

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 2

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Immunologie appliquée
Département : biologie

**Thème : Utilisation des plantes médicinales dans l'immunothérapie
anti cancéreuse**

Présenté par : CHIHEB Amina

Devant le jury composé de :

Président: Dr. BOUDEN Ismail

Université de Guelma

Examinatrice : Dr. MAARIF Sameh

Université de Guelma

Encadreur : Pr. BENDJEDDOU Dalila

Université de Guelma

Juillet 2019

TABLE DES MATIERES

Titre	pages
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Introduction.....	01
Chapitre 1 : physiopathologie du cancer	
1-cancer.....	02
2-la cancérogenèse.....	02
3-l'immunité anti tumorale.....	04
3-1-l'immunité innée.....	04
3-1-1-les cellules NK.....	04
3-1-2-Les cellules NKT.....	05
3-1-3-Les macrophages.....	06
3-1-4-Les éosinophiles.....	07
3-1-5-Les neutrophiles.....	07
3-1-6-Les lymphocytes T $\gamma\delta$	07
3-2- L'immunité adaptative.....	08
3-2-1-Les lymphocytes T auxiliaires CD4+.....	08
3-2-2-Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+.....	09
a-Voie lytique Perforine /Granzime.....	09
b-Autres voies.....	09
4- Echappement au système immunitaire.....	10
5- Traitement.....	11
5-1- La chimiothérapie.....	12
5-2- La chirurgie.....	12
5-3- L'hormonothérapie.....	12
5-4- L'immunothérapie.....	13
5-4-1- L'immunothérapie active.....	13
5-4-1-1- Les cytokines anti tumorales.....	13
5-4-1-2- La vaccination anti-cancéreuse.....	14
5-4-1-3-Les modulateurs de point de contrôle immunitaire.....	15
5-4-2- L'immunothérapie passive.....	15
5-4-2-1-Les anticorps thérapeutiques.....	15
5-4-2-2-Le transfert de lymphocytes T.....	16
5-4-3- Les obstacles de l'immunothérapie.....	16
Chapitre 2 : la phytothérapie et plantes médicinales.....	18
1-La phytothérapie.....	18
1-1-Les types pratiques de la phytothérapie.....	18
1-1-1-La phytothérapie traditionnelle.....	18
1-1-2-La phytothérapie pharmaceutique.....	19
1-1-3-La phytothérapie clinique.....	19
1-2-Autres types de la phytothérapie.....	20
1-3-Les grands fondamentaux de la phytothérapie.....	20
1-3-1-La synergie.....	21
1-3-2-Le totum.....	21
1-3-3-Le drainage.....	22
1-3-4-tropisme.....	22
1-3-5-Une médecine de terrain.....	23
1-4-Les avantages de la phytothérapie.....	23

2-Les plantes médicinales.....	24
2-1- La drogue végétale.....	25
2-2-Principe actif.....	26
2-3-différents groupes des principes actifs.....	27
Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale	34
1-la phytothérapie anti virale.....	35
2-la phytothérapie anti bactérienne.....	36
3-La phytothérapie anti inflammatoire.....	37
4- La phytothérapie anti tumorale.....	38
5-la phytothérapie immunostimulante.....	41
6-La phytothérapie combinée.....	45
Conclusion et perspective	
Référence bibliographique	
Annexe	
Résumé	
Abstract	
ملخص	



Remercîments

Un grand merci pour notre bon dieu, le tout puissant de m'avoir donné toute cette force et courage de mener au mieux ce modeste travail.

Mes remerciements s'adressent aussi à :

*-professeur madame **Bendjeddou Dalila** dont j'ai eu l'honneur d'avoir comme encadreur, pour l'attention et la disponibilité dont elle a su faire preuve.*

Aux membres de jury :

*-Monsieur docteur **Bouden Ismail** président*

*-Madame docteur **Maairif Sameh** examinatrice*

Pour leur présence et un grand honneur pour le jugement de mon travail.

-A tous les enseignants depuis ma 1 ère année d'étude

Dédicaces

*-A **mon père** et **ma mère**, pour leur sacrifice, leur amour, leur tendresse et leur soutien tout au long de mes études et parcours universitaire.*

Que ce travail soit l'accomplissement de leurs vœux.

-A la mémoire de mes grands-parents disparus, j'espère qu'ils apprécient ce geste comme preuve de reconnaissance de leur petite fille qui a toujours prié pour le salut de leur mémoire.

-A ma grande famille, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines

-A mes beaux-parents et beaux frères et sœurs, sans oublier le soutien moral de mon futur époux.

Liste de figures

Titres	pages
Figure 1: Schéma représentant les différentes étapes de la formation d'une tumeur maligne.....	03
Figure 2 : Les différentes fonctions physiologiques des cellules NK.....	05
Figure 3 : les macrophages anti tumoral et les pro-tumoraux.....	06
Figure 4 : Rôle des cellules T CD4+ dans la modulation des réponses immunes Anti-tumorales..	08
Figure 5 : le rôle de lymphocyte T dans la réponse anti tumorale.....	09
Figure 6 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire.....	10
Figure 7 : Les différents mécanismes d'échappement des cellules tumorales.....	11
Figure 8 : L'hormonothérapie dans le cancer du sein.....	13
Figure 9 : Principe la vaccination thérapeutique anti tumorale.....	15
Figure 10 : les Stratégies d'immunothérapie anti cancéreuse.....	16
Figure 11 : la stimulation des cellules immunitaire par β -glucane.....	41

Introduction

Le cancer est un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé. Le nombre de patients atteints ne cesse d'augmenter dans le temps à travers le monde à cause de l'augmentation des facteurs de risques comportementaux (tabagisme, alcoolisme, sédentarité...) et environnementaux (agents physiques, agents chimiques, agents biologiques présents dans l'atmosphère, les sols, l'eau ou l'alimentation). La hausse de l'incidence des cancers s'explique aussi par l'accroissement et le vieillissement de la population.

Le cancer, un combat continu et permanent sera mené par le biais de plusieurs thérapies tels que la chimiothérapie et la radiothérapie mettant les patients sous une telle pression, que leur santé est particulièrement détériorée. C'est la raison pour laquelle plusieurs études sont focalisées sur la recherche des anti-cancéreux naturels pour traiter ces pathologies invasives.

Depuis la nuit des temps, les plantes médicinales ont été introduites et sont toujours utilisées dans les pays en voie de développement comme base fondamentale d'un traitement médical. Elles ont été utilisées en médecine pour leurs vertus et propriétés antiseptiques naturelles. Ainsi, la recherche s'est orientée vers le développement et l'étude des propriétés et des utilisations potentielles des extraits de plantes terrestres pour la préparation de médicaments, à base de matières nano contre les maladies, dont le cancer.

Aujourd'hui, les composés naturels demeurent toujours une source de molécules prometteuses dans tous les domaines de santé, à la fois dans le traitement et la prévention de certaines pathologies. Un nombre important d'agents anticancéreux utilisés dans la clinique sont naturels ou proviennent de produits naturels issus de diverses sources telles que les plantes. En effet, près de 60% des médicaments approuvés pour le traitement des cancers sont d'origine naturelle (**Pavard, 2016**).

C'est dans cet ordre d'idée, que notre recherche bibliographique s'est orientée vers l'intérêt apporté par l'immunothérapie comme une nouvelle stratégie utilisée dans l'élimination des cellules tumorales. En effet, stimuler le système immunitaire et amplifier sa fonction de défense et de surveillance est un objectif de plusieurs travaux de recherche actuels. C'est ainsi que nous nous sommes intéressées à étudier l'importance des plantes médicinales dans l'immunothérapie anti-cancéreuse, afin d'obtenir un jour, pourquoi pas un remède efficace qui libèrera l'humanité.



**CHAPITRE 1 :
PHYSIOPATHOLOGIE
DU CANCER**

1-cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme, engendrant le développement de tumeurs qui échappent aux règles de fonctionnement du corps. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases (**Even, 2012**).

Le cancer touche la vie des gens de tous les horizons. Aucune communauté n'en est épargnée. Chaque année, la maladie pèse sur la vie de dizaines de millions de personnes dans le monde entier. Un nouveau cas de cancer est diagnostiqué toutes les deux secondes, et toutes les quatre secondes quelqu'un perd la vie suite à cette maladie. Les données basées sur les estimations GLOBOCAN 2018 les plus récentes en 2018 sur la mortalité et l'incidence de cancer font état de 18,1 millions de nouveaux cas (**Bray et al., 2018**).

En Algérie, l'incidence est estimée à 41250 nouveaux cas en 2014, avec 18710 hommes et 22540 femmes et des taux standardisés de 118.4 et 136 par 100,000 habitants respectivement. (**Hamdi et al., 2015**).

2-la cancérogenèse

La cancérogenèse est un ensemble d'événements qui conduit à la transformation d'un tissu sain en tissu cancéreux, du à une accumulation d'altérations génétiques par l'activation des oncogènes (gène activateur) et l'inhibition des gènes suppresseurs de la tumeur (TP53).

Dans les pays développés, environ un tiers des cancers serait lié à l'alimentation, 25% au tabac, 10% à l'alcool. Une transmission héréditaire est retrouvée dans moins de 5 % des cancers du sein, du colon ou de la prostate. Les facteurs environnementaux sont prépondérants mais la prédisposition génétique explique pourquoi certains individus soumis au même cancérogène présentent ou ne présentent pas la maladie [1].

Le modèle expérimental classique de la cancérogenèse proposée par Berenblum en 1951 (**Rosa, 2007**), comporte au moins deux étapes (l'initiation et la promotion), mais il a été remplacé par un modèle plus dynamique en plusieurs étapes (**figure 1**) :

- ✓ L'initiation : est un processus rapide caractérisé par une atteinte d'ADN spontanée ou

Chapitre 1 : physiopathologie du cancer

Provoquée par un agent génotoxique (agent chimique, biologique....) ; une telle modification entraîne une réplication illimitée et une résistance à l'apoptose, cela ne suffit pas d'avoir une cellule cancéreuse.

✓ la promotion : est une phase qui peut durer plusieurs années chez l'homme, exige une exposition à plusieurs facteurs cancérogènes favorisant une grande instabilité génomique et donne naissance à une cellule maligne.

✓ Progression: c'est la dernière étape du cancer, la formation d'une tumeur primaire.

✓ Métastase : correspond à la dissémination de cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance formant une tumeur secondaire.

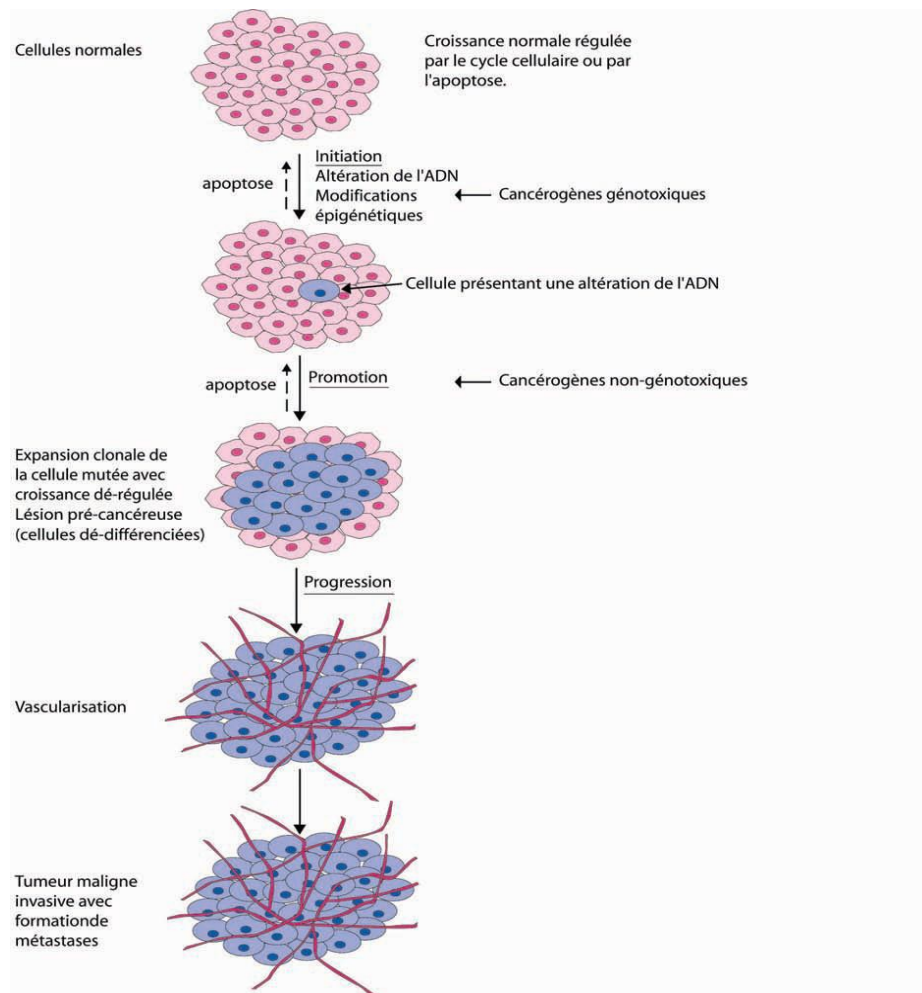


Figure 1 : Schéma représentant les différentes étapes de la formation d'une tumeur maligne (Pierre *et al.*, 2011).

3-L'immunité anti tumorale

Le système immunitaire joue le rôle d'un gardien, détecte, contrôle et élimine chaque cellule subissant une transformation maligne. En effet, chaque cellule du soi présente des antigènes tumoraux à sa surface reconnus comme étrangers par les intervenants du système immunitaire innée ou adaptative (**figure 6**).

3-1-immunité innée

C'est la première ligne de défense face au cancer par ses macrophages, neutrophiles, cellule NK, cellules dendritiques et des sous-populations de lymphocytes (les cellules NKT, les lymphocytes T exprimant le récepteur $\gamma\delta$). Elle implique l'utilisation de récepteurs relativement invariants, en effet la réponse innée est immédiate, rapide, existe déjà et joue un rôle précoce dans l'installation de la réponse adaptative.

3-1-1-les cellules NK

Les cellules NK issues du même précurseur des cellules T mais la différence entre elle est large comme : LT subissent leur maturation dans le thymus par contre celle des NK aura lieu à la moelle osseuse sous l'influence de l'IL 15 ; l'absence des CD3 au niveau de NK, la présence de certains marqueurs de surface spécifiques aux NK tels que le CD56 et le CD16. Les cellules NK ont un vaste répertoire de récepteurs activateurs et inhibiteurs afin de détecter le «danger» existant aux surfaces des cellules altérées. Ces récepteurs NK appartiennent principalement à la superfamille des immunoglobulines (IgSF) ou à la superfamille des lectines de type C (CLSF).

Un ensemble équilibré de signaux d'inhibition et de stimulation délivrés par de nombreux récepteurs régule les fonctions des cellules NK (cytotoxicité, production et prolifération de cytokines). NKG2D est le mieux caractérisé de ces récepteurs activateurs et est directement impliqué dans la reconnaissance des tumeurs exprimant les ligands de NKG2D (**Morvan et Lanier, 2015**). Ce récepteur reconnaît des protéines de la famille MIC (MCH class I polypeptide-related séquence) similaires aux molécules de CMH de classe I et surexprimées par des cellules ayant subi un stress ou des cellules tumorales (**Raulet et Guerra, 2009 In Deligne, 2015**). Les cellules NK activées vont éliminer les cellules tumorales par une sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, dont l'IFN- γ et le TNF- α (Tumornecrosis factor) et des granules lytiques contenant de la perforine et des granzymes (**figure 2**). Ces cellules expriment aussi TRAIL (Tumoral-necrosis-factor related apoptosis

Chapitre 1 : physiopathologie du cancer

inducing ligand) qui est un ligand des récepteurs de mort DR4/DR5 exprimés par les cellules cancéreuses et FasL (CD95L) 4, ces facteurs ont un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales. D'autre part, les cellules NK sont aussi impliquées indirectement dans la lutte contre les cellules cancéreuses, l'IFN- γ qu'elles sécrètent, participe à l'activation des autres cellules du système immunitaire, ce qui amplifie la réponse anti tumorale, de plus, ces cellules participent au phénomène d'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) (Moretta *et al.*, 2014).

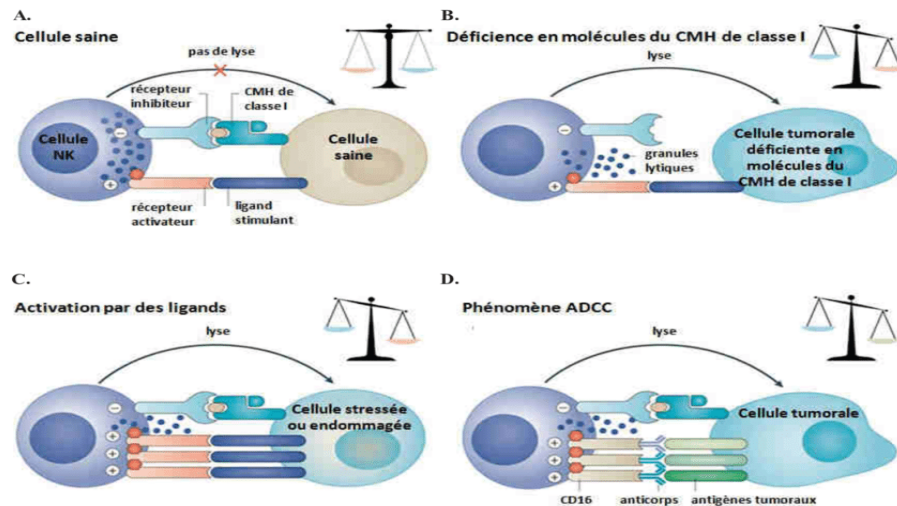


Figure 2 : Les différentes fonctions physiologiques des cellules NK (Morvan et Lanier, 2016).

3-1-2-Les cellules NKT

Les cellules NKT sont considérées comme une sous-population particulière de lymphocytes T, expriment à leur surface deux récepteurs spécifiques chacun d'un type de cellules : le récepteur TCR (T Cell Receptor de type $\alpha\beta$) des lymphocytes T et le récepteur NKR des cellules NK (Natural Killer celles), Ce récepteur NKR, correspondant au marqueur membranaire CD1d.

Dans le cas d'une réponse anti tumorale les cellules NKT, reconnaissent par leur TCR des antigènes tumoraux de nature glycolipidique présentés par le CD1d à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les cellule NKT activées sécrètent de l'IFN γ conduisant au rejet de la tumeur et (IFN α) qui active les cellules NK et les lymphocytes CD8+, cellules douées à leur tour de cytotoxicité au niveau de la tumeur [2].

