



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

التعليم
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

قسنطينة
كلية الطبيعة الحياة
بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie.*

Intitulé :

L'inventaire des plantes médicinales antidiabétiques et anticancers utilisées dans la wilaya de Constantine.

Présentée et soutenu par : SERAOUI Hanane

Le : 04/09/2019

MANA Indji

BOUBEKERI Malak

Jury d'évaluation :

Président : BOULDJAJ Redouane (MAA.UFM Constantine 1).

Rapporteur : ZAMA Djamilia (Pr.UFM Constantine 1).

Examinatrice : LATRECHE Aicha (MCB.UFM Constantine 2).

Examinatrice : DALICHAOUECHE Souheila (MCA.SB Constantine 3).

Année universitaire
2018 – 2019

Remerciements

Avant toute chose, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à notre encadreur Professeure **ZAMA Djamila** pour avoir dirigé ce travail et pour nous avoir ouvert la porte de son équipe, pour Votre gentillesse, votre disponibilité, Votre attention, Et l'intérêt que vous avez porté à ce travail ;

Hommage respectueux

Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail

Dr, BOULDJADJ Redouane, pour avoir accepté de présider et d'examiner ce travail ; l'expression de nos respectueuses gratitudee et le témoignage de nos profonds remerciements.

Dr, LATRECHE Aïcha et Dr, DALICHAOUECHE Souheïla pour avoir accepté d'examiner ce travail ;

Nos sincères remerciements.

Nous exprimons nos sincères reconnaissances à tous les enseignants de Toxicologie pour leurs efforts fournis durant les trois années de notre parcours, particulièrement ;

Au professeur **LALOUÏ Korrichi** ; professeure **AMEDDAH Souad** et professeur **MENAD Ahemad**, pour leurs conseils ; Hommage respectueux.

Nous exprimons nos sincères reconnaissances et remerciements à tous les membres de l'équipe de recherche sous la direction du Professeure **ZAMA Djamila** au niveau de l'unité de recherche (VARENBIOMOL), pour leurs aides et en particulier ; **Dr, LASED Somia** Maître de conférences B, Université Batna 2 pour tous les efforts fournis à la réalisation de l'étude statistiques de la première partie du mémoire. Aussi bien son aide et conseils concernant la présentation et la discussion des résultats de cette partie. Hommage respectueux

À la doctorante **LARABA Meriem** pour son aide concernant l'extraction des quatre plantes ainsi la réalisation des tests in vitro et présentation de ces résultats. Vifs remerciements

Seraoui Hanane

Mana Indji

Boubekri Malak

Dédicace

Louanges à *Allah*, pour la force, la patience et la volonté qui m'avaient donné pour réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce travail à tous les membres de *ma famille*, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui ;

Particulièrement ; À mes chers *parents* Pour votre amour, votre affection, Votre soutien constant, Et sans qui je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Recevez ici ma profonde gratitude Pour vos innombrables sacrifices
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chers *frères* et chères *sœurs* que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenu et aidé tout au long de ce projet.

A mes tantes et très chères amies *MALAK et INDJI et leurs familles*

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs que nous avons passés ensemble. Enfin je le dédie à tous mes amis et mes collègues particulièrement (*Manel, Mahedi, Oussama, Dina, Said, Khadija, Chaima, Imane.*) et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

SERAOUI Hanane

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes grands chers parents

A la mémoire de mon père défunt ALLAH YARHMOU *Chaouki*, et ma mère **BENLAKHLEF Fatma** qui s'est sacrifié et ma toujours soutenue tous au long de mes études. Qui est fière de moi d'être arrivé là.

A mes sœurs *Dina* et *Dora* et ma petite nièce *Aya*.

A mes amies avec qui j'ai vécu de beaux moments au cours de mon cursus universitaire : *Hanane*,
Khadidja, *Chaima* et *Malak*.

Je dédie spécialement *HAMDI Abdelhadi*, *GHARBI Oussama* et *HAMADOU Taki Eddine* pour leur encouragement et soutien moral.

MANA Indji

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le Respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette travaille à :

A ma tendre mère **Massika** : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A mon très cher Père **Ali** : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mes chères sœurs : **Youssra, Khawla et Rania** que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenu et aidé tout au long de ce projet.

