, and one green. They are shown against a plain white background.

# Résumé

## **Résumé**

La phytothérapie est l'une des plus anciennes sciences médicales héritées des ancêtres pour le traitement de nombreuses maladies avec peu d'effets secondaires. Ce travail est consacré à l'étude bibliographique de l'effet anticancéreux de certaines plantes médicinales telles que l'ail, le curcuma, le gingembre, le thé vert nigella sativa, et mettre en évidence les principes actifs responsables d'activités antioxydante, anti-inflammatoire et anticancéreuse. Ces molécules bioactives exercent leurs effets en agissant sur plusieurs voies de signalisation moléculaires qui inhibent la prolifération cellulaire, exercent un effet cytotoxique ou agissent directement ou indirectement sur régulation de certains gènes oncogènes. L'utilisation des plantes médicinales n'est pas une thérapie sans risque et danger. Il s'avère nécessaire de penser à organiser leur utilisation non seulement pour assurer l'innocuité et l'efficacité des traitements traditionnels, mais également pour protéger la santé de l'individu.

**Mots clés :** cancer colorectal, phytothérapie, plantes médicinales, prolifération cellulaire.

## **Abstract**

Phytotherapy is one of the oldest medical sciences inherited from ancestors for the treatment of many diseases with few side effects. This bibliographic work aimed to study of the anti-cancer effect of certain medicinal plants such as garlic, turmeric, ginger, nigellasativa green tea, and to highlight the active molecules responsible for antioxidant, anti-inflammatory and anticancer. These bioactive molecules exert their effects by acting on several molecular signaling pathways which inhibit cell proliferation, exert a cytotoxic effect and act directly or indirectly on the regulation of certain oncogenic genes. The use of medicinal plants is not a therapy without risk and danger. It is necessary to think about organizing their use not only to ensure the harmlessness and effectiveness of traditional treatments, but also to protect the health of the individual.

**Keywords:** colorectal cancer, phytotherapy, medicinal plants, cell proliferation.

## تلخيص

يعتبر التداوي بالأعشاب من بين أقدم العلوم الطبية الموروثة عن أسلافنا، الذي يقوم بمعالجة العديد من الأمراض بأثار جانبية قليلة. تخصصنا في هذه الدراسة البيبليوغرافية لمعرفة مدى فعاليات بعض النباتات الطبية مثل الكركم و الثوم و الزنجبيل في التأثير المضاد لسرطان و إبراز المكونات الانشطة المسؤولة عن انشطة المضاد للأكسدة و الإلتهابات و مضادات السرطان .تقوم هذه الجزيئات الحيوية لممارسة نشاطها من خلال العمل على العديد من المسارات المنبه التي تمنع تكاثر الخلايا ،كما تمارس تأثيرا على تنظيم بعض الجينات المسرطنة .من المهم معرفة أن النباتات الطبية ليست علاجا خاليا من الخطر . أصبح من الضروري التفكير في تنظيم استخدام النباتات الطبية ، ليس فقط من أجل ضمان سلامة و فعالية العلاجات التقليدية ، ولكن أيضا لحماية صحة الفرد

الكلمات المفتاحية: السرطان ،الأدوية العشبية ، النباتات الطبية، تكاثر الخلايا