3-1-3-Les macrophages

Les macrophages inflammatoires de type M1 (**figure 3**) jouent un rôle primordiale dans la réponse contre les tumeurs en sécrétant une cytotoxine appelée le facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui possède une puissante activité anti tumorale, et en produisant des enzymes lytiques et des intermédiaires réactifs dérivés de l'oxygène ou de l'azote. En outre, ces macrophages expriment les molécules de CMH pour la présentation des antigènes tumoraux aux cellules de l'immunité adaptative et des récepteurs FC permettant la liaison aux anticorps présents à la surface des cellules tumorales et l'activation de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) peuvent représenter jusqu'à 50% de la masse tumorale et la plupart des TAM ont le phénotype M2 en raison des signaux présents dans le microenvironnement tumoral (**figure 3**), tels que IL-4 et TGF- β (Sica *et al.*, 2006; Gocheva *et al.*, 2010). La majorité des études actuelles fondamentales et cliniques ont montré que TAM jouent un rôle clé dans les processus tumorigènes allant de l'initiation de la tumeur à l'accélération de la progression tumorale et des métastases (Guo *et al.*, 2016).

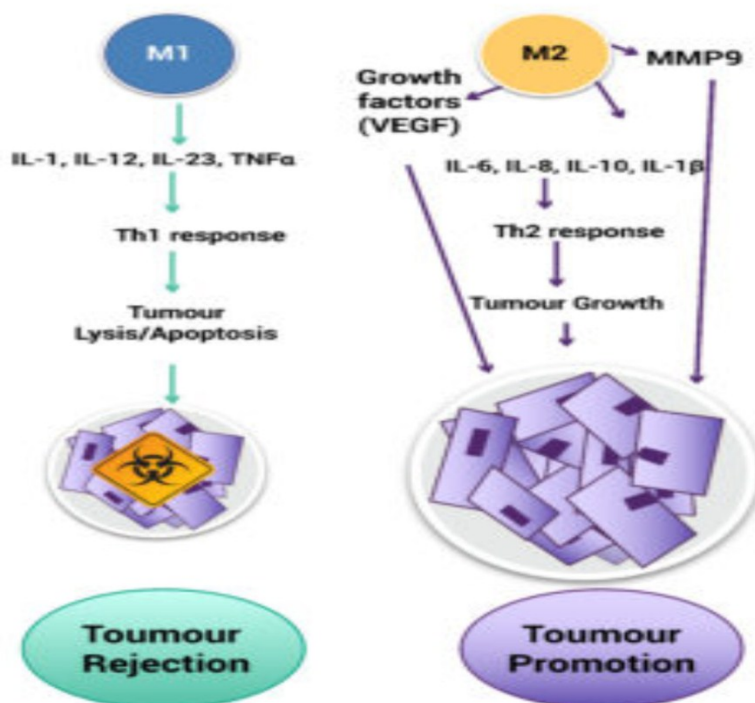


Figure 3 : les macrophages anti tumoral et les pro-tumoraux [3]

3-1-4-Les éosinophiles

Les éosinophiles sont des leucocytes multifonctionnels impliqués dans les processus inflammatoires et la modulation de l'immunité innée et adaptative. Leur rôle exact dans la réponse anti-tumorale est encore très mal connu, des approches d'immunothérapie et des études *in vivo* et *in vitro* proposent que les éosinophiles puissent être impliqués dans l'immunité anti tumorale (Caruso *et al.*, 2011). Leur dégranulation agit directement sur les cellules cancéreuses, et leur potentiel de cytotoxicité pourrait engendrer une réduction de la croissance tumorale (Gatault, 2014).

3-1-5-Les neutrophiles

Les neutrophiles sont des phagocytes professionnels indispensables aux phases précoces de la réponse immunitaire. Des études récentes ont mis en évidence la présence de neutrophiles infiltrés dans des tumeurs pulmonaires à des stades précoces chez l'homme (Singhal *et al.*, 2016).

La présence d'IFN- γ et de GM-CSF dans le microenvironnement tumoral engendre la différenciation des progéniteurs immatures en neutrophiles infiltrés de phénotype hybride (TAN de phénotype hybride). Une fois différenciées, les TAN de phénotype hybride seraient capables de phagocyter les cellules tumorales, ainsi une élimination spécifiquement par des mécanismes cytotoxiques grâce à des marqueurs spécifiques de CPA tels que la molécule HLA-DR. Ces molécules sont indispensables à la présentation antigénique et à l'activation de la réponse immunitaire adaptative dépendante des lymphocytes (Mazet et Michallet, 2017).

3-1-6-Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ présentent à la fois des caractéristiques de cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Ils expriment le récepteur de reconnaissance des antigènes TCR associé au complexe CD3, mais sa diversité est moindre que celle du TCR des lymphocytes T $\alpha\beta$ et n'expriment que rarement le CD4 ou le CD8. Chez l'homme, la sous-population majoritaire dans le sang est de type T V γ 9V δ 2. Ces dernières peuvent lyser les cellules tumorales en reconnaissant de petits métabolites phosphorylés, les phospho-antigènes (Pag) (Catros *et al.*, 2010).

Après une stimulation antigénique, les T V γ 9V δ 2 sécrètent de fortes quantités de cytokines pro-inflammatoires [Interféron (IFN)- γ et Tumoral Necrosis Factor (TNF)- α],

surexprimés le récepteur de l'IL-2 et se différencient en cellules cytotoxiques. Ces cellules agissent en orientant leurs granules lytiques dispersées en direction du point de contact focal avec leur cible, et en déversant des granzymes A/B grâce à l'action des perforines (**Bonneville et Scotet, 2006**).

3-2- L'immunité adaptative

L'immunité innée n'est pas forcément efficace pour l'éradication ou le contrôle des cellules tumorales. L'immunité adaptative constitue une deuxième ligne de défense anti tumorale, caractérisée par l'activation et la différenciation des lymphocytes (TCD4 et TCD8), suite à une reconnaissance d'antigènes tumoraux présentés aux niveaux des cellules CPA.

3-2-1-Les lymphocytes T auxiliaires CD4+

Les lymphocytes T CD4+ sont des lymphocytes T non cytotoxiques qui s'activent et prolifèrent après une reconnaissance de l'antigène tumoral présenté par le CMH de classe II des CPA. Ces lymphocytes sont nommés aussi lymphocytes T auxiliaires car ils interviennent uniquement comme intermédiaires dans le système immunitaire.

Il est clairement établi aujourd'hui que les LT CD4 jouent un rôle capital dans l'établissement d'une réponse immunitaire anti tumorale efficace (**kennedy et Celis, 2008**).

En effet, les TH présentent à la fois des propriétés anti tumorales directes par la production de cytokines qui les orientent vers des différentes sous populations TH1, TH2, TH17 et Treg (**Panhuys et al., 2014**). La balance entre ces différentes sous populations assure le développement de la réponse immunitaire anti tumorale ou pro tumorale et d'une autre part, des propriétés indirectes en stimulant d'autres cellules de l'immunité innée et adaptative (**figure 4**).

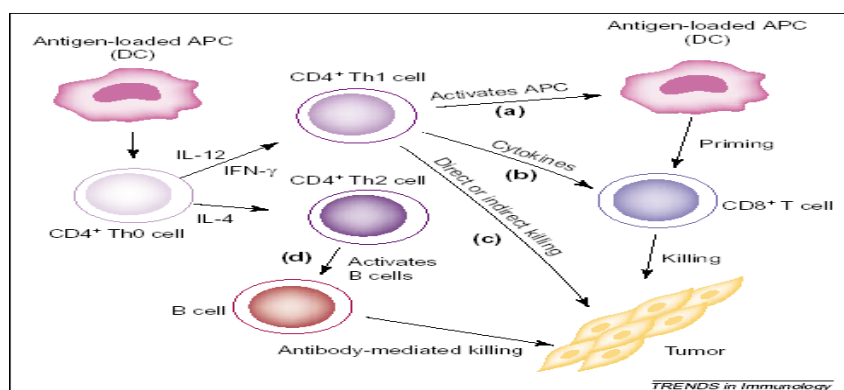


Figure 4 : Rôle des cellules T CD4+ dans la modulation des réponses immunes Anti-tumorales (**Wang, 2001**)

3-2-2-Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+

L'effet cytotoxique des lymphocytes T CD8+ effecteurs est la principale fonction du système immunitaire adaptatif contre les tumeurs, en déclenchant l'apoptose des cellules cibles via de multiples voies de lyse (**figure 5**).

a-Voie lytique Perforine /Granzime

Les protéines et les enzymes effectrices cytotoxiques qui induisent l'apoptose sont stockées dans les granules de CTL. Parmi celles-ci, la perforine qui va former des pores au niveau des cellules tumorales pour faciliter la pénétration des granzymes qui vont ensuite cliver les différentes protéines présentes dans le cytoplasme et induire l'apoptose des cellules tumorales.

b-Autres voies

Les CTLs peuvent également déclencher l'apoptose via la voie Fas/Fas Ligand et aussi exprimer leur cytotoxicité par la sécrétion des cytokines comme l'IFN- γ , le TNF- α et le TNF- β qui contribuent à la défense anti-tumorale par différents mécanismes.

LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES (CTL)

✓ Un des effecteurs majeurs dans la réponse anti-tumorale

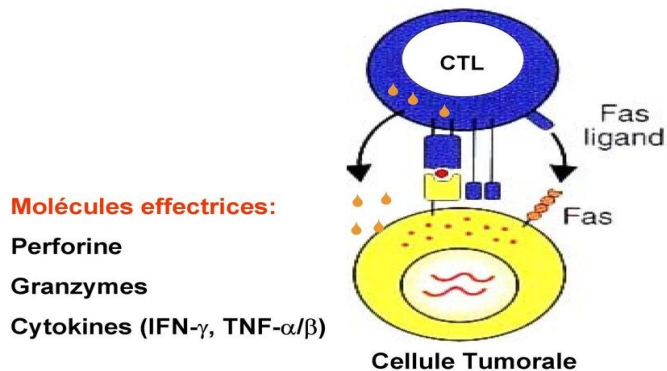


Figure 5 : le rôle de lymphocyte T dans la réponse anti tumorale [4].

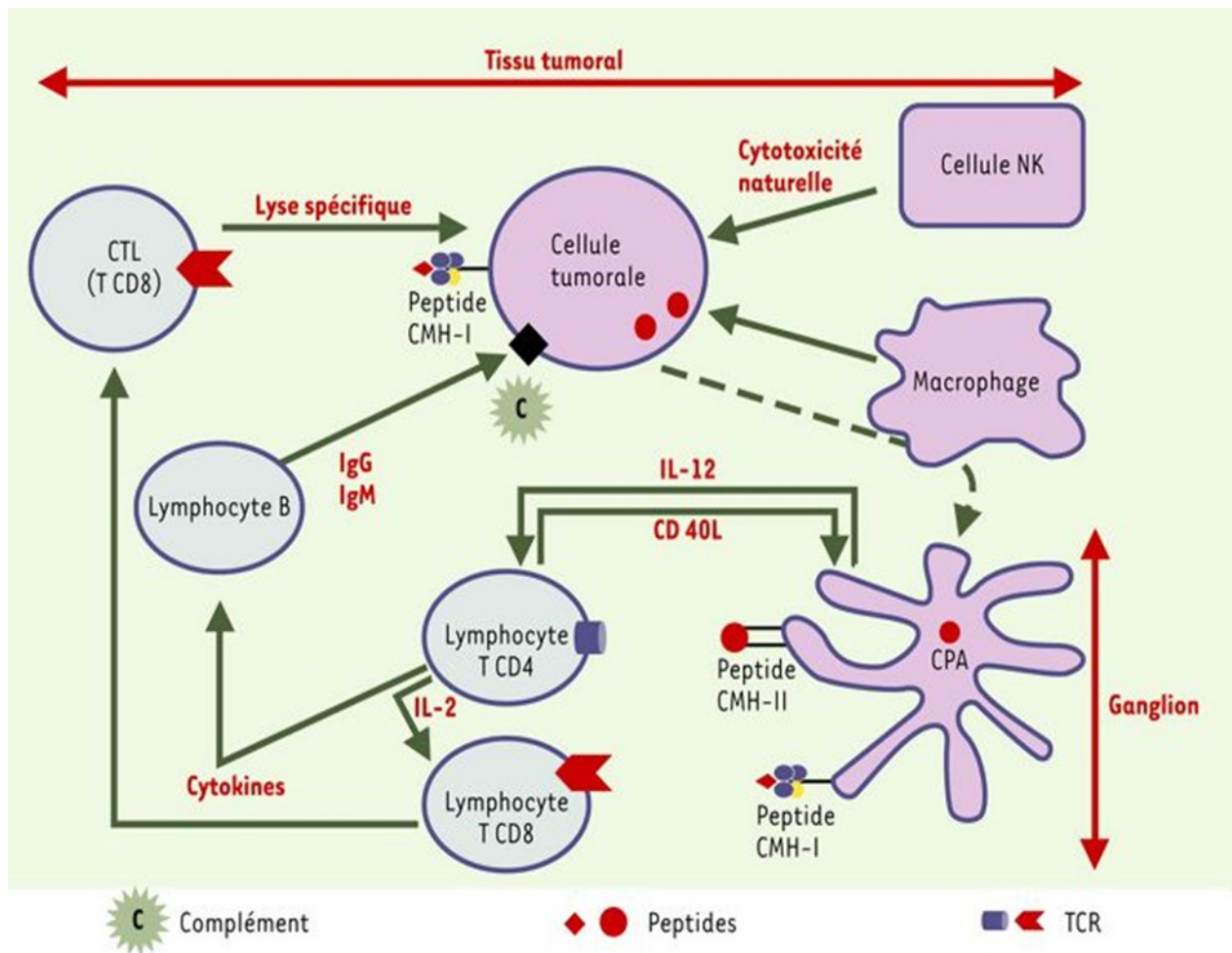


Figure 6 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire (**Catros-Quemener *et al.*, 2003**)

4- Echappement au système immunitaire

Malgré la présence d'un système immunitaire compétant, les cellules tumorales peuvent échapper aux mécanismes de défense utilisés par ce système pour continuer leur développement jusqu'au stade métastatique en adoptant plusieurs stratégies (**figure 7**) :

- ✓ Une diminution ou une absence d'expression des molécules de CMH de classe I et de classe II, modulant la présentation des antigènes tumoraux, ce phénomène est du à une mutation des gènes qui code pour (la $\beta 2$ -microglobuline, TAP et LMP....).

- ✓ Une diminution ou une perte d'expression de Fas et augmentation de l'expression des Molécules anti-apoptotiques.

- ✓ Une production des cytokines immunosuppressives telles que (IL10, TGF βetc.) qui

Chapitre 1 : physiopathologie du cancer

Inhibent l'activation des cellules dendritiques, les NK et les lymphocytes T.

✓ Le recrutement des cellules suppressives dans le microenvironnement tumoral pour inhiber l'activité des lymphocytes infiltrant les tumeurs, par une production des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération tumorale.

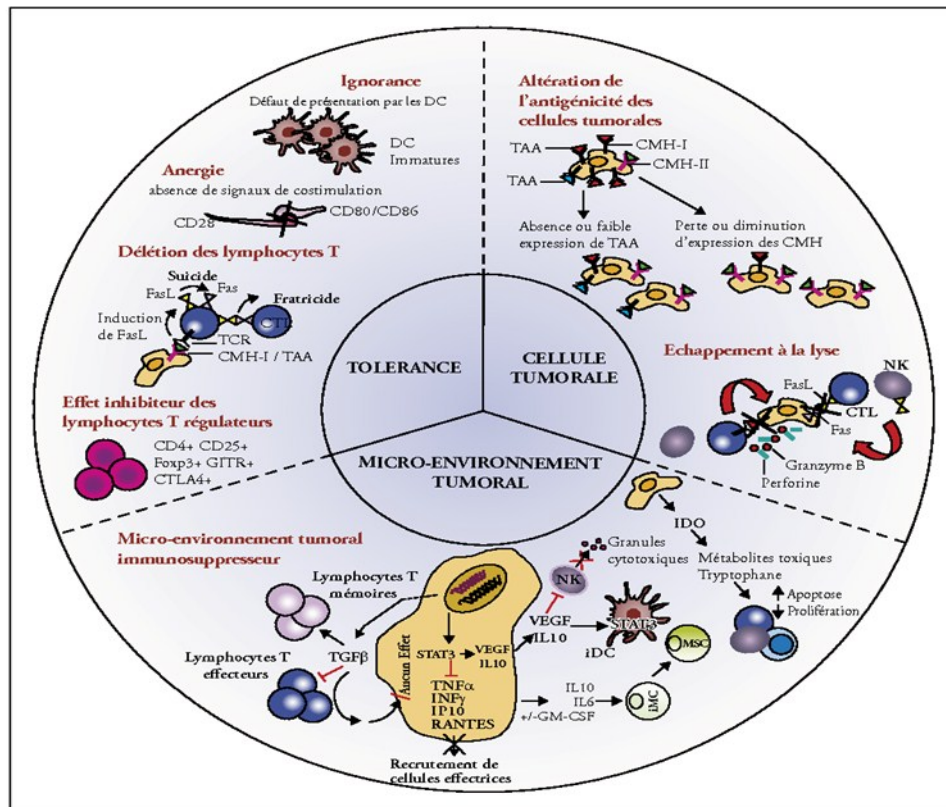


Figure 7 : Les différents mécanismes d'échappement des cellules tumorales.

(El Hage *et al.*, 2008).

5- Traitement

La chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie représentent les traitements les plus utilisés contre le cancer. Ces traitements peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison pour éliminer les cellules tumorales. Le choix du traitement choisi dépend de l'état physiologique de l'individu, le type de cancer et son évolution.

5-1- La chimiothérapie

La chimiothérapie est une thérapie destinée à détruire les cellules cancéreuses ou à bloquer leur multiplication, par l'administration des produits chimiques cytotoxiques soit par perfusion, injection ou encore par voie orale.

Il existe plusieurs types de chimiothérapie : la chimiothérapie curative peut guérir certains cancers et améliorer la survie du patient et la chimiothérapie palliative utilisée pour ralentir la progression du cancer lorsque le patient est en stade métastatique. La chimiothérapie peut être utilisée en association avec la chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur avant l'opération. L'inconvénient de la chimiothérapie c'est son action sur toutes les cellules même sur les cellules saines, ce qui explique sa toxicité. De nombreux effets secondaires de ce traitement, qui sont pour la plupart du temps tardifs, touchent certains organes en particulier, le sang, le cœur, le foie et les reins (**Gerber, 2008**).