A mes trinômes et très chères amies **HANANE et INDJI**.

Enfin je le dédie à tous mes amis et mes collègues particulièrement (**Hani, Anis, zinou, Dounia, Hadjer, Kanza, Abir, Ilhem.**) et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

BOUBEKRI Malak

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION	1
--------------------	---

SECTION 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 01 : Diabète et plantes antidiabétiques

I. Diabète et plantes antidiabétiques	3
I.1. LE DIABETE SUCRE	3
I.1.1. Métabolisme et contrôle de la glycémie.....	3
I.1.2. Pancréas.....	3
I.1.3. Les Hormones du pancréas	4
I.1.3.1. Insuline	4
I.1.3.2. Glucagon	5
I.1.4. Classification du diabète	5
I.1.4.1. Diabète de type1	5
I.1.4.2. Diabète de type2.....	5
I.1.4.3. Diabète gestationnel	6
I.1.4.4. Diabètes secondaires	6
I.1.5. Les complications.....	6
I.1.5.1. Les complications aigue	6
I.1.5.1.A. L'hypoglycémie	6
I.1.5.1.B. Acidose lactique	6
I.1.5.2. Les complications chroniques	6
I.2. TRAITEMENTS	7
I.2.1. Traitements médicamenteux	7
I.2.1.1. Les règles hygiéno-diététiques	7
I.2.1.1.A. Le régime alimentaire et l'activité physique	7
I.2.1.2. Les antidiabétiques oraux.....	8
I.2.1.2.A. Exemple : mécanisme d'action de la metformine	9
I.2.1.3. L'insulinothérapie	9
I.2.2. Traitements traditionnels.....	10
I.2.2.1. Les plantes antidiabétiques.....	10
I.2.2.1.A. Description de quelques plantes médicinales antidiabétiques.....	10

I.2.2.1.A.1. <i>Ajuga Iva L Schreb</i>	10
I.2.2.1.A.2. <i>Allium sativum L</i>	10
I.2.2.1.A.3. <i>Artemisia herba-alba Asso</i>	11
I.2.2.1.A.4. <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	11
I.2.2.1.A.5. <i>Momordica charantia L</i>	12
I.2.2.1.A.6. <i>Olea europaea L</i>	13
I.2.2.1.A.7. <i>Origanum vulgare</i> :	13
I.2.2.1.A.8. <i>Panax schin-seng T. Nees</i>	14
I.2.2.1.A.9. <i>Trigonella foenum-graecum L</i>	14
I.2.2.1.B. Mécanisme d'action des plantes antidiabétiques	15
I.2.2.1.C. Les métabolites secondaires à effets antidiabétiques	15

Chapitre 02 : Cancer et plantes anticancers.

II. Cancer et plantes anticancers	17
II.1. LE CANCER	17
II.1.1. Caractéristiques d'une cellule Cancéreuse.....	17
II.1.2. Mécanisme de formation du cancer	17
II.1.3. TYPES DE CANCER.....	19
II.1.3.1. Sarcomes et Hémato sarcomes.....	19
II.1.3.2. Carcinome	19
II.1.3.3. Cancer de seins.....	20
II.1.3.4. Cancer de prostate	20
II.1.3.5. Cancer de pommons	22
II.2. TRAITEMENT DU CANCER	23
II.2.1. Méthodes classiques.....	23
II.2.1.1. Chirurgie	23
II.2.1.2. Chimiothérapie.....	24
II.2.1.3. Immunothérapie	24
II.2.1.3. A. L'immunothérapie spécifique et non spécifique.....	24
II.2.1.3.B. L'immunothérapie cellulaire adoptive	24
II.2.1.4. Radiothérapie	24
II.2.1.5. Hormonothérapie	24
II.2.2. Traitements alternatifs	25
II.2.2.1. L'enzymothérapie	25
II.2.2.2. La thérapie génique.....	25
II.2.3. Traitements complémentaires	25
II.2.3.1. La thérapie ortho moléculaire	25

II.2.3.2. Thermo thérapie	25
II.2.3.3. L'Ozonothérapie	25
II.2.4. La Phytothérapie	25
II.2.4. A. Les plantes anticancéreuses.....	26
II.2.4.A.1. <i>Annona muricata L</i>	26
II.2.4.A.2. <i>Aristolochia longa L</i>	26
II.2.4.A.3. <i>Atriplex halimus L</i>	27
II.2.4.A.4. <i>Berberis vulgaris L</i>	28
II.2.4.A.5. <i>Crocus sativus L</i>	29
II.2.4.A.6. <i>Curcuma longa L</i>	29
II.2.4.A.7. <i>Ephedra alata alenda L</i>	30
II.2.4.A.8. <i>Myrtus communis L</i>	30
II.2.4.A.9. <i>Nigella sativa L</i>	31
II.2.4.A.10. <i>Olea europaea L</i>	31
II.2.4.A.11. <i>Zingiber officinale L</i>	32
II.2.4.B. Les différentes molécules d'origine végétale à activité anticancéreuses	32
II.2.4.B.1. Des exemples sur les molécules d'origine végétale à activité anticancéreuses	33
II.2.4. B.1.1. Le mécanisme d'action de la curcumine.....	33
II.2.4.B.1.1.1. Mécanismes d'action de la curcumine aux niveaux de différentes phases du cycle cellulaires	33
II.2.4.B.1.1.2. Aux niveaux des agents motivateurs et régulateurs du cycle cellulaires	34
II.2.4.B.1.1.2.1. La curcumine manipule la voie des cyclines.....	34
II.2.4.B.1.1.2.2. La curcumine régule p53.....	34
II.2.4.B.1.1.2.3. La curcumine et la voie p53-indépendante.....	34
II.2.4.B.1.2. Le mécanisme d'action de resvératrol.....	35
II.2.4.B.1.2.1. Blocage de cycle cellulaire au niveau S/G2M par le resvératrol	35
II.2.4.B.1.2.2. Cible de resvératrol dans l'induction de l'apoptose des cellules tumorales colorectale	35

SECTION 2 : ETUDE EPIDIEMIOLOGIQUE, STATISTIQUE ET EXPERIMENTAL(in vitro).

I. Etude Epidémiologique et statistique : inventaires des plantes médicinales anti diabétiques et anticancéreuses utilisées dans la wilaya de Constantine.	37
I.1. MATERIELS ET METHODES.....	37
I.1.1. Recrutement des individus	37
I.1.1.A. Les cas	37
I.1.1.B. Les témoins	37
I.1.2. Collecte de données.....	37

I.1.3.	Analyse statistique.....	38
I.2.	RESULTATS ET DISCUSSIONS	38
I.2.1.	Résultats et discussions (diabète).....	38
I.2.1.A.	Répartition des cas selon les caractères socio-démographiques chez les deux groupes diabétiques (le sexe, l'âge, le niveau d'instruction)	38
I.2.1.A.1.	Fréquence d'usage des plantes par les diabétiques interrogées.....	38
I.2.1.A.2.	Phytothérapie et sexe.....	38
I.2.1.A.3.	Phytothérapie et âge	39
I.2.1.A.4.	Phytothérapie et niveau d'instruction	40
I.2.1.B.	Répartition des cas selon la maladie chez les 2 groupes diabétiques (le type et l'ancienneté du diabète, complications et le traitement).....	40
I.2.1.B.1.	Phytothérapie et type du diabète	40
I.2.1.B.2.	Phytothérapie et ancienneté du diabète	41
I.2.1.B.3.	Phytothérapie et complications	42
I.2.1.B.4.	Phytothérapie et traitement médicamenteux	43
I.2.1.C.	Relation entre les habitudes alimentaires et le risque de diabète	43
I.2.1.D.	Relation entre les habitudes toxiques et le risque de diabète	47
I.2.2.	Résultats et discussions Cancer	48
I.2.2.A.	Répartition des cas selon les caractères socio-démographiques chez les deux groupes cancéreux (le sexe, l'âge, le niveau d'instruction)	48
I.2.2.A.1.	Fréquence d'usage des plantes par les cancéreux interrogés	48
I.2.2.A.2.	Phytothérapie et sexe.....	48
I.2.2.A.3.	Phytothérapie et âge	49
I.2.2.A.4.	Phytothérapie et niveau d'instruction.....	50
I.2.2.B.	Répartition des cas selon la maladie chez les deux groupes cancéreux selon (le type, le stade de cancer, et le traitement).....	51
I.2.2.B.1.	Phytothérapie et Type de cancer chez les deux sexes	51
I.2.2.B.1.1.	Pour les femmes	51
I.2.2.B.1.2.	Pour les hommes	52
I.2.2.B.2.	Phytothérapie et stade du cancer	53
I.2.2.B.3.	Phytothérapie et Traitement médicamenteux	53
I.2.2.C.	Relation entre les habitudes alimentaires et le risque de cancer	54
I.2.2.D.	Relation entre les habitudes toxiques et le risque de cancer	59
I.2.3.	Résultats et discussions (herboriste).....	59
I.2.3.1.	Niveau d'instruction de l'herboriste.....	60
I.2.3.2.	Classement des plantes médicinales antidiabétiques les plus demandées et utilisées par les sujets diabétiques et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation...	60