5-2- La chirurgie

La chirurgie est le principal traitement ayant le meilleur taux de succès dans le rétablissement de la majorité des patients atteint d'un cancer, elle peut être curative, palliative ou préventive, chacune peut intervenir à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie.

Pour la chirurgie curative, elle nécessite de retirer la tumeur de l'organe atteint avec une partie de tissus sains autour de la tumeur. Cette partie de tissu sain constitue une marge de sécurité à respecter et fait toujours l'objet d'une analyse en anatomopathologie afin de s'assurer de l'absence de cellules tumorales et atteste que la totalité de la tumeur a été enlevée (**Agathe, 2014**). Par contre, la chirurgie palliative est utilisée seulement pour diminuer la douleur du malade. Récemment la chirurgie peut être préventive, par l'enlèvement d'un organe sain chez des personnes porteuses de mutations génétiques qui peuvent développer un cancer au futur.

5-3- L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est une thérapie utilisée dans le traitement des cancers hormone-dépendants. Ce traitement agit soit sur les récepteurs d'hormones qui existent sur la tumeur (**figure 8**), soit bloquer la production de l'hormone nécessaire pour la prolifération des cellules cancéreuses, soit d'agir sur les deux à la fois. L'hormonothérapie n'est pas un

Chapitre 1 : physiopathologie du cancer

traitement curatif des cancers mais permet de ralentir l'évolution de la maladie des cancers du sein métastasés et permet d'obtenir des régressions tumorales importantes et durables au prix d'effets secondaires mineurs (Delozier, 2010). Généralement, elle est combinée avec d'autres thérapies comme la chirurgie.

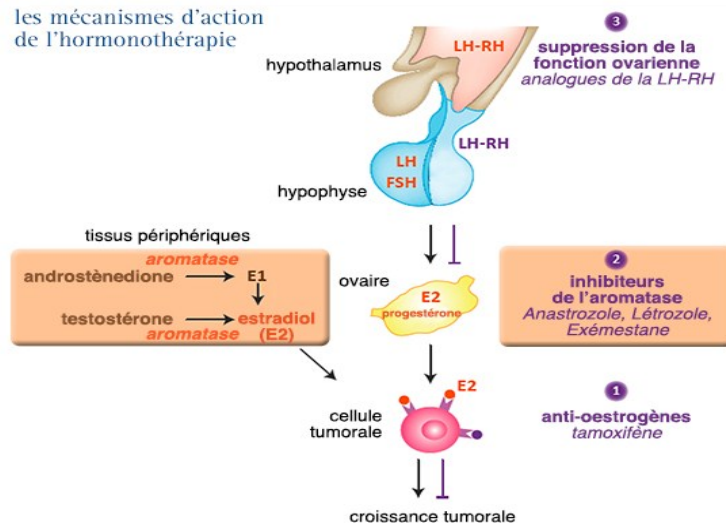


Figure 8 : L'hormonothérapie dans le cancer du sein [5]

5-4- L'immunothérapie

L'immunothérapie vise à stimuler les propres défenses immunitaires du patient, afin de détecter et éliminer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie s'oriente vers deux axes principaux : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active. Certaines pistes sont déjà prometteuses et de nombreux essais sont en cours pour allonger la liste des cancers qui peuvent être traités grâce aux immunothérapies (Galluzi *et al.*, 2015).

5-4-1- L'immunothérapie active

L'immunothérapie active implique la mobilisation du système immunitaire du patient, pour mettre en place une réponse spécifique par le biais des vaccins anti-cancéreux, ou une réponse non spécifique par l'injection des cytokines.

5-4-1-1- Les cytokines anti tumorales

Les cytokines jouent un rôle primordial dans l'activation du système immunitaire. Certaines d'entre elles peuvent favoriser l'inhibition de la croissance tumorale, parmi celles-ci on a l'IL-2 qui présente des réponses cliniques de longue durée avec des guérisons complètes.

L'IFN α est une autre cytokine qui stimule le système immunitaire (lymphocyte T et les cellules NK) et possède une efficacité remarquable chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes. L'IL-18 est considérée comme une cytokine immuno-régulatrice capable de stimuler de nombreux types cellulaires et son implication dans la réponse anti-tumorale est de plus en plus reconnue, notamment en favorisant la cytotoxicité de cellules NK (**Gatault, 2015**).

5-4-1-2- La vaccination anti-cancéreuse

La vaccination anti-cancéreuse se repose sur le recrutement d'une immunité cellulaire capable de détruire la tumeur. Le vaccin est généralement constitué de cellules tumorales, soit d'antigènes tumoraux (**figure 9**), une partie d'anticorps, de cellules dendritiques (**figure 10**) et d'ADN ou ARN codant pour une protéine tumorale. On peut ajouter à ces vaccins des adjuvants pour accroître leur immunogénicité, par exemple des facteurs de croissance GM-CSF, des TLR, ou bien des vecteurs (bactérie...).

La plus part des vaccins sont prophylactiques qui induisent une réponse immunitaire avant l'apparition de la maladie, comme le vaccin anti-HPV qui est efficace dans la prévention des cancers du Col de l'utérus. Les vaccins thérapeutiques sont utilisés pour augmenter une réponse préexistée. Le sipuleucel-T est le premier vaccin thérapeutique utilisé dans les cancers métastatiques de la prostate.

Très récemment, des vaccins à ARN ont été également développés amenant les cellules dendritiques à exprimer une protéine de la tumeur codée par l'ARN injecté et à activer les lymphocytes T (**Kranz et al., 2016**).

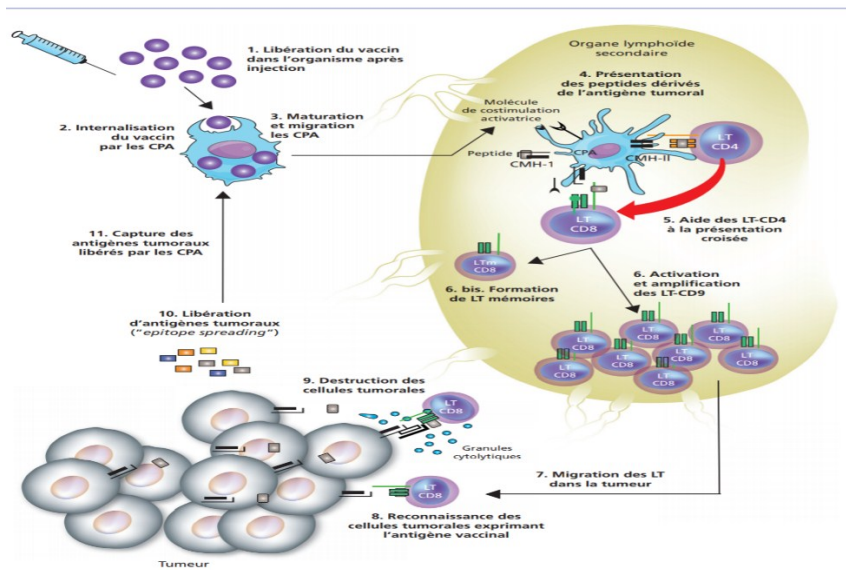


Figure 9 : Principe la vaccination thérapeutique anti tumorale (Blanc *et al.*, 2017).

5-4-1-3-Les modulateurs de point de contrôle immunitaire

Le récepteur PD-1 est une protéine de contrôle immunitaire qui existe à la surface d'un grand nombre de cellules immunitaires. Les protéines de check point sont nécessaires pour contrôler la réponse immune lors d'un phénomène physiologique tel qu'une infection, afin de maintenir la tolérance du soi et éviter l'auto-immunité. Malheureusement, ces protéines peuvent être détournées par les cellules tumorales afin d'échapper au système immunitaire. Les ligands (PD-L1, PD-L2 et CTLA-4) de ces points de contrôle immunitaire présents au niveau des cellules tumorales, induisent l'inhibition des cellules immunitaires. Plusieurs stratégies sont utilisées pour inhiber ces check point (**figure 10**), le premier agent approuvé, a été l'ipilimumab, pour le traitement du mélanome métastatique (Hodi *et al.*, 2010).

5-4-2- L'immunothérapie passive

L'immunothérapie passive agit directement sur les cellules cancéreuses par l'administration des effecteurs tels que les anticorps monoclonaux spécifiques ou le transfert des lymphocytes T.

5-4-2-1-Les anticorps thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux sont similaires aux anticorps produits par le système immunitaire, ils reconnaissent et attaquent d'une manière spécifique certains composants des

cellules cancéreuses. Ces anticorps sont utilisés nus ou conjugués avec une toxine, agent chimique ou radioactif pour accroître leur efficacité.

Le traitement basé sur les anticorps monoclonaux peut inhiber la croissance tumorale par une action directe, en recrutant les cellules effectrices cytotoxiques qui induisent l'apoptose des cellules cancéreuses (**figure 10**). Par exemple, des anticorps contre CD20 (rituximab : mabthera), le récepteur de l'EGF (cetuximab: erbitux) ou le VEGF (bévacizumab : Avastin) ont démontré leur efficacité et sont prescrits dans un nombre croissant de tumeurs (cancers du sein, lymphomes, tumeurs du colon, cancers du rein, tumeurs ORL, cancers du poumon) (**Weiner et al., 2009**). L'inconvénient des anticorps thérapeutiques est de provoquer des maladies auto immunes, en agissant sur les cellules saines aussi.

5-4-2-2-Le transfert de lymphocytes T

Cette thérapie s'appuie sur l'activation des lymphocytes T *in vitro* pour traiter certains cancers. Les lymphocytes T peuvent être autologues qui proviennent du patient lui-même, soit allogéniques obtenus par un donneur (**Rosenberg et Dudley, 2009**). Cette approche se repose sur trois étapes : l'isolement des lymphocytes du sang périphérique, des ganglions lymphatiques et des tumeurs solides du malade, puis leur culture dans un milieu approprié, ou des cellules dendritiques présentant l'antigène tumoral, en présence de l'IL-2 avec d'autres facteurs de croissance, finalement la réinjection de ces cellules aux patients cancéreux. Les lymphocytes activés migrent aux tumeurs et provoquent des réponses cliniques (**figure 10**).

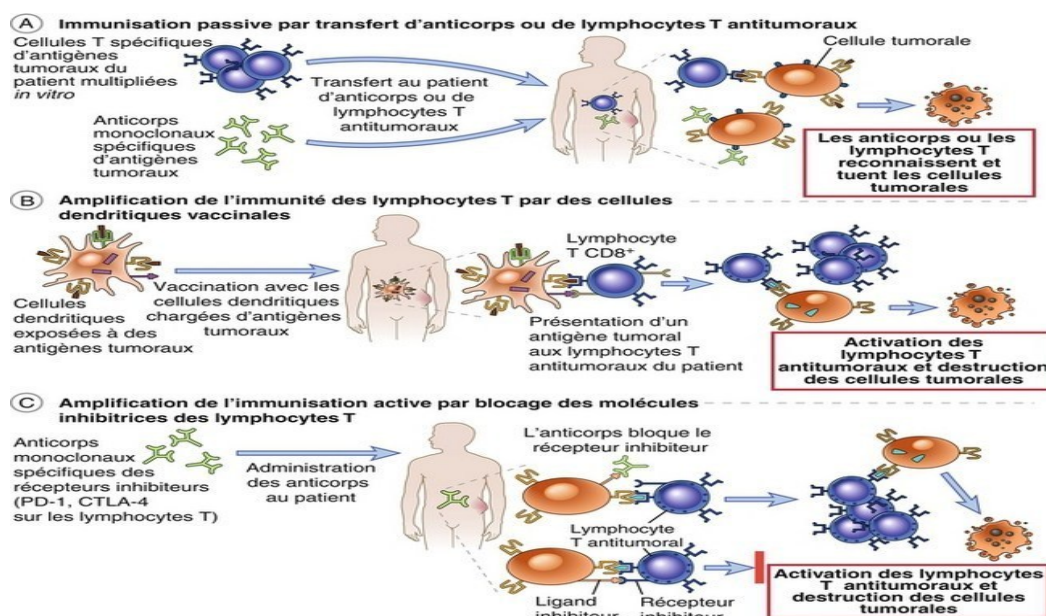


Figure 10 : les Stratégies d immunothérapie anti cancéreuse [6]

5-4-3- Les obstacles de l'immunothérapie

L'immunothérapie des cancers demeure certainement une voie de recherche prometteuse, mais vu la complexité du système tumoral et de son microenvironnement, l'immunothérapie a subi plusieurs obstacles :

- ✓ La complexité du réseau de cytokines qui peuvent provoquer des maladies autoimmunes.
- ✓ Les vaccins thérapeutiques sont administrés seulement aux personnes avec un cancer peu évolué, comme elle peut être supprimée par des immunosuppresseurs sécrétés par les tumeurs.
- ✓ Malgré la diminution de l'immunogénicité des anticorps monoclonaux, certains conduisent généralement aux maladies auto immunes et sont insuffisants pour irradier la maladie.
- ✓ Le transfert des cellules adoptives est coûteux et lourd. Le nombre limité de cellules et la grande diversité antigénique des tumeurs, rendent cette thérapie rarement utilisée.

Les scientifiques continuent leurs études et recherches dans l'espoir de trouver de nouvelles stratégies dans l'immunothérapie qui peuvent avoir des effets plus efficaces sur les cellules tumorales, avec un renforcement du système immunitaire et moins d'agressivité sur les cellules saines de l'organisme.



CHAPITRE 2 : LA PHYTOTHÉRAPIE ET PLANTES MÉDICINALES

1-La phytothérapie

Depuis des siècles, les plantes sont utilisées par l'ensemble des civilisations du monde pour leurs vertus curatives et non pas seulement nutritives ni ornementales. En effet, on remarque que tout au long de l'histoire de la médecine, la phytothérapie s'est imposée comme un remède médicinal. Aujourd'hui, les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (**Hans, 2007**). D'un point de vue étymologique, le terme "phyto" provient du grec ancien avec le terme plus précis de « python » qui signifie « végétal » et la « thérapie » signifie traitement. Donc la phytothérapie utilise les plantes médicinales dans le traitement de nombreuses maladies [7].

1-1-Les types pratiques de la phytothérapie

On distingue trois types de pratiques de la phytothérapie, la première est une pratique traditionnelle, empirique et transmise au fil des civilisations, la seconde est pharmacologique et cherche à identifier des principes actifs, leurs effets, leurs interactions via des études scientifiques *in vitro* et *in vivo*, la troisième approche repose sur les deux pratiques précédentes, elle est qualifiée de pratique clinique [8].

1-1-1- La phytothérapie traditionnelle

C'est la plus ancienne, elle est basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement (**Bouzouita, 2016**).

La phytothérapie traditionnelle appelée aussi « l'herboristerie » a pour but de traiter les symptômes d'une affection notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques. Citons par exemple les graines de Chardonmarie (*Silybum marianum L.*) (**Voir annexe**) qui sont utilisées pour traiter les troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique (**Edzard, 2001**). Cette thérapie utilise la plante fraîche ou séchée, entière ou seulement une partie. Par des préparations (décoction, infusion, macération) destinées à être bues ou inhalées, appliquées sur la peau ou ajoutées à l'eau d'un bain. Elles existent aussi sous forme plus moderne, de gélules de poudre de plantes sèches que le sujet

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

avale. Cette présentation a l'avantage de préserver l'efficacité du traitement, le patient reste sous traitement de 3 semaines à 3 mois.

1-1-2-La phytothérapie pharmaceutique

Les insuffisances de l'approche traditionnelle ont conduit à un deuxième niveau de considération avec l'étude nécessaire de la plante médicinale dans un cadre scientifique et pharmacologique.

Cette thérapie est basée sur l'utilisation des parties les plus concentrées en principes actifs, donc il peut s'agir de la plante entière, des feuilles, de la tige, des rameaux, des sommités fleuries, de l'écorce, des racines, des fruits ou des fleurs, utilisées fraîches ou sèches, des modes de préparations seront privilégiés en fonction de la partie de la plante concernée et de la nature du principe actif (**Nelly, 2013**).

C'est une approche basée sur l'extraction des produits végétales à l'alcooléthylique ou un autre solvant, comme les extraits de Plantes fraîches Standardisées (ou EPS) qui sont des extraits de plantes stabilisés dans un solvant glycéринé.

1-1-3-La phytothérapie clinique

La phytothérapie clinique prend en compte l'approche traditionnelle tout en l'intégrant dans le contexte de nos connaissances scientifiques actuelles. Cette thérapie est une médecine de terrain qui nécessite de déterminer l'enivrement du patient ainsi qu'un examen clinique complet pour déterminer le traitement. Citons par exemple l'utilisation chez un vagotonique de la Lavande (*Lavandula angustifolia Mill.*) (**Voir annexe**) en usage interne pour ses effets anti-stress, calmant, et pour ses actions contre les crampes musculaires, ainsi que contre les troubles du sommeil (**Chabrier, 2010**).

Cette approche permet d'instituer un traitement à la fois symptomatique, de drainage et véritablement étiologique en régularisant les déséquilibres des différents systèmes de régulation de l'organisme inducteur de la pathologie (**Duraffourd et Lapraz, 2002**) La phytothérapie clinique repose sur :

- ✓ Tient compte d'un examen clinique complet et approfondi de l'état de l'organisme du patient, analysé dans son ensemble et dans ses spécificités, et non pas uniquement de la symptomatologie du patient : motif de consultation, symptômes, aspect général du patient, antécédents personnels et familiaux et bilans biologiques.

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

- ✓ Respecte la santé du patient en minimisant les effets indésirables.
- ✓ Prescrit un traitement adapté à l'état endobiogénique du patient.
- ✓ Privilégie l'usage des plantes médicinales prescrites sous forme d'extraits totaux,

tout en s'appuyant sur l'arsenal médicamenteux disponible.

✓ Utilise l'outil phytothérapeutique en exploitant l'ensemble de ses potentialités connues (synergie, utilisation de doses pondérées), avec ses capacités régulatrices, complétant une simple phytothérapie symptomatique et de drainage.

La phytothérapie clinique est aussi bien utilisée dans une approche curative au service des malades que dans le cadre d'une médecine préventive.

1-2-Autres types de la phytothérapie

La phytothérapie fait partie des médecines parallèles ou des médecines douces, ce qui la rend un domaine multidisciplinaire. A côté des trois axes de la phytothérapie, on a d'autres types qui ont des relations entre eux :

✓ **Aromathérapie** : est une thérapeutique qui utilise des substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plante. Ces substances sont extraites par distillation et utilisées souvent à travers la peau.