I.2.3.3. Classement des familles des plantes médicinales anticancéreuses les plus demandées, utilisées par les sujets cancéreux et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.....	63
II. Etude expérimentale <i>in vitro</i> : Évaluation des polyphénols totaux, flavonoïdes et du pouvoir anti radicalaire, des extraits des plantes sélectionnées et choisies.....	66
II.1. MATRIELS	66
II.1.1. MATRIEL VEGETAL	66
II.1.1.A. Collecte des plantes.....	66
II.1.1.B. Préparation des extraits.	66
II.2. METHODE	66
II.2.1. Etude <i>in vitro</i>	66
II.2.1.A. Détermination des Polyphénols.....	66
II.2.1.B. Détermination des flavonoïdes	67
II.2.1.C. Evaluation du pouvoir anti radicalaire (DPPH)	67
II.2.1.D. Inhibition de la peroxydation lipidique (LPO)	67
II.2.2. ETUDE STATISTIQUE	68
II.3. RESULTATS ET DISCUSSIONS	68
II.3.1. Les dosages réalisés <i>in Vitro</i>	68
II.3.1.A. Dosage des composés phénoliques et flavonoïdes totaux.....	68
II.3.1.A.1. Le piégeage du radical DPPH	69
II.3.1.A.2. L'évaluation de la peroxydation lipidique (LPO) <i>in vitro</i>	71
CONCLUSION.....	72

Résumé

Références Bibliographiques

LISTE DES ABREVIATIONS

Akt :protéine kinase B.

AP-1 : activator protein-1.

APS/cbl : Cbl-binding protein /Casitas B-lineage Lymphoma.

ASK1 :Apoptosis signal-regulating kinase 1.

BAX : Bcl-2- associated protein X.

Bcl-2 : b-cell lymphoma-2.

Caspases : cysteinyl aspartate-specific proteinase.

CDK :cyclin-dependent kinase.

c-Fos : proto-oncogene that is the human homolog of the retroviral oncogene v-fos

Cip1 : Cdk-Interacting Protein 1.

c-jun : C-Jun est une protéine qui est codée par le gène JUN chez l'homme.

CKi : Cdk Inhibitor.

c-myc : Cellular-myelocytomatosis oncogene.

DISC :Death inducing signaling complex.

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4.

E2F : E2 promoter binding Factor.

EGFR : epidermal growth factor receptor.

ELK :Ets-like transcription factor.

ERBB : Receptor tyrosine-protein kinase erbB.

erbB-2 :Erythroblastose aviaire oncogène B 2.

ERK : extracellular signal-regulated kinase.

Gab-1 : GRB2-associated-binding protein 1.

GLP-1 : Glucagon-like peptide.

GLUT4 : Translocation des transporteurs du glucose.

Grb2 : Growth factor receptor-bound protein 2.

HDL : High Density Lipoprotein.

HeLa : Human negroid cervix epitheloid carcinoma cell line(carcinome de l'utérus).

Hep-2 : Lignée cellulaire d'hépatome humain (carcinome du larynx).

HER-2 :Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.

IAP : inhibitory apoptotic protein.

IκB :NF-κB inhibitor.

Ink4 : Inhibitory cyclin associated kinase 4.

iNOS : Inducible nitric oxide synthase.

IKK :I-kappa-kinase.

IRS : insulin receptor substrat.

JNK :c-Jun NH2-terminal kinase.

Kip : Kinase inhibitor protein.

LDL : Low Density Lipoprotein.

LNCaP : (Lymph Node Carcinoma of the prostate)

MAPK :mitogen activated protein kinase.

MCF-7 : Michigan Cancer Foundation-7.

MDA: MalonDiAldéhyde.

MDA-MB-231 /HBL-100 : human breast cancer cell line.

MEK : MAPK-ERK-Kinase.

MEKK :Mitogen-activated protein/ERK kinase kinase.

MLK : Mixed lineage kinase.

mTOR : mammalian Target of Rapamycin.

NF-κB : Facteur Nucléaire-Kappa B

NYK :MER/N-CAM-related kinase

OCT 1 : organic cation transporters

OMS : Organisation Mondial de Santé.

p21Cip1 / Waf-1 : cyclin-dependent kinase inhibitor

p27Kip1 : cell-cycle regulatory protein that Interacts with cyclin-CDK2 and -CDK4, inhibiting cell cycle progression at G1.

p57Kip2, Potent tight-binding inhibitor of several G1 cyclin/CDK complexes

PI3K : (phosphatidylinositol-3-kinase).

PDK1 : 3-Phosphoinositide Dependent protein Kinase-1.

PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5- diPhosphate.

PIP3 :Phosphatidylinositol-3,4,5- triPhosphate.

PLC : phospholipase C.

PPAR : Peroxisome proliferator activated receptor.

PRb : protéine du rétinoblastome.

PTB : phosphotyrosine binding.

RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

RAS : Rat Sarcoma.

SAPK2 : stress-activated protein kinase 2.

SH2 : Src homology domain 2.

Shc : src homologous and collagen protein

SMAC : second mitochondria-derived activator of caspases.

SVKO3 : carcinome de l'ovaire.

TAK : TGF β -activated kinase.

TGF- β : Tumor Growth Factor- β .

Try : tyrosine.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

YES -3/4 : proto-oncogene 1, Src family tyrosine kinase.

XIAP :Inhibitor of apoptosis, x-linked.

Liste des figures	Page
Figure01 : Anatomie du pancréas(Auberval, 2010).	03
Figure 02 : Transduction du signal par l'insuline(Voet et Voet, 2005).	05
Figure 03 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie(Foretz et Viollet, 2014).	09
Figure 04 : Le processus de cancérogénèse(Bleicher-Bardeletti <i>et al.</i> 2014).	18
Figure 05 : Les voies de signalisation cellulaire activées par les ERO et la modulation des facteurs de transcription impliquée dans la carcinogénèse prostatique (Guéritat, 2015).	22
Figure 06 : L'effet de la curcumine sur le cycle cellulaire (Sa et Das,2008).	33
Figure 07 : Blocage du cycle cellulaire au niveau S/G2M par le resvératrol(Bleicher-Bardeletti <i>et al.</i> , 2014).	35
Figure 08 : Cibles du resvératrol dans l'induction de l'apoptose des cellules tumorales colorectales(Bleicher-Bardeletti <i>et al.</i> , 2014).	36
Figure 09 : Fréquence d'usage des plantes par les diabétiques.	38
Figure 10 : Répartition des deux groupes diabétiques selon le sexe.	38
Figure 11 : Répartition des deux groupes diabétiques selon l'âge.	39
Figure12 :Répartition des deux groupes diabétiques selon le niveau d'instruction.	40
Figure 13 :Répartition des deux groupes diabétiques selon le type du diabète.	41
Figure 14 : Répartition des deux groupes diabétiques selon l'ancienneté du diabète.	41
Figure 15 : Répartition des deux groupes diabétiques selon les complications.	42
Figure 16 : Répartition des deux groupes diabétiques selon le traitement médicamenteux.	43
Figure 17 : Fréquence d'usage des plantes par les cancéreux.	48
Figure 18 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le sexe.	49
Figure 19 : Répartition des deux groupes cancéreux selon l'âge.	49
Figure 20 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le niveau d'instruction.	50
Figure 21 : Répartition des deux groupes cancéreux selon la localisation du cancer.	51
Figure 22 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le type du cancer chez la femme.	52
Figure 23 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le type du cancer chez l'homme.	52
Figure 24 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le stade de cancer.	53
Figure 25 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le traitement	53