✓ **Gemmothérapie** : basé sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radiceles. On recense environ 60 plantes utilisées en gemmothérapie, dont le plus connu et sans nul doute le macérât glyciné de bourgeons de cassis (*Ribes nigrum*) (**voir annexe**) dilué au dixième, agit en tant que stimulant de la zone corticale des glandes surrénales, c'est-à-dire de la même manière que la cortisone [9].

✓ **Homéopathie** : à recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive ; Les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale. Elle utilise les plantes fraîches en macération alcoolique, ces alcoolats sont appelés teintures mères, la plus utilisée est celle de (*Calendula officinalis*), ou fleur de souci [9] (**voir annexe**)

✓ **La phytothérapie chinoise** : se rapproche beaucoup de la phytothérapie

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

Pharmaceutique. Elle fait partie de « médecine traditionnelle chinoise », c'est un ensemble de médecines qui inclut, entre autres, l'acupuncture et la diététique chinoise.

1-3-Les grands fondamentaux de la phytothérapie

La phytothérapie est une notion complexe utilisant les plantes médicinales et donnant à leurs principes actifs des vertus médicales. Cependant, pour une bonne efficacité il est essentiel d'appliquer cette thérapeutique dans le cadre d'une médecine globale selon les grands fondamentaux de la phytothérapie : le totum, la synergie, une médecine de terrain, le drainage, le tropisme (**Morel, 2008**)

1-3-1-La synergie

La synergie est un terme issu du grec « synergos » signifiant « ensemble ». C'est l'association de différents facteurs pour induire un effet global parfois plus important que la somme de tous leurs effets individuels. Cela implique en phytothérapie qu'un extrait total de plante contient plus d'informations et d'activité que chacune de ses molécules prises séparément. La synergie dépend d'abord de la dose totale (de la drogue) mais aussi de la proportion de chaque principe actif (**Barrera et al., 2005**).

Pour exemple, une étude in vitro a permis de démontrer que l'action anti proliférative d'un extrait total de canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) (**voir annexe**) était significativement supérieur à celle de ses composants isolés (pro-anthocyanidines et anthocyanes) sur neuf lignées de cellules cancéreuses humaines (de la bouche, du colon et de la prostate) avec des taux d'inhibition atteignant 95 à 99.6% sur les lignées prostatiques (**Seeram et al., 2004**).

1-3-2-Le totum

Le totum correspond à « l'ensemble des molécules actives de la plante », obtenu par une méthode d'extraction. Plusieurs plantes sont associées pour obtenir un meilleur effet thérapeutique sans augmenter les effets secondaires potentiels. Le totum possède par ailleurs des effets bénéfiques sur la santé, effets synergiques qui ne sont pas les mêmes si ses différents principes actifs sont administrés séparément. Par exemple la reine des prés (*Filipendula Ulmaria*) (**voir annexe**) est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires et ses composants agissent sur différentes étapes de la cascade arachidonique (**Faivre, 2015**)

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

Le but de cette approche est de pouvoir proposer des traitements agissant à la fois sur les symptômes et sur les causes d'une maladie en corrigeant les déséquilibres des différents systèmes de régulation de l'organisme [10].

1-3-3-Le drainage

Le drainage est une notion fondamentale en phytothérapie. Il consiste à stimuler un organe dont le fonctionnement défectueux ou une sollicitation prolongée empêche l'élimination de substances toxiques ou indésirables produites par l'organisme ou d'origine exogène, cela permet de maintenir l'homéostasie.

Ce principe repose essentiellement sur les cellules épithéliales qui délimitent une zone de séparation et d'échanges d'informations avec notamment une fonction de transport des nutriments et de l'élimination des déchets. Le contrôle de l'activation de ces échanges et des transports actifs repose sur le système nerveux autonome : le sympathique relâche et modère les sécrétions tandis que le parasympathique contracte les sphincters et active les sécrétions. Les plantes sont également capables d'agir sur ces systèmes soit en accentuant la fonction sécrétoire, soit en la modérant.

Le drainage s'effectue donc de façon centrifuge (les éléments à éliminer sont entraînés de l'intérieur vers l'extérieur) sur tous les organes tapissés d'un épithélium : estomac, intestin, voies respiratoires, vessie, épiderme, foie, pancréas etc. Ainsi, dans certaines pathologies, le drainage peut s'avérer indispensable comme dans les cas de :

- ✓ Surcharge pondérale et ralentissement métabolique
- ✓ Pathologies dermatologiques.
- ✓ Infections prolongées ou traînantes (bronchites chroniques, BPCO, infections

urinaires). Certaines colopathies et affections gastriques, etc.

Cependant, les plantes de drainage doivent être utilisées à faibles doses et en cures discontinues. En effet, le drainage peut induire des crises d'élimination par réactions de réactivation passagère mais gênante de la maladie. Il faut donc veiller à ne pas trop solliciter l'organe concerné et à ne pas épuiser l'organisme (**Girard, 2018**).

1-3-4-tropisme

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

Le tropisme désigne l'affinité d'une substance pour un tissu ou un organe donné. Il s'agit d'une plante qui agirait comme si l'ensemble de ses principes actifs « totum » était orienté selon un objectif thérapeutique.

1-3-5-Une médecine de terrain

Elle se repose d'une part sur la prise en compte du mode de vie et des facteurs extérieurs, et d'autre part sur la sensibilité individuelle selon laquelle chaque organisme apparaît comme prédisposé à un « transfert morbide » particulier. Il s'agit d'un déséquilibre hormonal et homéostatique engendré par un dysfonctionnement organique, « organe cible » touché par la maladie, et qui est à l'origine des symptômes, expression visible même de la maladie. Elle reflète cette notion très importante en phytothérapie et micro nutrition de « fonctionnement global de l'individu » (**Morel, 2008**).

La médecine de terrain se différencie de la médecine symptomatique :

- ✓ Respecte les processus naturels de guérison.
- ✓ Respecte les phases évolutives de la maladie.
- ✓ Elle laisse la spécificité de la symptomatologie se manifester en permettant au malade d'exprimer lui-même son trouble.
- ✓ Elle ne va pas réprimer brutalement un symptôme. Elle le perçoit comme la souffrance du malade et va le considérer comme une partie de la pathologie propre au malade.

1-4-Les avantages de la phytothérapie

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phyto offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps, à l'exception de ses dernières années, les hommes n'ont eu que des plantes pour se soigner, il s'agit des maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme solution universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et y résistent de plus en plus.

Cependant, la plupart des herbes médicinales et les remèdes naturels qui n'ont pas d'effets secondaires négatifs, telles que le gingembre, le poivron, l'ail et l'agripaume, aide à

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

contrôler les maladies liées à la circulation du sang telles que l'hypertension artérielle, les ulcères variqueux et ainsi de suite. Beaucoup de plantes médicinales sont utilisées pour traiter les maladies coronariennes et de réduire le niveau de cholestérol dans le sang. De plus les herbes médicinales, utilisées efficacement pour le processus naturel de détoxification du corps, peuvent aider aussi à réduire l'excès de poids et de réguler l'appétit (**Ben Moussa, 2007**).

La phytothérapie basée sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (**Iserin et al., 2001**).

2- Les plantes médicinales

Le terme «plantes» regroupe les organismes végétaux, majoritairement terrestres, constitués d'une tige feuillée aérienne et ancrée dans le sol. Cette définition aujourd'hui unanime est assez récente, datant de la fin du XXe siècle [11].

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine etc.) peut être employée dans le but de se soigner. Elles sont utilisées depuis au moins 7.000 ans avant notre ère par les hommes et sont à la base de la phytothérapie [12].

Selon la définition de la Pharmacopée Française (11ème édition en vigueur) : les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques. Pour être reconnue comme «médicinale», une plante doit être inscrite soit à la Pharmacopée Européenne (8eéd.), soit à la Pharmacopée Française (11eéd.). Il existe 546 plantes médicinales inscrites à la pharmacopée française 11ème édition, dont 148 peuvent être vendues en dehors du monopole pharmaceutique [13].

Parmi les plantes médicinales utilisées, nous pouvons distinguer deux groupes selon les moyens d'utilisation (**Limonier, 2018**) :

✓ La plante entière ou une partie de la plante est utilisée en l'état sans avoir subi d'extraction physico-chimique préalable. Le terme de totum est alors employé pour désigner l'ensemble ou la partie du végétal utilisé. Le totum contient de nombreuses familles de

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

principes actifs agissant en synergie. Le patient peut l'ingérer sous forme de gélules contenant la poudre de plante, de comprimés ou de tisane (extraction des composés hydrosolubles). Exemple : la racine d'harpagophytum (*Harpagophytum procubens L.*) (**voir annexe**) Cette utilisation de la plante médicinale se rapproche des utilisations originelles car on utilise la partie de la plante dans sa globalité et c'est la synergie des actifs contenus dans sa drogue végétale qui permet son effet thérapeutique anti-inflammatoires et antidouleur [14].

✓ La plante entière ou une partie de la plante subit une extraction physico-chimique. On obtient alors un extrait aqueux, hydro- alcoolique... selon le solvant d'extraction utilisé. Cet extrait liquide subit généralement une étape de dessiccation pour obtenir alors un extrait sec. Ce dernier est concentré en principes actifs de la même famille chimique. On utilise donc la plante pour en extraire son principe actif principal en vue d'un effet thérapeutique précis. C'est une thérapie beaucoup plus évoluée car on cible une molécule précise provenant de la plante médicinale et on l'extrait pour obtenir un concentré de ce principe actif. Citons par exemple, l'extrait sec hydro alcoolique de millepertuis (*Hypericum perforatumL.*) et l'extrait de racine de Pissenlit (*Taraxacum officinale L.*) (**Voir annexe**), ce dernier pourrait tuer jusqu'à 96% des cellules de la leucémie myélomonocytaire chronique (forme de cancer du sang) 48 heures seulement après assimilation [15].

Selon le mode d'extraction utilisé, nous pouvons retrouver plusieurs indications pour la même plante car des principes actifs différents seront extraits. Le millepertuis est ainsi retrouvé sous plusieurs formes (**Limonier, 2018**) :

✓ L'extrait sec ainsi que la drogue végétale pulvérisée qui sont utilisés pour les états dépressifs mineurs à modérés.

✓ L'extrait liquide par extraction dans une huile végétale est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires sur la peau (coups de soleil notamment).

Aujourd'hui, la plante médicinale est rarement utilisée dans son entier. On utilise une ou plusieurs parties de plantes pouvant chacune avoir une utilisation différente et qui sont décrites dans la monographie de la plante médicinale.

2-1- La drogue végétale

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens entiers, fragmentés ou brisés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme drogues végétales.

Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique universelle selon le système binomial (genre, espèce, variété, auteur) [16], correspond à la partie de la plante possédant les propriétés thérapeutiques. C'est elle qui possède la plus grande concentration en principe (s) actif (s) auquel (s) on attribue les vertus médicinales. Ces drogues peuvent être des bourgeons, sommités floraux, racines, tige, graine, feuille, fruit, exsudats (dans le cas de l'aloès par exemple où le suc est extrait à partir des feuilles) mais peuvent aussi être la plante entière dans certains cas [17].

La notion de drogue végétale prend toute son importance car elle permet d'identifier l'organe possédant les propriétés thérapeutiques recherchées. Elle permet aussi d'expliquer pourquoi certaines parties de plantes sont disponibles en dehors de l'officine alors que la drogue végétale est inscrite à la pharmacopée en tant que vente officinale exclusivement.

Pour l'aubépine (*Crataegus monogyna*) (**voir annexe**) par exemple, le fruit peut être utilisé comme condiment et ainsi se vendre en dehors du circuit officinal, alors que la fleur et la sommité fleurie est une drogue végétale qui ne peut être dispensée que par un pharmacien. En effet, les fleurs sont concentrées en hyperoside et rutine, des flavonoïdes responsables de son indication dans les troubles du rythme cardiaque chez l'adulte [18]. Le fruit, quant à lui, possède une composition chimique proche des fleurs mais avec des concentrations beaucoup plus faibles d'où sa commercialisation possible en dehors du circuit pharmaceutique.

De nombreuses drogues végétales ont des effets cytotoxiques. Cet effet cytotoxique doit s'opposer à des cellules cancéreuses et non aux cellules normales de l'organisme. Il convient donc de démontrer l'action cytotoxique contre une lignée cellulaire cancéreuse sans effets secondaires trop importants sur d'autres lignées cellulaires saines.

Les drogues végétales anticancéreuses classiques sont des espèces de podophyllum qui par la podophyllotoxine lient les microtubules et bloquent la phase métaphasique de la mitose. Par exemple, *podophyllum emodiwall*, *podophyllum peltatum* L. ont été utilisés pour l'inhibition de lignée cellules cancéreuses multi résistantes et *taxus baccata* est utilisé dans des tumeurs de l'ovaire, du sein, le cancer du poumon, le mélanome et le cancer colorectale (Goetz, 2018) (**voir annexe**).

2-2-Principe actif

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

Le principe actif est une molécule contenue dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale et utilisé pour la fabrication des médicaments **(Pelt,1980)**. Cette molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animale, est issue des différents parties de plantes fraîches ou séchées: les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines **(Benghanou, 2012)**.

Les plantes contiennent des métabolites primaires représentant les éléments principaux dans le développement et la croissance de la plante et des métabolites secondaires qui peuvent être considérés comme des substances essentielles indirectement à la vie des plantes. Ces derniers participent à l'adaptation de la plante avec l'environnement, ainsi à la tolérance contre les chocs (lumière UV, les insectes nocifs, variation de la température ...) **(Sarni-machado et Veronique, 2006)**. Ces composés peuvent être des composés phénoliques, des terpènes, des stéroïdes et des composés azotés dont les alcaloïdes.

L'expérimentation scientifique sur les plantes médicinales a permis de déterminer pour certaines, la présence de principes actifs et mettre en lumière leur mécanisme d'action citons comme exemple la rutine présente dans la vigne rouge (*Vitis vinifera*) **(voir annexe)** et son action protecteur sur la paroi des veines. Mais pour d'autres, la recherche expérimentale n'a pas encore réussi à mettre en évidence l'activité d'un composé spécifique, ce n'est que l'ensemble des composés de la plante qui possèdent une activité reconnue et réelle. Ainsi, la recherche s'est orientée vers le développement et l'étude des propriétés et des utilisations potentielles des extraits de plantes médicinales pour la préparation de médicaments contre les maladies dont le cancer.

Aujourd'hui, la phytothérapie moderne s'appuie sur des connaissances biochimiques et cherche à soulager des symptômes grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans les plantes médicinales. Elle a surtout recours à des produits d'origine végétale obtenus par extraction et présentés comme n'importe quelle spécialité pharmaceutique.

2-3-Différents groupes des principes actifs

Il existe plusieurs types de principes actifs et chacun possèdent un effet thérapeutique, citons par exemple les tanins, les sponosides, les glucosinolates qui ont des capacités à traiter (arthrose, mastite), diminue les réactions inflammatoires et certains d'entre eux sont des antiseptiques.

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

✓ **Les hétérosides** : ces composés sont formés par l'association d'un glucide et d'un corps non sucré appelé génine ou aglycon. On pense que les génines sont de simples produits d'excrétion, comme tels, elles seraient toxiques et c'est pour les neutraliser que des glucides s'associeraient à elles, formant un hétéroside non toxique. C'est ainsi que laurier-cerise (*Prunus laurocerasus*) excrète une huile contenant des hétérosides cyano-génétiques. La génine de ces hétérosides, l'acide cyanhydrique, est un poison violent pour l'être humain, et il faut surtout s'en méfier. Bien des hétérosides ont une application médicale : c'est le cas de la digitaline (*Digitalis purpurea*) : cardiotonique puissant, ou du salicoside : précurseur de l'aspirine. On classe les hétérosides selon la nature de leur génine (**Boughendjioua, 2001**) (**voir annexe**).

✓ **Les tanins** : ce sont des composés assez divers qui colorent en brun-rouge les organes qui en contiennent. On pense qu'il s'agit aussi de déchets du métabolisme. Certaines espèces en accumulent en grande quantité : plus de 20% du poids sec du bois de quebracho (*Schinopsis quebracho-colorado*) (**voir annexe**), arbre originaire d'Amérique du sud, est constitué par des tanins qu'on utilise d'ailleurs dans l'industrie du cuir, car les tanins ont la propriété de rendre imputrescibles les peaux animales. On utilise le tanin comme astringent et contre le poison. Il existe d'autres colorants végétaux possédant des vertus médicinales, c'est le cas des flavonoïdes, pigments jaunes proches des tanins, utilisés contre la fragilité des capillaires.

✓ **Vitamines, éléments minéraux, antibiotiques** : les plantes sont nos fournisseurs de ces catalyseurs biochimiques indisponibles que notre corps ne peut synthétiser tels que les vitamines que nous trouvons en mélanges équilibrés dans les fruits et les légumes frais. Des végétaux, nous pouvons tirer aussi un grand nombre d'éléments minéraux indispensables à notre corps : Azote, calcium, potassium, sodium, etc. Certains de ces éléments sont en si petite quantité dans notre organisme, sans cesser pour autant d'être nécessaire, qu'on les appelle oligo-éléments: il s'agit du Zinc, Fer, Cobalt, Cuivre, Lithium, Césium, Nickel, Molybdène, etc. Un homme de 70kg a environ 4.2 g de Fer en lui, dont 3 g dans l'hémoglobine du sang, 2.2 g de Zinc et 0.28 g de Manganèse. Les plantes fournissent des mélanges équilibrés de presque tous les oligo-éléments. Enfin, plusieurs végétaux produisent des antibiotiques: c'est d'une moisissure que l'on extrait la pénicilline. Les essences sulfurées de l'ail, certains hétérosides de la moutarde et alcaloïdes du nénéphar sont des antibiotiques (**Boughendjioua, 2001**).

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

✓ **Les gommés** : lorsqu'on saigne certaines plantes comme l'hévéa (*Hevea brasiliensis*) ou l'acacia (*Acacia fimbriata*), obtient du latex ou de la gomme arabique, matières nées d'un fluide dont la fonction est de limiter les pertes en eau du végétal dont ils sont issus.

✓ **Les principes amères** : substances naturelles très diverses ayant en commun une saveur particulière (absinthe, artichaut, cardon, chicorée, pissenlit). Toutes ces substances ont une action stimulante sur la production de suc gastrique. Citons par exemple les mucilages : ces substances gonflent dans l'eau pour donner des composés visqueux absorbants, elles tapissent les parois intestinales ou pulmonaires. Ainsi, les feuilles mauves favorisent le transit intestinal, et le bouillon-blanc calme la toux (**Boughendjioua, 2001**).