médicamenteux.	
Figure 26 : Répartition des herboristes selon le niveau d'instruction.	60
Figure 27 : Pourcentage d'inhibition du radical DPPH des extraits testés.	69
Figure 28 : L'activité antiradicalaire de la vitamine c vis à vis du radical DPPH.	70
Figure 29 : Histogramme comparatif d'inhibition de la peroxydation lipidique par les extraits brute et la vitamine C.	71

Liste des tableaux	Page
Tableau 01 : Les différentes classes d'antidiabétique oraux(Hrtemann et al., 2013).	08
Tableau 02 :les événements successifs de la carcinogénèse(Bleicher-Bardeletti et al., 2014).	19
Tableau 03 : Association entre le type et la quantité des différents aliments et le risque du diabète.	44
Tableau 04 : Relation entre les habitudes toxiques et le risque du diabète.	47
Tableau 05 : Association entre le type et la quantité des différents aliments et le risque du cancer.	55
Tableau 06 : Relation entre les habitudes toxiques et le cancer.	59
Tableau 07 : Classement des plantes médicinales antidiabétiques les plus demandées et utilisées par les sujets diabétiques et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.	61
Tableau 08 : Classement des plantes médicinales anticancéreuses les plus demandées et utilisées par les sujets cancéreux et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.	64
Tableau 09 : La teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes dans les extraits hydro alcooliques des quatre plantes, wraq zitoun (W), Alanda (A), Chendgoura (Ch) et Borstoum (B).	68
Tableau 10 : l'IC50 des quatre extraits étudiés.	69

INTRODUCTION

Introduction

Selon l’OMS, 80 % des populations du monde, particulièrement dans les pays en voie de développement, ont recours à la phytothérapie pour leurs soins de base. La phytothérapie est l'une des plus vieilles médecines du monde. Elle correspond à l’utilisation des plantes dites « médicinales » pour traiter et soigner sans créer de nouvelles maladies (**Chabosseau et Derbré, 2016**).

Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes contiennent des constituants qui possèdent des remèdes naturels potentiels dites « métabolites secondaires ». Ces composés, qui sont représentés par la famille des acides phénoliques et des flavonoïdes, sont largement recherchés pour leurs propriétés biologiques (antidiabétiques, anti-carcinogènes antioxydantes...etc.). Et qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif de plusieurs maladies humaines telles que le diabète et le cancer ainsi que le phénomène de stress oxydatif (**Mghezzi-Habellah et al., 2016**).

Le diabète sucré est un groupe hétérogène de troubles métaboliques qui se produit lorsque l'organisme ne produit plus une insuline suffisante ou ne peut pas utiliser l'insuline produite efficacement ou bien les deux associées (**Ubong et al., 2019**). De nombreux médicaments ont été utilisés pour traiter le diabète. Cependant, leur coût élevé et leurs effets indésirables ont accru la recherche de thérapies alternative (**Guexa et al., 2019**).

Le cancer est considéré comme une famille importante de maladies dans lesquelles des cellules anormales se développent et forment un sous-ensemble du néoplasme, avec le potentiel de se propager à d’autres parties du corps. Cette maladie reste un fardeau de santé publique majeur dans les pays en développement et les pays du Maghreb surtout l’Algérie. Il constitue la deuxième cause de mortalité dans le monde. En raison du taux de mortalité élevé associé avec le cancer et aussi à cause des effets secondaires graves de la chimiothérapie et de la radiothérapie, beaucoup de patients atteints de cancer recherchent des méthodes alternatives. La recherche de nouveaux composés ayant une bioactivité efficace est nécessaire car le traitement avec les médicaments anticancéreux est souvent insatisfaisant en raison du problème de cytotoxicité pour les cellules normales. Les plantes peuvent alors être considérées comme une solution (**Tshibangu1 et al., 2016**).