✓ **Les huiles essentielles** : les plantes aromatiques ont la particularité de renfermer au sein de leurs organes sécréteurs, des cellules génératrices de métabolites secondaires où des molécules très volatiles. Ces derniers sont synthétisés à partir d'unités méthyl-2-buta-1,3-diène (isoprène) où les réactions d'addition de ces unités conduisent aux terpènes, sesquiterpènes, diterpènes et leurs produits d'oxydation tels que les alcools, aldéhydes, cétones, éthers et esters terpéniques. L'ensemble de ces produits sont accumulés dans des cellules sécrétrices offrant à la plante une odeur caractéristique.

Les huiles essentielles possèdent de nombreuses activités biologiques. Dans des préparations pharmaceutiques, les terpènes phénoliques, comme le thymol et le carvacrol sont souvent utilisés comme antiseptiques, antibactériens et antifongiques. Le thymol est très irritant, astringent et caustique. Dans les domaines phytosanitaires et agro-alimentaires, les huiles essentielles ou leurs composés actifs pourraient également être employés comme agents de protection contre les champignons phytopathogènes et les microorganismes envahissant les denrées alimentaires.

Les huiles essentielles sont également utilisées en milieu clinique pour soigner des maladies inflammatoires telles que les rhumatismes, les allergies ou l'arthrite. Les composés actifs agissent en empêchant la libération d'histamine ou en réduisant la production de médiateurs de l'inflammation. Aussi, les huiles essentielles font l'objet d'études dans la recherche de nouveaux produits naturels anticancéreux (**Mohammedi, 2013**).

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

✓ **Alcaloïdes** : sont des substances organiques azotées d'origine végétale, de caractère alcalin et de structure complexe (noyau hétérocyclique), on les trouve dans plusieurs familles des plantes. La plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un goût amer et certains sont fortement toxiques (**Wichtl et Antono, 2009**).

Les alcaloïdes forment un groupe très large et sont des molécules très puissantes du fait de leur structure pharmaceutique complexe. La consommation de plantes contenant des alcaloïdes doit se faire sous surveillance médicale. En effet, beaucoup d'alcaloïdes sont toxiques, mal dosés ils peuvent entraîner la mort. Par ailleurs, ils entraînent des effets secondaires importants sur le corps : sédation et troubles nerveux. Généralement, ils sont utilisés dans des pathologies lourdes, ce sont d'excellents antidouleurs mais pris à trop fortes doses, ils peuvent provoquer un arrêt cardiaque. Dans le palmarès des plantes contenant des alcaloïdes, on citera la théine, la caféine, le curare ou la nicotine qui sont utilisés comme moyen de défense contre les infections microbiennes (**Hopkins, 2003**) ou des anticancéreux comme la vincristine et la vinblastine (**Iserin et al., 2001**).

✓ **Polyphénols** : sont de grandes molécules constituées d'un assemblage de molécules plus petites, les phénols. Les polyphénols sont présents en grande quantité dans le vin rouge ou dans le thé vert, ils agissent essentiellement comme antioxydant naturel utilisé dans le traitement de nombreuses pathologies

Les phénols sont les composés anti-inflammatoires et antiseptiques par excellence lorsqu'ils sont pris en interne. Inversement pris en externe, ils irritent la peau. Ils jouent un rôle de drainage et ont une action hépatique et rénale également. Ils sont utilisés pour diminuer des douleurs : c'est le cas de l'acide salicylique, l'ancêtre naturel de l'aspirine qui se retrouve notamment dans le saule blanc (*Salix alba*), la gaulthérie (*Gaultheria procumbens*) ou la reine des prés. Ils aident aussi au traitement de différentes infections : c'est le cas du romarin (*Rosmarinus officinalis*) ou du thym qui contiennent de l'acide rosmarinique, un puissant désinfectant, anti-inflammatoire et antiviral (**voir annexe**). Dans la famille des fruits et légumes, on retrouve les phénols dans la poire, la myrtille, la pomme, l'orange, la pomme de terre, la cerise, le raisin et le café.

Les composés polyphénoliques comprennent les flavonoïdes, les tanins, le curcuma, le resvératrol et les gallocatéchines, que l'on considère tous comme des composés

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

anticancéreux. On peut trouver le resvératrol dans les aliments qui contiennent des cacahuètes, du raisin, du vin. Les gallocatéchines sont présentes dans le thé vert. On considère que l'intégration des polyphénols dans l'alimentation d'une personne peut améliorer la santé et diminuer le risque de cancer, car ce sont des antioxydants naturels. La cytotoxicité des polyphénols sur une série de cellules cancéreuses a été démontrée et leurs propriétés antioxydantes ont été mesurées. Les polyphénols peuvent agir sur le phénomène de l'apoptose démontrant ainsi des propriétés anti-cancéreuses. Les agents cancéreux peuvent être altérés par les processus régulateurs d'acétylation, de méthylation ou de phosphorylation par des chaînes directes. Par exemple, le traitement des différentes lignées des cellules cancéreuses avec du curcuma (*Curcuma longa*) (**voir annexe**) a montré la suppression de l'expression du facteur de nécrose tumorale grâce à l'interaction de différents stimuli [19].

✓ **Flavonoïdes** : les Flavonoïdes sont des composés polyphénoliques et constituent une large famille de métabolites secondaires de plantes, comprenant 10000 structures connues. Ce sont des agents physiologiquement actifs dans les plantes et ceux-ci ont un intérêt scientifique croissant grâce à leurs effets bénéfiques sur la santé. Il s'agit de pigments qui contribuent à la coloration des fruits et légumes en jaune ou en blanc et peuvent avoir de nombreuses vertus antioxydantes, le meilleur exemple : le citron qui répandu en jus, sert à éviter l'oxydation des aliments (pommes pelées par exemple). Les flavonoïdes sont des protecteurs contre les radicaux libres, permettent de lutter contre l'altération des fibres de collagène et ralentissent ainsi le vieillissement de la peau. Ces molécules ont également des propriétés anti-inflammatoires, citons à titre d'exemple le persil, le plantain, l'achillée millefeuille, le romarin, la passiflore qui préviennent des inflammations et régulent le système immunitaire, d'autre part, le trèfle rouge (*Trifolium pratense*) (**voir annexe**) aide à lutter contre les symptômes de la ménopause. D'autres études ont démontré que les extraits de flavonoïdes issus des espèces de fougères, même à de très faibles concentrations, manifestent une activité anticancéreuse élevée [19].

Les flavonoïdes se trouvent en forte teneur dans les différentes parties de la plante telle que les anthocyanines, les flavones, les flavonols, les chalcones, d'autres ne peuvent être trouvés que dans une seule structure de la plante telle que la graine.

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

✓ **Brassin stéroïdes:** sont des composants naturellement présents dans les plantes et qui jouent un rôle de signal hormonal pour réguler la croissance et la différenciation des cellules, l'allongement de la tige et les cellules des racines. Ils peuvent aussi contribuer à la résistance des plantes envers les maladies et le stress. Les brassinostéroïdes ont démontré leur portée thérapeutique dans la recherche contre le cancer. Ils ont été utilisés dans des recherches pour traiter différents types de cancer tels que les leucémies t-lymphoblastiques, les myélomes multiples, les carcinomes cervicaux, les carcinomes du poumon A-549 et les groupes de cellules d'ostéosarcomes [19].

✓ **Polysaccharides :** sont des molécules complexes de sucre que l'on trouve dans toutes les plantes. Les plus importantes sont les gommes et les mucilages qui gonflent au contact de l'eau froide en prenant une consistance gélatineuse et parfois collante. Ces gels gonflants de fluidification ou de lubrification sont intéressants par leur capacité d'absorption d'eau qui a un effet calmant, cicatrisant et anti-inflammatoire. Ces gels soignent aussi bien en externe des plaies, des brûlures, que des plaies internes comme des ulcères ou des gastrites: de cette manière, le mucilage garnit les parois du système digestif et protège des attaques acides ou des irritations. Mais cette action protectrice s'étend également aux muqueuses de la gorge, des poumons, des reins et des conduits urinaires. Au top cinq des polysaccharides, on citera les graines de lin (*Lin cultivé*), le psyllium (*Plantago ovata*), les graines de chia (*Salvia hispanica*), la racine de mauve (*Malva sylvestris*) et l'orme rouge(*Ulmus rubra*) (**voir annexe**).

En fait, l'efficacité anticancéreuse des polysaccharides a été reconnue pour la première fois par Nauts *et al.* en 1946, il a été découvert que certains polysaccharides pouvaient induire une rémission complète chez les patients

Actuellement, trois polysaccharides (Lentinan, Krestin et Schizophyllan) sont utilisés dans le traitement de plusieurs types de cancer (**Chihara *et al.*, 1987**). Concernant le mécanisme d'action de ces composés, plusieurs études ont suggéré que les polysaccharides pouvaient inhiber la croissance tumorale par le biais des mécanismes communs suivants: (a) prévention de la tumorigenèse par administration orale de polysaccharides; (b) une activité anticancéreuse directe, telle que l'induction de l'apoptose des cellules tumorales, l'arrêt du cycle cellulaire, l'anti-angiogénèse, la diminution de la synthèse de la protéine et de l'acide

Chapitre 2 : Phytothérapie et plantes médicinales

nucléique, l'effet de l'expression du suppressorgène de la tumeur (comme p53, Rb, p16) des cellules tumorales, effet de la voie de transfert du signal dans les cellules tumorales et effet anti-radicalaire ; (c) activité d'immuno-potentialion en association avec une chimiothérapie; (d) inhiber l'invasion de la tumeur, l'adhésion et la métastase (**Meng *et al.*, 2016**).



**CHAPITRE 3 : LA
PHYTOTHÉRAPIE ET
LA LUTTE ANTI
TUMORAL**

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

La phytothérapie a pour base l'utilisation des bienfaits des plantes. On utilise cette forme de médecine douce pour se soigner et pour améliorer l'hygiène de vie. Il est possible de faire appel à la phytothérapie pour les cosmétiques tels que les soins capillaires, pour le corps et pour le visage. En effet, grâce aux plantes, il est possible d'entretenir des cheveux gras ou secs, de vaincre l'acné ou l'eczéma, de réduire la transpiration ou encore de vaincre la cellulite. Enfin, la phytothérapie peut contribuer à l'élaboration des produits d'hygiène et d'entretien écologique. Ces produits peuvent être achetés ou faits maison.

En outre, la phytothérapie peut être utilisée non seulement pour notre vie quotidienne mais pour d'autres applications. La plus importante de ces applications est l'utilisation médicale en profitant des effets antibactériens, anti-inflammatoires, antiviraux des plantes considérées comme plantes médicinales, pour le traitement de diverses maladies tel que le cancer : une maladie multifactorielle nécessitant des traitements ciblant plusieurs voies cellulaires. La phytothérapie anticancéreuse peut être utilisée seule ou adjacente aux agents chimiothérapeutiques actuels pour renforcer les effets thérapeutiques et minimiser la toxicité induite par la chimiothérapie.

1-la phytothérapie anti virale

Plusieurs travaux de recherche ont démontré l'activité anti virales exercée par plusieurs plantes médicinales. Les thaïlandais ont trouvé que l'utilisation de certaines plantes telles que *Ventilago denticulata*, *Moringa oleifera* et *Aglai aodorata* a provoqué une activité antivirale contre HSV-1 par une inhibition plus de 50% sur 20 plaques d'essai de réduction. Ces plantes ont été jugées efficaces contre les souches VHS-1 résistant au phosphonoacétate. *M.oleifera* a réduit la mortalité des souris infectées par le HSV, prolongé le temps de survie moyen et retardé le développement de lésion de la peau (**Lipipun et al., 2003**). En outre, la *Sambucus nigra* possède un potentiel antiviral contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'herpès simple de type 1 (HSV - 1) et le virus de la grippe (**Ataee et al., 2016**). Deux flavonoïdes de *S. nigra* ont été révélés à attaquer une souche (H1N1) du virus de l'influenza puissamment et en réduisant l'entrée du virus dans les cellules hôtes (**Roschek et al., 2009**). Les lectines présentes dans le fruit du *S. nigra* sont responsables pour prévenir la pathogénèse de la grippe cela due à la stimulation du système immunitaire (**Kinoshita et al., 2012 ; Ho et al., 2015; Ho et al., 2016**) (voir annexe).

Une autre étude a approuvé que la quinine de l'écorce de l'arbre Quinquina (*Cinchona officinalis*) utilisée pour le traitement du paludisme ainsi que l'amodiaquine, primaquine,

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

méfloquine et l'artémisinine issus à partir de l'herbe Armoise annuelle (*Artemisia annua*) possèdent une forte activité antipaludique (**voir annexe**). D'autre part, les alcaloïdes de l'isoquinoléine étaient utilisés par leur activité antivirale contre sérotypes DENV (la dengue) (**Lee et al, 2013**).

Des études sur des humains immunodéprimés et immunocompétents ont démontré la restauration ou l'augmentation du rejet local du greffon contre l'hôte à l'aide d'extraits d'astragale. Ces extraits ont amélioré la symptomologie chez les patients infectés par le VIH. Ces résultats ont montré que les extraits Astragale (d'*Astragalus membranaceus*) sont efficaces et sans danger (**Muley et al., 2009**). De plus, les extraits de *Cassia sieberiana* et *Cassia abbreviata* ont provoqué une inhibition significative de la réplication du VIH-1c (MJ4). En outre, les extraits de racine et d'écorce de *Cassia sieberiana* et des extraits de racine de *Cassia abbreviata* possèdent une activité anti VIH dépendante d'une concentration efficace (CE 50) de 65,1 µg / mL, 85,3 µg / mL et 102,8 µg / mL (**Leteane et al., 2012**) (**voir annexe**).

2-la phytothérapie anti bactérienne

Une étude récente a montré que *Pterocarpus erinaceus* (**voir annexe**) possède une activité antibactérienne prometteuse et des activités contre des agents pathogènes humains graves, à de très faibles concentrations. L'écorce de la tige de *P. erinaceus* a une activité antifongique en particulier l'acétate d'éthyle et des fractions d'eau de son extrait entier qui étaient actifs contre les bactéries à Gram positif, y compris *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (appelée SARM) et contre *Pseudomonas aeruginosa* avec des CMI allant de 32 µg/mL à 256 µg /mL sans être toxique pour les cellules humaines normales (**Tittikpina et al., 2018**).

Dans une autre étude, il a été prouvé que le latex de feuille d'*Aloeweloensis* (Aloeacea) a des activités antibactériennes contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus fecalis* en utilisant la méthode de diffusion sur disque. L'activité antibactérienne du latex *in vitro* contre des souches d'agents pathogènes bactériens à Gram négatif *E. coli* et *P. aeruginosa*, aussi contre les bactéries à Gram positif *S. aureus* et *E. fecalis*. Les concentrations testées du latex comprises entre 400 et 600 mg /mL ont montré une activité antibactérienne significative contre les souches bactériennes citées (**Yohannes Kelifa et al., 2019**).

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

D'autre part, l'extrait méthanolique de *Centella asiatica* L. a montré une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Dans d'autres études, l'extrait méthanolique de feuilles de *C. asiatica* a révélé une activité inhibitrice plus élevée par rapport à l'acétone et aux extraits aqueux (Soyingbe *et al.*, 2018). En outre, *Warburgia salutaris* qui a une huile essentielle dont la composition est similaire à celle de *W. salutaris*, inhibait la bactérie Gram positive *S. aureus* et *Streptococcus pneumoniae* qui étaient les plus sensibles à l'extrait (Lawal *et al.*, 2014) (voir annexe).

3-La phytothérapie anti inflammatoire

Des activités anti-inflammatoires potentielles ont également été signalées lors de l'utilisation d'un extrait aqueux de la fleur de *Sambucus nigra* L. (voir annexe) Des études ont montré que l'extrait de fleur de cette plante inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et inhibe l'activation des neutrophiles. Ces effets pourraient être attribués à la suppression de l'activation du facteur de transcription nucléaire et à l'inhibition de la phosphatidylinositol 3-kinase (Harokopakis *et al.*, 2006).

Une étude récente a prouvé que les extraits de *Sambucus australis* (voir annexe) ont la capacité d'inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que le NO et le TNF- α dans les macrophages stimulés par le LPS / IFN- γ . Cela signifie que les effets de l'extrait éthanolique des feuilles de *S. australis* sur la voie de signalisation NF-KB a été inhibé par un mécanisme moléculaire par lequel l'extrait inhibe l'expression de ces médiateurs inflammatoires (Bahiense *et al.*, 2017).

Des stéroïdes, des terpénoïdes et des flavonoïdes présents dans *Scoparia dulcis* L., sont largement utilisés dans la médecine traditionnelle pour un large éventail de maladies, telles que le diabète, l'hypertension et la gastrite. L'acide bétulinique, l'un des principaux constituants de *S. dulcis*, est responsable de l'activité anti-inflammatoire de cette plante. L'extrait éthanolique de feuilles et l'acide bétulinique ont montré une activité anti-inflammatoire à des concentrations de 0,5 à 1,0 g / kg et de 20 à 40 mg / kg, respectivement, en inhibant le TNF- α et l'IL 1. Une Inhibition importante du TNF- α par la N- méthyl-, un composé isolé des feuilles de *Sideroxylon obtusifolium* a été observée à des concentrations de 25, 50 et 100 mg / kg (Tsai *et al.*, 2011) (voir annexe).

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

La réglisse (**voir annexe**) est utilisée depuis très longtemps en Chine pour traiter les maladies inflammatoires. Les extraits de réglisse (3 triterpènes et 13 flavonoïdes) manifestent des propriétés anti-inflammatoires importantes en diminuant principalement les TNF, les MMP, la PGE2 et les radicaux libres, ce qui explique également ses applications traditionnelles dans la stimulation des fonctions du système digestif, l'élimination des mucosités et le soulagement de la toux (**Yang et al., 2017**).