Les traditions herboristes sont, en Afrique, plus nombreuses que dans n’importe quel autre continent (**Boukerker et al., 2016**). L’Algérie est le plus grand pays africain et méditerranéen. Elle présente une richesse et une diversité floristique très importante. La flore algérienne contient une grande variété d'espèces végétales présentant un potentiel pour être

utilisé dans les réalisations médicinales qui compte avec environ 3000 espèces, appartenant à plusieurs familles botaniques dont 15% sont endémiques reste très peu exploitée sur le plan pharmacologique (Matés *et al.*, 1999).

A partir de ces données, nous nous sommes intéressés à étudier quatre plantes endémiques les plus utilisées et demandées par les tradipraticiens dans la willaya de constantine pour traiter le diabète et le cancer. Ce travail vise à évaluer l'effet antioxydant de ces plantes. Notre travail sera réparti en deux sections, la première section est une étude bibliographique, dans son premier chapitre nous présenterons les principales notions de diabète et les plantes antidiabétiques. Nous aborderons dans le deuxième chapitre les termes nécessaires pour la maladie de cancer et les plantes anticancers.

La deuxième section est la partie pratique qui comporte deux études ; une étude épidémiologique et statistique et une étude expérimentale (*in vitro*). Elle se subdivise en trois parties : dans la première (matériel et méthode) nous décrirons les différentes méthodes utilisées dans ce travail, et la seconde partie exposera les résultats obtenus et la dernière partie présentera la discussion et la conclusion.

Le but de ce présent travail consiste à inventorier les principales plantes médicinales demandées par les clients de l'herboriste et utilisées par les diabétiques et les cancéreux qui ont recours à la phytothérapie pour soigner leur diabète et cancer. Donc la problématique qui se pose ; Est-ce que la consommation des plantes médicinales antidiabétiques et anticancers peut être associés à une réduction du risque du diabète et du cancer chez la population de Constantine ?

Dans ce cadre, deux études ont été réalisées successivement :

- L'étude épidémiologique et statistique vise à analyser la relation entre les caractères sociodémographiques, le mode de vie, les antécédents familiaux et les habitudes toxiques et alimentaires. Ce dernier incluant la consommation de plantes médicinales et le risque de diabète et de cancer dans la population de la wilaya de Constantine.

- L'étude expérimentale *in vitro*, vise à évaluer l'effet préventif de l'extrait aqueux de quatre plantes, utilisées par la population interrogée contre le diabète et le cancer. Dans la partie *in vitro* nous avons déterminé la teneur en polyphénol et en flavonoïdes de l'extrait aqueux de ces quatre plantes choisies. Aussi bien l'évaluation de ces activités antioxydantes en utilisant le test DPPH et la peroxydation lipidique (LPO).

SECTION1:
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Diabète et plantes antidiabétiques

I.1. LE DIABETE SUCRE

I.1.1 Métabolisme et contrôle de la glycémie

Le glucose est l'une des principales sources énergétiques métaboliques qui est dégradé dans le cycle de la glycolyse pour générer une molécule de pyruvate et de l'énergie sous forme d'ATP (**Horn et al., 2005**). Lorsque la glycémie est (supérieure à 1g/l) suite à un repas, une hormone hypoglycémiante : l'insuline, synthétisée par le pancréas est activée et permet au glucose de rentrer directement dans les cellules par des transporteurs spécifiques ou d'être stocké sous forme d'unités répétées de glucose (le glycogène), par glycogénogenèse (**Hertemann et al., 2013**).

En revanche, lorsque la glycémie est trop basse (inférieure à 1g/l), notamment après un effort, une hormone hyperglycémiante (le glucagon) agit en se liant à des récepteurs spécifiques localisés au niveau de la membrane plasmique des cellules cibles, situées dans le foie et le muscle va permettre de déstocker les réserves de glycogène, par la glycogénolyse (**Tchobroutsky et al., 1990**).

I.1.2. Pancréas

Le pancréas est un organe mou, qui a une longueur de 12,5 à 15 cm. comprend une tête, un corp et une queue, de forme triangulaire, situé en bonne partie de l'arrière de l'estomac. Il s'agit d'une glande mixte à la fois endocrine et exocrine (figure 01). En effet il participe à la digestion du bol alimentaire par des sucs pancréatiques mais il sécrète aussi des hormones antagonistes (insuline et glucagon) (**Torta et Derrickson, 2007 ; Marieb et Katja, 2015**).