4- La phytothérapie anti tumorale

Un cocktail d'herbes chinois qui contient divers composés phytochimiques peut cibler plusieurs voies dys-régulées dans les cellules cancéreuses. THL (Tien-Hsien Liquid) a inhibé la capacité de migration et d'invasion de diverses cellules cancéreuses *in vitro*, diminué la sécrétion de MMP-2, MMP-9 et UPA et l'activité de ERK1 / 2 dans les cellules cancéreuses, et a supprimé les métastases pulmonaires des cellules cancéreuses CT-26 chez des souris syngéniques. En outre, THL a inhibé la migration, l'invasion et la formation de tubes de cellules endothéliales *in vitro*, a diminué la sécrétion de MMP-2 et d'uPA dans les cellules endothéliales et supprimé la néo vascularisation dans des bouchons de Matrigel chez la souris. Outre son effet inhibiteur sur les cellules endothéliales, THL inhibe l'expression de HIF-1 α induite par l'hypoxie et du facteur de croissance endothélial vasculaire-A dans les cellules cancéreuses. Enfin, cette étude a montré que la THL inhibe la croissance des xénogreffes de cancer du sein MDA-MB-231 humain chez des souris NOD-SCID. Cette suppression de la croissance tumorale a été associée à une diminution de la formation de micro vaisseaux et à une augmentation de l'apoptose provoquée chez les cellules cancéreuses (**Chia et al., 2010**).

Physalis angulata (**voir annexe**) est bien connu en médecine traditionnelle chinoise en tant qu'ingrédient de diverses formulations à base de plantes; de plus, il a été démontré qu'elle présentait des effets anticancéreux et anti- inflammatoires. Dans une autre étude, la capacité de *P. angulata* à inhiber les métastases tumorales et l'angiogenèse. Le test de zymographie sur gélatine a montré que les extraits de *P.angulata* supprimaient l'activité des métalloprotéinases matricielles et l'activateur du plasminogène de l'urokinase dans les cellules du carcinome épidermoïde oral (HSC-3). En outre, l'analyse par transfert Western a confirmé que les extraits de *P. angulata* réduisaient de manière significative l'expression des protéines MMP-2 dans les cellules HSC-3. Ces extraits ont notamment augmenté significativement l'expression de leurs inhibiteurs endogènes, y compris les inhibiteurs tissulaires de MMP (TIMP-1 et -2) et les inhibiteurs d'activateur du plasminogène (PAI-1 et -

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

2). Des études ultérieures ont révélé que des concentrations non cytotoxiques d'extraits de *P.angulata* (5-15 µg /mL) inhibaient la prolifération induite par le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (Hseu *et al.*, 2011).

Une autre étude a démontré que *Punica granatum* (PG) (voir annexe) possède des effets antitumoraux sur divers types de cellules cancéreuses. Des propriétés antiprolifératives ont été induites par un extrait de graine de PG (PSE) d'Iran sur différentes cellules cancéreuses humaines. Un extrait méthanolique de graines de grenade a été préparé. Le contenu phénolique total (TPC) et le contenu total en flavonoïdes (TFC) ont été évalués par des essais colorimétriques. L'activité antioxydant a été déterminée en référence à l'activité de piégeage des radicaux de DPPH. La cytotoxicité de différentes doses d'ESP (0, 5, 20, 100, 250, 500, 1000 g / ml) a été évaluée par des essais au MTT avec A549 (carcinome pulmonaire non à petites cellules), MCF-7 (adénocarcinome du sein), SKOV3 (cellules cancéreuses de l'ovaire) et PC-3 (adénocarcinome de la prostate). Dans toutes les cellules cancéreuses étudiées, la PSE a réduit la viabilité cellulaire à des valeurs inférieures à 23%, même à de très faibles doses. elle a exercé de puissants effets antiprolifératifs sur les différentes cellules cancéreuses, cela a aboutit à une inhibition de croissance à 86,8% (Seidi *et al.*, 2016).

La baicaléine, un composé flavonoïde phénolique, est un composant actif de *Scutellaria baicalensis* (voir annexe)Georgi qui possède une large activité anti-tumorale. Des études ont prouvé que la baicaléine a une forte capacité à inhiber la croissance tumorale dans divers cancers, notamment le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le carcinome épidermoïde de l'œsophage et le lymphome de Burkitt (Zhang *et al.*, 2013 ; Chung *et al.*, 2015).

En outre, et après 10 jours de traitement, la baicaléine avec les deux doses (20 et 50 µmol /l) a complètement détruit les cellules cancéreuses du colon tout en protégeant les cellules saines (Dou *et al.*, 2018).

Dans une autre étude, il a été constaté que les drogues végétales de *podophyllum emodi* Wall et *Podophyllum peltatum* (voir annexe) sont utilisées pour l'inhibition de lignées de cellules cancéreuses multiresistantes, en bloquant la phase métastatique de la cellule tumorale (Goetz, 2018).

5-la phytothérapie immunostimulante

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

La stimulation du système immunitaire sous l'effet des différents extraits de plantes utilisées dans la médecine traditionnelle de diverses populations, peut contribuer à l'immunothérapie anti-cancéreuse. L'immunothérapie agit en stimulant une réponse immunitaire de l'hôte entraînant une destruction tumorale prolongée.

Des polysaccharides immunomodulateurs issus à partir de plantes médicinales peuvent avoir des implications importantes dans l'immunothérapie du cancer et dans le traitement de diverses autres maladies. Les polysaccharides extraits d'*Anacyclus pyrethrum* et *Alpinia galanga* agissent sur le système phagocytaire et ses activités (**Bendjeddou et al., 2003**), surtout que ce système représente la première ligne de défense de l'hôte (**voir annexe**).

UT-POA (5,03%, alcaloïdes d'oxindolepentacycliques) un extrait hydroalcoolique d'*Uncaria tomentosa* (**voir annexe**) a augmenté la production de cytokines liées à la réponse anti - tumorale à des concentrations de 500-1000 µg/mL. Th1 (IFN-γ et IL-2), Th2 (IL-4) et Th17 (IL-17). L'augmentation de Th1 (TNF-α) peut entraîner une augmentation de l'activation des macrophages CD4 ou M1, UT-POA présente de meilleurs effets immunomodulateurs systémiques qu'intra tumoraux (**Núñez et al., 2015**).

Une étude a montré que TNP (nanoparticules de thé) améliorent la sécrétion des cytokines IL-6, TNF-alpha et G-CSF, ainsi que des chimiokines provenant des macrophages afin d'entraîner une cytotoxicité plus élevée dans les cellules de cancer du poumon humain et de cancer du sein (**Yi et al., 2014**).

Une étude intéressante a confirmé que la racine de *Panax ginseng* (**voir annexe**) est l'un des toniques naturels les plus populaires dans les pays orientaux. Dans cette étude, une fraction de polysaccharide de *Panax ginseng* (ginsan) a été isolée et examinée pour son effet sur la fonction des macrophages péritonéaux murins. Après le traitement des macrophages avec du ginsan, l'activité cytotoxique contre les cellules de mélanome a été induite de manière significative. En outre, les niveaux de cytokines, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), l'interleukine-1 bêta (IL-1β), l'IL-6 et l'interféron-gamma (IFN-γ) ont été augmentés et la production d'oxygène réactif ainsi que les composants azotés tels que l'oxyde nitrique (NO) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) a été améliorée. De plus, l'activité phagocytaire a été induite dans les macrophages traités au ginsan par rapport au contrôle. Le traitement au ginsan a augmenté l'expression de CD14 et de 1-Ab sur les macrophages péritonéaux chez les souris atteintes d'un mélanome (**Shin et al., 2002**).

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

Une étude a démontré que l'activité anti tumorale des polysaccharides extraits de *Lactarius deliciosus* (LDG-A) (**voir annexe**) sont une conséquence de la stimulation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire car elle peut favoriser de manière significative la formation des lymphocytes et des macrophages dans l'intervalle posologique de 50-200 µg /ml et de 100 à 400 µg /ml *in vitro*, respectivement. Le niveau de cytokines (IL-6, TNF- α et NO) des macrophages induits par le traitement à la LDG-A a augmenté (**Hou et al., 2013**). Dans une autre étude le LDG-A a régulé et favorisé les fonctions immunitaires par le renforcement des activités du système réticulo-endothélial, des macrophages, des cellules tueuses naturelles, des cellules T tueuses, des cellules tueuses activées par la lymphokine et d'autres cytokines, la production d'anticorps, la production de complément, la synthèse protéique afin de détecter les cellules cancéreuses et les éliminer (**Hou et al., 2019**).

Un autre travail a été mené chez des souris additionnées de α -tocopherol. Ce dernier a entraîné une augmentation de l'activité des cellules NK et le traitement des cellules NK *in vitro* a induit l'activité lytique de la tumeur (**Grudzien et Rapak, 2018**).

La curcumine, un composant actif de *Curcuma longa*, (**voir annexe**) exerce un large éventail d'effets biologiques très importants. Des expériences menées sur des rats traités à la curcumine ont enregistré une augmentation de la production de NO par les cellules NK provoquant l'apoptose des cellules cancéreuses cibles (**Grudzien et Rapak, 2018**).

En outre, l'application de l'extrait d'ail frais à des souris porteuses de tumeurs entraînait une augmentation de l'activité des cellules NK chez ces animaux. D'autres études sur l'extrait ont permis d'identifier une fraction ayant un effet stimulant possible. La fraction R10, injectée quotidiennement à des souris, a considérablement réduit la croissance tumorale (**Hassan et al., 2003**). D'autres études menées sur des patients atteints d'un cancer du foie, du pancréas ou du colon, traités avec de l'extrait d'ail vieilli, ont montré une augmentation significative du nombre et de l'activité des cellules NK. Autres études ont montré que l'ail augmentait le nombre de lymphocytes T suppresseurs et convertissait les lymphocytes en cellules cytotoxiques pour les cellules cancéreuses. Les métastases sont prévenues en modifiant l'adhésion et la fixation des cellules cancéreuses circulant dans les vaisseaux sanguins. L'extrait d'ail mûri prévient les effets nocifs des substances cancérigènes sur l'ADN. Il améliore le système immunitaire du corps, augmente l'élimination des substances cancérigènes du corps et améliore l'activité de l'enzyme détoxifiante. Outre ces effets, l'extrait

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

mûr d'ail a également empêché la propagation de plusieurs types de cancers tels que le cancer du colon, de l'estomac, de sein, des poumons et de la vessie (Shareef *et al.*, 2016).

Une autre recherche portait sur les activités antitumorales des polysaccharides isolés à partir de feuilles de thé vert (GTLP). Les auteurs ont découvert que les GTLP pouvaient augmenter la toxicité des cellules NK vis-à-vis des cellules cancéreuses et activer les macrophages (Parc *et al.*, 2017).

Les flavonoïdes présents dans l'échinacée (voir annexe) ont agi comme des immunostimulants, ils ont favorisé l'activité des lymphocytes pour augmenter l'activité phagocytaire par les macrophages et l'action des cellules tueuses naturelles et incité à l'assemblage de l'interféron, tout en réduisant les conséquences néfastes de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Ils ont également aidé les patients à prolonger le temps de survie avec le stade progressif du cancer. La production de cytokines par les macrophages a augmenté avec les préparations commerciales de jus d'Echinacea (Shareef *et al.*, 2016).

Les molécules de β -glucane isolées de plusieurs plantes médicinales sont des modulateurs immunitaires potentiels capables de manipuler les réponses immunitaires innées et adaptatives au sein du TME et d'améliorer les réponses cliniques des immunothérapies anticancéreuses actuelles. La liaison du β -glucane avec leurs récepteurs peut déclencher la stimulation de plusieurs cellules immunitaires, notamment des macrophages, des neutrophiles, des monocytes, des cellules NK, des cellule dendritique et des cellules T (Zhang *et al.*, 2018) et entraîner une réduction significative de la croissance tumorale primaire et des métastases à distance (Zhang *et al.*, 2015).

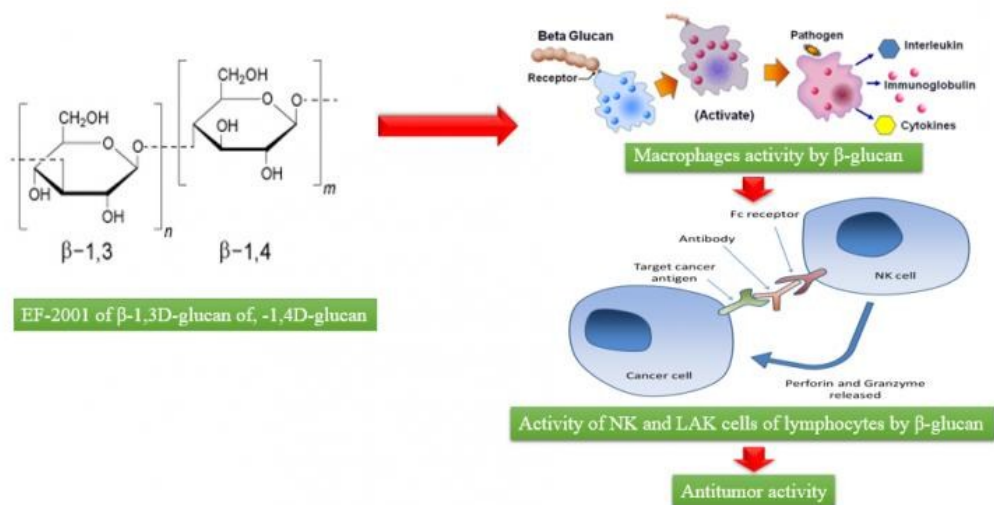


Figure 11 : la stimulation des cellules immunitaire par β -glucane (Gu *et al.*, 2017).

6-La phytothérapie combinée

Certaines découvertes récentes ont démontré la supériorité du monde végétal pour prévenir le cancer avec des super aliments comme les choux, l'ail, l'oignon, le curcuma, le thé vert, les fruits rouges, la spirulineetc. [20]. En outre, la phytothérapie offre une large gamme de plantes pouvant intervenir à tous les niveaux au cours du cancer. Cependant, quand il s'agit de traiter et d'éradiquer la tumeur, il n'existe pas, en l'état des recherches actuelles, de traitement à base de plantes. Ainsi, les herbes ne peuvent pas remplacer la chirurgie ou la radiothérapie, même si on pense qu'elles ont des avantages propres (Taixiang *et al.*, 2007). Néanmoins, la phytothérapie peut se révéler une aide précieuse dans le combat contre le cancer. Elle peut notamment aider à garder une certaine forme physique en renforçant le système immunitaire (l'immunothérapie) et soulager certains effets secondaires provoqués par les thérapies conventionnelles.

En réduisant les conséquences néfastes de la radiothérapie et de la chimiothérapie, la phytothérapie aide les patients à prolonger le temps de survie avec le stade progressif du cancer. L'expérience clinique à ce jour, suggère que l'immunothérapie combinée est l'avenir des traitements pour de nombreux cancers. L'immunothérapie combinée utilisant du β -glucan et des anticorps antitumoraux représente une approche prometteuse permettant de rompre la tolérance induite par la tumeur afin d'améliorer l'immunothérapie du cancer, en stimulant des réponses cytotoxiques puissantes des cellules T ainsi que des réponses humorales. L'association d'un traitement au β -glucan peut accroître l'efficacité des réponses immunitaires innées et adaptatives en raison du rôle potentiel du β -glucan en tant qu'adjuvant immunitaire (Zhang *et al.*, 2018).

Des données scientifiques ont montré que les plantes médicinales préviennent le cancer en créant un environnement défavorable à la croissance des cellules cancéreuses, en prévenant la récurrence du cancer, en améliorant le système immunitaire du corps et en réduisant les effets secondaires des traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie. Une variété de plantes médicinales et de composés végétaux stimulent directement la réponse immunitaire innée et adaptative. Ces agents sont utilisés pour aider à protéger la moelle osseuse contre les effets myélosuppresseurs de la chimiothérapie conventionnelle. Les deux classes les plus importantes de plantes sont les immunomodulateurs et les adaptogènes. Le ginseng est un angiogène dans la cicatrisation des plaies, par opposition au cancer, il est

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

également anti-angiogénique. Ce paradoxe apparent est typique des propriétés normalisantes des adaptogènes.

La combinaison de la thymoquinone (TQ), le constituant bioactif de l'huile volatile de la graine noire de *Melissa officinalis* (**voir annexe**), avec des médicaments anticancéreux utilisés en clinique a permis d'améliorer leur indice thérapeutique et d'empêcher les tissus non tumoraux de subir des lésions induites par la chimiothérapie (**Tavakoli et al., 2012**).

L'effet synergique sur l'activité antiproliférative d'agents chimiothérapeutiques (Doxorubicine) en association avec des remèdes à base de plantes thaïlandaises (tige d'*Albizia procera*, de *Diospyros mollis*, de *Ficus hispida*, de *Smilax glabra*, de *Gelonium multiflorum* et de *Millingtonia hortensis*) a été remarqué lors du traitement du cancer du poumon (**Srisapoomi et al., 2008**) (**voir annexe**).

Pour accompagner les chimiothérapies, le desmodium (*Desmodium adscendens*) (**voir annexe**) est la première plante utilisée. Originaire d'Afrique, cette plante aux fleurs pourpres est un des plus puissants protecteurs du foie. À ce titre, elle prévient efficacement les effets secondaires de la chimiothérapie et aide ainsi à mieux la supporter: les nausées sont atténuées, et la récupération devient plus rapide.

Aussi le ginkgo, ce magnifique arbre utilisé en Chine pour ses propriétés médicinales et fut introduit en Europe au XVIIIe siècle, est connu pour ses vertus antioxydantes et ses bienfaits sur la microcirculation et c'est pour cela que le ginkgo est un allié intéressant pour accompagner les radiothérapies [20].

Annonam uricata L. (voir annexe) aussi appelé corossolier, est un arbre fruitier cultivé dans les pays tropicaux. Ses fruits, ses feuilles, ses graines et ses racines ont des usages multiples, 36 % des patients traités par chimiothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire à l'île de la Réunion consomment du corossol à visée anticancéreuse. Un quart des patients en consomment de façon régulière afin de diminuer les effets secondaires induits par la chimiothérapie et de renforcer le système immunitaire affaibli par les traitements anti cancéreux (**Moreaua et al., 2017**).

Enfin, Le pouvoir des végétaux n'est pas à prendre à la légère, et les personnes qui souhaitent accompagner leurs traitements du cancer par les plantes doivent réellement entamer un dialogue avec leur médecin. Ainsi, par exemple, le curcuma, fréquemment cité pour son efficacité dans la prévention du cancer, potentialise les effets de molécules utilisées

Chapitre 3 : la phytothérapie et la lutte anti tumorale

pour certaines chimiothérapies, augmentant leurs effets secondaires. Le pamplemousse serait également à éviter en même temps que les traitements car il interagit avec un grand nombre de médicaments. De même, certaines plantes comme le ginseng seraient également à éviter par prudence sur un terrain cancéreux. En cas de cancers hormono-dépendants (cancer du sein et de l'utérus notamment), les femmes doivent éviter les plantes qui contiennent des phyto-oestrogènes, des molécules qui miment les hormones féminines du corps. Parmi ces plantes, citons par exemple le trèfle rouge (*Trifolium pratense*), l'actée à grappes noires, le dong quai (*Angelica sinensis*), le gattilier, le soja (*Glycine max*), la ballote (*Ballota nigra*), la bourrache (*Borago officinalis*) [20] (voir annexe).

Conclusion et perspectives

Le cancer, une maladie d'importance mondiale, se définit par une prolifération cellulaire incontrôlée et anarchique dans les tissus sains de l'organisme.

Dans les pays développés, environ un tiers des cancers est lié à l'alimentation, 25% au tabac, 10% à l'alcool, une transmission héréditaire est retrouvée dans moins de 5 % des cancers du sein, du colon ou de la prostate [1]. La progression tumorale se fait par 4 étapes : l'initiation, la promotion, progression et métastase. Le système immunitaire joue le rôle d'un gardien, détecte, contrôle et élimine chaque cellule subissant ainsi une transformation maligne. En effet, chaque cellule du soi présente des antigènes tumoraux à sa surface reconnus comme étrangers par les intervenants du système immunitaire inné (macrophages, neutrophiles, cellule NK, cellules dendritiques et des sous-populations de lymphocytes) ou adaptative (lymphocytes TCD4 et TCD8). Malgré la présence d'un système immunitaire compétent, les cellules tumorales peuvent échapper aux mécanismes de défense utilisés par ce système pour continuer leur développement jusqu'au stade métastatique en adoptant plusieurs stratégies.

Malgré les progrès réalisés dans le traitement des cancers tel que la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie qui présente des thérapies les plus utilisées contre le cancer, de nombreux problèmes restent encore à surmonter. La toxicité et le manque d'efficacité de ces traitements dans certains cas, ont poussé aujourd'hui l'orientation vers l'immunothérapie, visant à stimuler les propres défenses immunitaires du patient afin de détecter et éliminer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie se divise en deux axes : l'immunothérapie active implique la mobilisation du système immunitaire du patient (injection des cytokines, les vaccins anti cancéreux...etc.), et l'immunothérapie passive qui agit directement sur les cellules cancéreuses (les anticorps monoclonaux spécifiques ou le transfert des lymphocytes T). Vu la complexité du système tumoral et de son microenvironnement, l'immunothérapie a subi plusieurs obstacles (la provocation des maladies auto immunes, la majorité des techniques sont coûteuses...).

Depuis bien longtemps, les plantes sont utilisées par l'ensemble des civilisations du monde pour leurs vertus curatives et non pas seulement nutritives ni ornementales. Ces dernières années, l'intérêt de la phytothérapie a augmenté, son efficacité prouvée et ses bienfaits incontestables pour notre santé ont permis de lui donner une place particulière dans notre vie. On distingue trois types pratiques de la phytothérapie, la première est une pratique

Conclusion et perspectives

traditionnelle, empirique et transmise au fil des civilisations, la seconde est pharmacologique et cherche à identifier des principes actifs, leurs effets, leurs interactions via des études scientifiques in vitro et in vivo, la troisième approche repose sur les deux pratiques précédentes, elle est qualifiée de pratique clinique[8]. A côté de ces trois axes de la phytothérapie, on a d'autres types qui ont des relations entre eux (aromathérapie, gemmothérapie.....etc.).

Les plantes médicinales permettent d'aborder les traitements de façon plus globale et moins agressive grâce à leur composition très complexes en principes actifs et de drogue, citons par exemple les tanins, les sponosides, les glucosinolates qui ont des capacités à traiter l'arthrose, diminué les réactions inflammatoires et par contre d'autres sont des antiseptiques, anti virales....etc , en outre, les drogues végétales ont des effets cytotoxiques qui s'opposent aux cellules cancéreuses et non aux cellules normales de l'organisme.

Comme nous avons mentionné dans notre étude, les plantes médicinales ne peuvent guérir définitivement le cancer, malgré leurs effets sur les cellules cancéreuses et leur capacité à stimuler le système immunitaire. Citons à titre d'exemple, la *Physalis angulata* qui inhibe les métastases tumorales et la *Lactarius deliciosus* qui a approuvé une activité immunostimulante importante. Ces dernières peuvent être utilisées avec des traitements conventionnels pour réduire les effets secondaires causés par le traitement classique et améliorer ainsi l'état général du patient.

La grande difficulté du traitement combiné pour soigner le cancer se repose sur la présence d'une centaine de maladies regroupées sous ce terme et chaque patient représente un cas particulier. Le caractère invasif ou non de la tumeur, la progression tumorale, l'âge du patient, son état physiopathologique doivent être pris en considération lors de la préparation de la plante (partie de la plante utilisée, type d'extrait, dose introduiteetc.) dans le traitement combiné afin d'éviter une augmentation probable des effets secondaires induits par le traitement classique.

Vue la richesse de notre pays en flore, sa géographie particulière son climat favorable, et sa biodiversité, il représente un terrain vierge à exploiter. C'est ainsi, que les travaux que nous souhaiterons envisager dans l'avenir, s'orientent vers les plantes médicinales endémiques à l'Algérie en général et les plantes sahariennes en particulier, afin de tirer profit des leurs vertus multiples dans divers domaines. Cela ne peut aboutir sans une étude scientifique qui permettra d'affirmer ou de nier l'utilisation empirique de ces plantes.

Référence bibliographique

Références bibliographiques

Agathe H. (2014): Prise En Charge Des Patients Cancéreux à L'officine(thèse de doctorat), Facultt Des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III ,France,130p.

Ataee R.; Falahati A.; Ebrahimzadeh M. et Shokrzadeh M. (2016): Anti-convulsant activities of Sambucus nigra. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 20: 3123–3126.

Bendjeddou D.; lalaoui K. et satta D. (2003): Imminostimulating activity of the rate water-soluble polysaccharide extracts of *Anacyclus pyrethrum*, *Alpinia galanga* and *Citrullus colocynthis*. Journal of Ehtnopharmacology, 88: 155-160.

Ben Moussa M.T. (2007) : Phytothérapie : Laboratoire de pharmacognosie. Département de pharmacie, Université de Batna, Algérie, 8p.

Bahiense B.J.; Marques F.M.; Figueira M.M.; Vargas T.S.; Kondratyuk T.P.; Endringer D.C.; Scherer R. et Fronza M. (2017): Potential anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities of *Sambucus australis*. Pharmaceutical Biology, 55(1): 991-997.

Benghanou M. (2012) : La phytothérapie entre la confiance et méfiance. Mémoire professionnel infirmier de la sante publique, institut de formation paramédical CHETTIA (Alger): 56p.

Blanc C. ;Granier C. et Tartour E.(2017) : Vaccination anti tumorale. Innovations et Thérapeutiques en Oncologie, 4(3): 149-157.

Boughendjioua H. (2001) : Les plantes médicinales utilisées pour les soins de la peau. Inventaire et extraction des principes actifs de Citrus limon, *Cinnamomumzeylanicum* (thèse de doctorat). Université Badji-Mokhtar , Annaba, Algérie, 111p.

Bray F.; Ferlay J.; Soerjomataram I. ; Siegel R.L.; Torre L.A. et Jemal A.(2018) : **Global Cancer Statistics 2018:** GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394–424.

Référence bibliographique

Barrera N.P. ; Morales B. ; Torres S. et Villalón M. (2005) : Principles: Mechanisms and modeling of synergism in cellular responses . Journal Trends in Pharmacological Sciences, 26 (10):526-32.

Bonneville M. et Scotet E. (2006): Human Vg9Vd2 T Cells: Promising New Leads For Immunotherapy of Infections and Tumors. Current Opinion in Immunology, 18(5): 539-546.

Bouzouita K. (2016): Phytovigilance : Enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda (thèse de doctorat), Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Maroc, 158p.

Catros-Quemener V. ; Bouet F. et Genetet N. (2003) : Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer revues médecine sciences , 19(1) : 43–53.

Catros V.; Toutirais O.; Bouet F.; Cabillic F.; Desille M. et Fournié J.J. (2010): Lymphocytes T $\gamma\delta$ en Cancérologie. Médecine/Sciences, 26(2): 185-192.

Caruso R.A.; Parisi A.; Quattrochi E.; Scardigno M.; Branca G.; Parisi C.; Luciano R.; Paparo D. et Fedele F. (2011): Ultrastructural Descriptions of Heterotypic Aggregation between Eosinophils and Tumor Cells in Human Gastric Carcinomas. Ultrastruct. Pathol., 35(4):145–9.

Chabrier J.Y. (2010): Plantes médicinales et formes plantes médicinales et formes d'utilisation en Phytothérapie (thèse de doctorat), Faculté De Pharmacie Nancy1, France, 183p.

Chia J.S.; Du J.L.; Hsu W.B.; Sun A.; Chiang C.P. et Wang W.B. (2010): Inhibition of metastasis, angiogenesis and tumor growth by Chinese herbal cocktail

Chihara G.; Hamuro J.; Maeda Y.; Shio T. et Sunja T. (1987): Immunobiology of cancer and aids. In 'Neibugs, N.E. editor ' liss, AR. Inc. New York. pp 423-438. Tien-Hsien Liquid. BMC Cancer, 10: 175.

Chung H.; Choi H.S.; Seo E.K.; Kang D.H. et Oh E.S. (2015): Baicalin and baicalein inhibit transforming growth factor- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast epithelial cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 458 (3): 707-713.

Référence bibliographique

Deligne C. (2015) : Etude de l'immunité anti-tumorale à long-terme induite par traitement par un anticorps anti-CD20 de souris porteuses de tumeur (Thèse de Doctorat), Ecole Doctorale Bio Sorbonne Paris Cité, France, 135p.

Delozier T. (2010): Hormonothérapie Du Cancer Du Sein. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 39(8) :71-78.

Dou J.; Wang Z.; Ma L.; Peng B.; Mao K.; Li C.; Su M. ; Zhou C. et Peng G. (2018): Baicalein and baicalin inhibit colon cancer using two distinct fashions of apoptosis and senescence. Oncotarget, 9(28): 20089–20102.

Duraffourd C. et Lapraz J.C. (2002) : Traité de Phytothérapie Clinique– Editions Masson– Paris, 864 p.

Edzard E. (2001): The desktop guide to complementary and alternative medicine, 2ème édition, Grande-Bretagne. Ed. Mosby, 480 p.

El Hage F.; Abouzahr-Rifai S.; Meslin F.; Mami-Chouaib F. et Chouaib S. (2008): Immune Response And Cancer. Bull Cancer, 95(1):57-67.

Even K. (2012): Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein (thèse de doctorat), Université Aix-Marseille, France, 279p.

Faivre C. (2015) : « Cours de base en phytothérapie. In Formations Wamine en phytothérapie: module 1, module 2 et module 3 ». Paris.

Galluzzi L.; Buqué A.; Kepp O.; Zitvogel L. et Kroemer G. (2015): Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. Cancer Cell, 28 (6):690-714.

Gatault S. (2015): Implication de l'interleukine-18 dans la cytotoxicité anti-tumorale des polynucléaires éosinophiles (thèse de doctorat), Université du Droit et de la Santé, Lille II, France, 231p.

Gatault S. (2014): Implication des polynucléaires éosinophiles dans l'immunité anti-tumorale (Thèse de Doctorat) en Pharmacie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, France, 63p.

Référence bibliographique

Gerber D.E.(2008): Targeted therapies: A New Generation of Cancer Treatments. American Family Physician, 77(3):11-319.

Girard A. (2018): La place du pharmacien dans le conseil en phytothérapie (Thèse de doctorat), Université De Bordeaux, France, 151p.

Goetz P. (2018) : Plantes immunomodulatrices et effet antitumoral. Phytothérapie clinique, 16 (5): 246-253.

Gocheva V.; Wang H.V.; Gadea B.B.; Shree T.; Hunter K.E.; Garfall A.L.; Berman T. et Joyce J.A. (2010): IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion. Genes and Development, 24(3):241–255.

Gu Y.H. ; Choi H.; Yamashita T.; Kang K.M.; Iwasa M. ; Lee M.J.; Lee K.H. et Kim C.H.(2017): Pharmaceutical Production of Anti-tumor and Immune-potentiating Enterococcus faecalis-2001 β -glucans: Enhanced Activity of Macrophage and Lymphocytes in Tumor-implanted Mice. Journal of Current Pharmaceutical Biotechnology, 18(8): 653 – 661.

Guo Q.; Jin Z.; Yuan Y.; Lui R.; Xu T.; Wei H. ; Xu X.; He S.; Chen S.; Shi Z.; Hou W. et Hua B. (2016): New Mechanisms of Tumor-Associated Macrophages on Promoting Tumor Progression: Recent Research Advances and Potential Targets for Tumor Immunotherapy. Journal of Immunology Research, 12 pages.

Grudzien M. et Rapak A. (2018) : Effect of Natural Compounds on NK Cell Activation. Journal Immunology Research, Article ID 4868417, 11 pages.

Hamdi C. M.; Bidoli E.; Birri S.; Mahnane A.; Zaidi Z.; Boukharouba H.; Moussaoui H.; Kara L.; Ayat A.; Makhlou K.; Bouchaibi I.; Atoui V. S. et Serraino D.(2015) : Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 3 (9):100–104.

Hassan Z.M.; Yaraee R.; Zare N.; Ghazanfari T.; SarrafNejad A.H. et Nazori B. (2003): Immunomodulatory affect of R10 fraction of garlic extract on natural killer activity. Int Immunopharmacol, 3(10-11):1483-9.

Hans W. K. (2007) : 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition, 335p.

Référence bibliographique

Harokopakis E.; Albzreh M.H.; Haase E.M.; Scannapieco F.A. et Hajishengallis G. (2006): Inhibition of proinflammatory activities of major periodontal pathogens by aqueous extracts from elder flower (*Sambucus nigra*). *Journal Periodontology*, 77(2):271-9.

Hodi F.S. ; O'Day S.J. ; McDermott D.F. ;Weber R.W. ; Sosman J.A. ; Haanen J.B. ; Gonzalez R.; Robert C. ;Schadendorf D. ; .Hassel J.C ; Akerley W. ; van den Eertwegh A.J. ; Lutzky J. ; Lorigan P. ; Vaubel J.M ; Linette P.G. ; Hogg D. ; Ottensmeier C.H ; Lebbé C. ; Peschel C. ; Quirt I. ; Clark J.I. ; Wolchok J.D. ; Weber J.S ; Tian J. ; Yellin M.J. ; Nichol G.M. ; Hoos C.A. et Urba W.J.(2010):Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.*The New England Journal Of medicine* ,363(8):711–23.

Ho G.T.; Ahmed A.; Zou Y.F.; Aslaksen T.H.; Wangenstein G. et Barsett H. (2015): Structure–activity relationship of immunomodulating pectins from elderberries. *Carbohydrate Polymers*, 125: 314–322.

Ho G.T.; Zou Y.F.; Aslaksen T.H.; Wangenstein G. et Barsett H. (2016): Structural characterization of bioactive pectic polysaccharides from elder flowers (*Sambuciflos*). *Carbohydrate Polymers*, 135:128–137.

Hou Y.; Ding X. ; Hou W.; titre B.; Wang T.; Wang F. et Zhong J. (2013): Immunostimulant Activity of a Novel Polysaccharide Isolated from *Lactarius deliciosus* (L. ex Fr.) Gray. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*,75(4): 393-9.

Hou Y.; Wang M.; Zhao D.; Liu L.; Ding X. et Hou W. (2019): Effect on macrophage proliferation of a novel polysaccharide from *Lactarius deliciosus* (L. ex Fr.) Gray. *Oncology Letters*, 17(2): 2507–2515.

Hopkins W.G. (2003) : *Physiologie végétale*. 2ème édition américaine, de Boeck et Lancier SA, Paris: 514p.

Hseu Y.C.; RU W.U.; Chang H.W.; Kumar K.J.; Lin M.K.; Chen C.S.; Cho H.J.; Huang C.Y.; Huang C.Y.; Lee H.Z.; Hsieh W.T.; Chung J.G.; Wang H.M. et Yang H.L.(2011): Inhibitory effects of *Physalisangulata* on tumor metastasis and angiogenesis. *Journal of Ethnopharmacology*, 135(3):762-771.

Référence bibliographique

Iserin P. ; Masson M. ; Restellini J.P. ; Ybertt. ; De laage de meus A. ; Moulard F. ; Zha E. ; De la roque R. ; De la Roque O. ; Vican P. ; Deeleslle -Feat T. ; Biaujeaud M. ; Ringue J. ; Bloth J. et Botrel A. (2001) : Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2^{ème} édition de VUEF, Hong Kong: 335p.

Iserin P.; Masson M.; Restellini J. P.;Ybert E.; De Laage de Meux A.; Moulard F.; Zha E.; De la Roque R.; De la Roque O.; Vican P.;Deelesalle –Féat T.; Biaujeaud M.; Ringuet J.;Bloth J. et Botrel A. (2001) : Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Ed Larousse-Bordas, Paris, France, 275p.

Kinoshita E.; Hayashi K.; Katayama H.; Hayashi T. et Obata A. (2012): Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 76(9): 1633–1638.

Kennedy K. et Celis E. (2008): Multiple Roles for CD41 T Cells In anti-Tumor Immune Responses. Immunological Reviews, 222(1): 129-144.

Kranz L.M.; Diken M.; Haas H.; Kreiter S.; Loquai C.; Reuter K.C.; Meng M. ; Fritz D.; Vascotto F.; Hefesha H.; Grunwitz C.; Vormehr M.; Hüsemann Y.; Selmi A.; Kuhn A.N.; Buck J.; Derhovanessian E.; Rae R.; Attig S.; Diekmann J.; Jabulowsky R.A.; Heesch S.; Hassel J.; Langguth P.; Grabbe S.; Huber C.; Türeci Ö. et Sahin U. (2016) : Systemic RNA Delivery To Dendritic Cells Exploits Antiviral Defence For Cancer Immunotherapy. A Nature Research Journal, 534 (7607): 396-401.

Lawal A.L.; Ogunwande I.A.; Opoku A.R.; Kasali A.A.et Oyedeji A.O. (2014): Chemical composition and antibacterial activities of essential oil of *Warburgiasalutaris* (Bertol. F.) Chiov. From South Africa. Journal of Biologically Active Products from Nature, 4:272–277.

Lee S.H.; Tang Y.Q.; Rathkrishnan A.; Wang S.M.; Ong K.C.; Manikam R.; Payne B.J.; Jaganath I.B et Sekaran S.D. (2013): Effects of cocktail of four local Malaysian medicinal plants (*Phyllanthus* spp.) against dengue virus 2.BMC Complementary and Alternative Medicine, 13(1):192.

Référence bibliographique

- Leteane M.M.; Ngwenya B.N. ; Muzila M.; Namushe A.; Mwinga J.; Musonda R.; Moyo S. ;Mengestu Y.B. ; Abegaz B.M. et Andrae-Marobela K. (2012):** Old plants newly discovered: *Cassia sieberiana* D.C. and *Cassia abbreviata* Oliv. Oliv. root extracts inhibit in vitro HIV-1c replication in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) by different modes of action. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1):48-56.
- Limonier A.S. (2018) :** La Phytothérapie De Demain : Les plantes médicinales au cœur de la pharmacie (thèse de doctorat), Faculté de Pharmacie de Marseille, France,100p.
- Lipipun V.; Kurokawa R. et Suttisri P. (2003):** Efficacy of Thai medicinal plant extracts against herpes simplex virus type 1 infection in vitro and in vivo. *Antiviral*.
- Mazet J. et Michallet M.C. (2017):** Le neutrophile : un agent infiltré aux nouvelles compétences anti tumorales. *Medicine/Sciences*, 33(8-9): 744-747.
- Meng X. ; Liang H.B. et Luo L.X. (2016) :** Polysaccharides antitumoraux de champignons: examen des caractéristiques structurelles, des mécanismes antitumoraux et des activités immunomodulatrices. *Carbohydr. Res.* 424: 30-42.
- Moreau D.; Huchotb E.; Gazaille V.; Rossanaly-Vasramb R. et Andrea M. (2017) :** Automédication par *Annonamuricata* L. (corossol) à visée anticancéreuse à la Réunion. *Revue des Maladies Respiratoires*, 35 : 948—955.
- Mohammedi Z. (2013) :** Etude phytochimique et activités biologiques de quelques plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie (thèse de doctorat), Université Abou beker Belkaid, Tlemcen , Algérie,170p.
- Moretta L.; Montaldo E.; Vacca P. et Del Zotto D. (2014):** Human Natural Killer Cells: Origin, Receptors, Function, and Clinical Applications, *Allergy Immunology reviews*, 164 (4) :253-264.
- Morel J.M. (2008) :** Traité pratique de phytothérapie, Grancher Ed, Paris, p 619.
- Muley B.P.; Khadabadi S.S. et Banarase N.B. (2009):** Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A review. *Trop. J. Pharm. Res.*, 8:455–465.
- Morvan M. et Lanier L. (2015) :** Cellules NK et cancer : vous pouvez enseigner de nouvelles astuces aux cellules innées. *Nature reviews cancer*, 7-19.

Référence bibliographique

Morvan M.G. et Lanier L.L.(2016): NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*,16(1):7-19.

Nelly C.B. (2013) : Prise en charge des douleurs articulaires par aromathérapie et Phytothérapie (thèse de doctorat), faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse, France, 195p.

Núñez C.; Lozada-Requena I.; Ysmodes T.; Zegarra D.; Saldaña F. et Aguilar J. (2015) : Immunomodulation of *Uncaria tomentosa* over dendritic cells, IL-12 and profile TH1/TH2/TH17 in breast cancer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 32(4): 643-51.

Parc H.R.; Hwang D.; Suh H.J.; Yu K.W.; Kim T.Y. et Shin K.S. (2017): Antitumor and antimetastatic activities of rhamnogalacturonan-II-type polysaccharide isolated from mature leaves of green tea via activation of macrophages and natural killer cells. *Int J BiolMacromol.*, 99: 179-186.

Panhuys N.V.; Klauschen F. et Germain R.N. (2014): T-Cell-Receptor-Dependent Signal Intensity Dominantly Controls CD4⁺ T cell Polarization in Vivo. *Immunity*, 41(1): 63-74.

Pelt J. M. (1980) : Les drogues, leur histoire et leurs effets. Édition Doin, Paris: 221p.

Pierre H. D. ; Mariette G. ; Paule L. ; Norbert L. et Nathalie P. (2011) : Nutrition et cancer : Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers . Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. ANSES : 15-16.

Pavard O. (2016): Les produits naturels d'origine marine, une source d'agents anticancéreux (thèse de doctorat), Université Angers, France, 104p.

Roschek B.J.; Fink R.C.; McMichael M.D.; Li D. et Alberte R.S. (2009): Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. *Phytochemistry*, 70: 1255–1261.

Rosenberg S.A. et Dudley M. E. (2009): Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Current Opinion in Immunology*, 21(2) : 233–240.

Référence bibliographique

Rosa J. (2007) : Généralités sur la cancérogenèse. *Compte Rendus de Biologie*, 331(2) : 114–125.

Sarni-manchado P. et Veronique C. (2006) : Les polyphénols en agroalimentaires. *Collection sciences et techniques agroalimentaires*, édition TEC et DOC, Paris (France), 398p.

Seidi K.; Esfahlan J.R.; Abasi M. et Abbasi M.M. (2016): Anti Tumoral Properties of *Punica granatum* (Pomegranate) seed extract in different human cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(3):1119-22.

Seeram N.P. ; Adams L.S. ; Hardy M.L. et Heber D. (2004): Total cranberry extract versus its phytochemical constituents : antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(9) : 2512–2517.

Shareef M.; Ashraf M.A. et Sarfraz M. (2016): Natural cures for breast cancer treatment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(3): 233-40.

Shin J.Y.; Chanson J.Y.; Yun Y.S.; Yang H.O.; Rhee D.K. et Pyo S. (2002): Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of *Panax ginseng* on macrophage function. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 24(3): 469-82.

Sica A.; Schioppa T.; Mantovani A. et Allavena P. (2006): Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: Potential targets of anti-cancer therapy. *European Journal of Cancer*, 42(6):717–727.

Singhal S.; Bhojnagarwala P.S.; O'Brien S.; Moon E.K.;Garfall A.L.; Rao A.S.; Quatromoni G.J. ; Li Stephen T.;Litzky L.; Deshpande C.; Feldman M.D.; Hancock W.W.;Conejo-Garcia J.R.; Albelda S.M. et Eruslanov E.B. (2016): Origin and Role of a Subset of Tumor-Associated Neutrophils with Antigen-Presenting Cell Features in Early-Stage Human Lung Cancer. *Cancer Cell*, 30(1): 120-135.

Soyingbe O.S.; Mongalo N.I. et Makhafola T.J.(2018): In vitro antibacterial and cytotoxic activity of leaf extracts of *Centella asiatica* (L.) Urb, *Warburgia salutaris* (Bertol. F.) Chiov and *Curtisia dentata* (Burm. F.) C.A.Sm - medicinal plants used in South Africa. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 18: 315.

Référence bibliographique

Srisapoomi T.; jiratchariyakul W. et O-partkiatikul N. (2008): effect of tow thai herbal remedies on the sensitivity of chemotherapeutic agents in human cancer cells. Asian journal of traditional medicines, 3(4): 144–52.

Taixiang W.; Wei X.; Yang X. et Zhiyu C. (2007): Medicinal herbs for esophageal cancer. The Cochrane Database of Systemic Reviews, 24(1): CD004520.

Tavakoli J.; Miar S.; Zadehzare M.M. et Akbari H. (2012): Évaluation de l'efficacité des médicaments à base de plantes dans le traitement du cancer: étude de synthèse. Iranian Journal of Cancer Prevention, 5 (3): 144-156.

Tittikpina N.K.; Nana F.; Fontanay S.; Philippot S.; Batawila K. ; Akpagana K. ; Kirsch G.; Chaimbault P.; Jacob C. et Duval R.E. (2018): Antibacterial activity and cytotoxicity of Pterocarpus erinaceus Poir extracts, fractions and isolated compounds. Journal of Ethnopharmacology, 212:200-207.

Tsai J.C.; Peng W.H.; Chiu T.H.; Lai S.C. et Lee C.Y.(2011): Anti-inflammatory effects of Scoparia dulcis L. and betulinic acid. The American Journal of Chinese Medic **Wichtl M.et Anton R.(2009) :** Plantes thérapeutiques tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Édition Lavoisier, Paris: 38, 41.ine, 39(5):943-56.

Wang R. F. (2001): "The role of MHC class II-restricted tumor antigens and CD4+ T cells in antitumor immunity." Trends Immunology, 22(5): 269-76.

Weiner L.M.; Dhodapkar M.V.et Ferrone S. (2009): Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. Lancet, 37(3) : 1033–1040.

Yang R.; Yuan B.C.; Ma Y.S.; Zhou S. et Liu Y. (2017): The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. Pharmaceutical Biology, 55(1): 5-18.

Yi S. ; Wang Y. ; Huang Y. ; Xia L. ; Sun L.; Lenaghan S.C. et Zhang M. (2014): Tea nanoparticles for immunostimulation and chemo-drug delivery in cancer treatment. Journal of Biomedical Nanotechnology, 10(6): 1016-29.

Yohannes Kelifa E.; Ebrahim Abdela S.; Tekleab Teka T.et Gedefaw Getnet A. (2019): Antibacterial Potential of Aloe weloensis (Aloeacea) Leaf Latex against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria Strains. International Journal of Microbiolog,1-4.

Référence bibliographique

Zhang H.B.; Lu P.; Guo Q.Y.; Zhang Z.H. et Meng X.Y. (2013): Baicalein induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells through modulation of the PI3K/Akt pathway. *Oncology Letters*, 5(2):722-728.

Zhang M.; Yan L. et Kim J.A. (2015): Modulating mammary tumor growth, metastasis and immunosuppression by siRNA-induced MIF reduction in tumor microenvironment. *Cancer Gene Ther*, 22(10): 463-74.

Zhang M.; Kim J.A. et Chen Huang A.Y. (2018): Optimizing Tumor Microenvironment for Cancer Immunotherapy: β -Glucan-Based Nanoparticles. *Frontiers Immunology*, 9: 341.

Webographie

[1] **Cabarrot E. (2002) :** Epidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classifications. Cours de Cancerologie Faculté de Médecine de Toulouse : pp 1-3

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/cancero.pdf2>. (consulte 24/3/2019).

[2]**Anonyme (2003):** Revue De Synthèse en Immunologie. Journal Scientifique

Biologie Rennes Descartes, 3-6.

<http://www.pharmacie.univ-paris5.fr/journalbio/journal2.pdf> (consulté le 9/4/2019).

[3]**O'Donnell C. (2018):** The inflammatory Component of Tumours, Elisa Genie.

<https://www.elisagenie.com/blog/the-inflammatory-component-of-tumours/>. (consulte 25/6/2019).

[4] **ADOTEVI O. (2005) :** Immunité Anti-Tumorale, Docplayer.

<https://docplayer.fr/7057222-Immunité-anti-tumorale.html>. (Consulte 25/6/2019).

[5] **Anonyme (2019) :** Pour les cancers du sein, Infocancer.

<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/>. (consulte 26/6/2019).

[6] **Anonyme (2017) :** Réponses immunitaires contre les tumeurs et les greffons, 10 : Réponses immunitaires contre les tumeurs et les greffons : Immunité dirigée contre les cellules transformées ou étrangères non infectieuses.

Référence bibliographique

<https://clemedicine.com/10-reponses-immunitaires-contre-les-tumeurs-et-les-greffons-immunite-dirigee-contre-les-cellules-transformees-ou-etrangeres-non-infectieuses/>. (consulte 25/6/2019).

[7] **Gruffat X. (2017)**:Phytothérapie (définition).Creapharma.

<https://www.creapharma.ch/phytotherapie.htm>. (Consulté le 2/5/2019).

[8]**Carillon A. (2009)**: Place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXI^{es}.Conférence SIPAM –Djerba.

https://simepi.info/IMG/pdf/article-A-CARILLON-SIPAM_2009-V1.pdf

(Consultée11/5/2019).

[9] **Larousse Médical**. Phytothérapie.

<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytoth%C3%A9rapie/15365>

(Consultée 5/5/2019).

[10] **Cardena J. (2014)** : Phytothérapie : où en est la science et la recherche ?.

<http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/phytotherapie/articles/16282-phytotherapie-recherche.htm>. (consultée 7/5/2019).

[11] **Potage M. et Van Holt A.** : plantes- Encyclopedia. Universalis.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/plantes/>.(consulté le 15/5/2019).

[12] **Anonyme** : Définition plante médicinale. Futura santé.

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-plante-medicinale-11529/>. (Consulté 16/5/2019).

[13] **Anonyme**: Pharmacopée. Liste Des Plantes Médicinales De La PharmacopéeFrancaise Xème Édition.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bdb7871a877fee fa68265c7257badd16.pdf. (Consulté 16/5/2019).

[14] **Cardenas J. (2017)**:Harpagophyton (Harpagophytumprocumbens) : bienfaits et vertus de cette plante médicinale en phytothérapie.

Référence bibliographique

http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante_medicinale/harpagophyton.htm. (Consulté 17/5/2019).

[15] **Laporte F. (2015)** : Le pissenlit vainqueur du cancer. Nature et Abondance.

<https://www.natureetabondance.fr/pissenlit-vainqueur-cancer/>.(Consulté 17/5/2019).

[16] **Anonyme (2017)** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Définition d'une drogue végétale. Pharmacopée Française 11ème édition.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf .(consulte 16/5/2019).

[17] **Chabrier J.Y. (2010)** : Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie (Thèse d'exercice).

http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_CHABRIER_JEAN_YVES.pdf (consulté 17/5/2019).









[18] **Anonyme (2005)** : Haute Autorité de Santé. Réévaluation du service médical rendu du Cardiacalm. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031994.pdf> (consulté 17/5/2019).









[19] **Pilmeije A. (2017)** : Les plantes terrestres et leur propriété anticancer.



[file:///C:/Users/DELL/Downloads/Ayurveda%20plantes%20medicinales%20et%20traitement%20anti-cancer%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/DELL/Downloads/Ayurveda%20plantes%20medicinales%20et%20traitement%20anti-cancer%20(6).pdf).(consulté 2/5/2019).









[20] **Bartczak S. (2013)**: Accompagner les traitements du cancer par les plantes. Le point de santé.





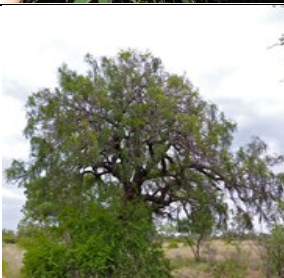


https://www.lepoint.fr/sante/accompagner-les-traitements-du-cancer-par-les-plantes-16-12-2013-1770104_40.php(consulte 26/5/2019).









Nom de plante en français	Le nom de plante en latin	Le nom de la plante en arabe	Image
Chardon-marie	<i>Silybum marianum L.</i>		
La Lavande	<i>Lavandula angustifolia Mill</i>	الخزامى	
cassis	<i>Ribes nigrum</i>	عنب الثعلب شجرة	
souci	<i>Calendula officinalis</i>	نبات القطيفة	
canneberge	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	توت بري	
la reine des prés	<i>Filipendula Ulmaria</i>	ملكة المروج	
harpagophytum	<i>Harpagophytum procubens L.</i>		
millepertuis	<i>Hypericum perforatumL.</i>	نبته سانت جون	









Pissenlit	<i>Taraxacum officinale L.</i>	الهندباء	
aubépine	<i>Crataegus monogyna</i>	الزعرور البري	
podophyllum	<i>podophyllum emodi wall, podophyllum peltatum L.</i>	البيروج	
taxus	<i>taxus baccata</i>		
la vigne	<i>Vitis vinifera</i>	الكرمة	
laurier-cerise	<i>Prunus laurocerasus</i>	الغار الكرز	
digitaline	<i>Digitalis purpurea</i>		
quebracho	<i>Schinopsis quebracho-colorado</i>		









l'hévéa	<i>Hevea brasiliensis</i>		
l'acacia	<i>Acacia fimbriata</i>	سنط صمغ الشجر	
le saule blanc	<i>Salix alba</i>	الصفصاف الأبيض	
la gaulthérie	<i>Gaultheria procumbens</i>	ينترغرين	
romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i>	ندى الجبل	
curcuma	<i>Curcuma longa</i>	الكرم	
trèfle rouge	<i>Trifolium pratense</i>	البرسيم الأحمر	
lin	<i>Lin cultivé</i>		





le psyllium	<i>Plantago ovata</i>	سيلليوم	
chia	<i>Salvia hispanica</i>		
mauve	<i>Malva sylvestris</i>	خبيزة نبات	
l'orme rouge	<i>Ulmus rubra</i>	الدردار الزلق	
ventilago	<i>Ventilago denticulata</i>		
Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	المورينغا	
	<i>Aglaia odorata</i>		
Sureau noir	<i>Sambucus nigra</i>		

Quinquina	<i>Cinchona officinalis</i>		
Armoise annuelle	<i>Artemisia annua</i>		
Astragale	<i>d'Astragalus membranaceus</i>		
Prota	<i>Cassia sieberiana</i>		
	<i>Cassia abbreviata</i>		
Palissandre du Sénégal	<i>Pterocarpus erinaceus</i>	خشب الورد من السنغال	
	<i>Centella asiatica L.</i>		

Warburgia	<i>Warburgia salutaris</i>		
le dong quai	<i>Angelica sinensis</i>	دونج كاي	
	<i>Sambucus australis</i>		
Balai doux	<i>Scoparia dulcis L</i>		
Sidéroxylon	<i>Sidéroxylon obtusifolium</i>		
La réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	عرق السوس	
	<i>Physalis angulata</i>		
Grenadier commun	<i>Punica granatum</i>	الرمان	

Scutellaire du Baïkal	<i>Scutellaria baicalensis</i>		
Pyrèthre d'Afrique	<i>d'Anacyclus pyrethrum</i>	عود العطاس	
Grand galanga	<i>Alpinia galanga</i>	ألبانيا جالانغا	
Liane du Pérou	<i>Uncaria tomentosa</i>		
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>		
Lactaire délicieux	<i>Lactarius deliciosus</i>		
l'échinacée	<i>Echinacea</i>		
Mélisse officinale	<i>Melissa officinalis</i>		

	<i>Albizia procera</i>		
	<i>Diospyros mollis</i>		
	<i>Ficus hispida</i>		
	<i>Smilax glabra</i>		
	<i>Gelonium multiflorum</i>		
Millingtone de jardin	<i>Millingtonia hortensis</i>		
desmodium	<i>Desmodium adscendens</i>		
ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i>	الجنكة الصينية	

graviola	<i>Annonam uricata L.</i>	الجرافيولا	
gattilie	<i>Vitex agnus-castus</i>		
Soja	<i>Glycine max</i>	فول الصويا	
ballote	<i>Ballota nigra</i>	النعناع	
la bourrache	<i>Borago officinalis</i>	عشبة لسان الثور	