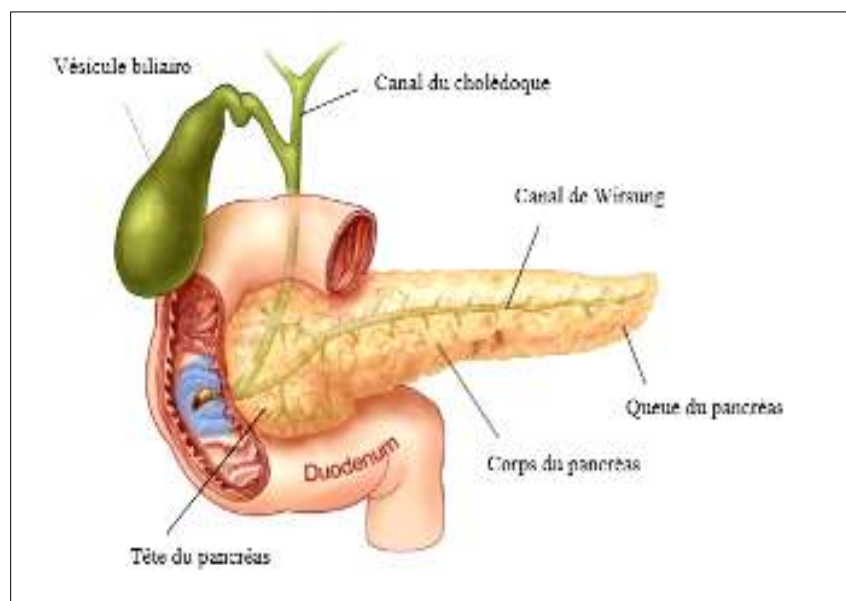


Figure 01 : Anatomie du pancréas (Auberval, 2010).

I.1.3. Les Hormones du pancréas

I.1.3.1. Insuline

C'est une hormone hypoglycémiant contenant 51 acides aminés (aa), elle est constituée de deux chaînes polypeptidiques A (21 aa) et B (30 aa) liée par deux ponts disulfure (**Horn et al., 2005 ; Marieb et Hoehn, 2015**). L'insuline est synthétisée initialement sous forme d'une molécule polypeptidique volumineuse, la pré-proinsuline. Cette pré-proinsuline est scindée par protéolyse dans la cellule bêta Langheransienne et forme la pro-insuline, elle-même transformée, sous l'action d'un second système protéolytique, en insuline et peptide C (**Steiner et Oyer, 1967**).

L'action de l'insuline au niveau, du foie et des muscles est médiée par l'interaction entre la molécule d'insuline et les récepteurs spécifiques, comme le GLUT-4 insulino-dépendant. Une fois l'insuline liée à son récepteur, le glucose stocké sous forme de glycogène, est utilisé dans le cycle de la glycolyse dans les myocytes pour produire de l'énergie. De plus au niveau des tissus adipeux, elle induit un stockage des acides gras en favorisant la lipogenèse (**Robert et Lestradet, 1987**).

La liaison de l'insuline à son récepteur induit son autophosphorylation sur plusieurs résidus Try de ses sous-unité bêta (β). Plusieurs protéines dont : Shc, Gab-1, le complexe (APS/Cbl), les protéines IRS, se fixent sur ces résidus phosphorylés afin d'être eux-mêmes phosphorylés par le récepteur insulinique activé. Shc recrute Grb2 et sa protéine associée Sos, ce qui active la protéine Ras associée à Raf1 pour activer les cascades de phosphorylation par la MAP kinase (MAPK). Cette cascade régule l'expression des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la différenciation. La cascade PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase), conduit à des modifications de l'état de phosphorylation de plusieurs enzymes dont : Akt et mTOR, permettant de stimuler la synthèse de glycogène et de protéine. La cascade PI3K via PDK1, participe également aux contrôles de la translocation du transporteur de glucose GLUT4 vers la surface de la cellule et donc à l'augmentation de la vitesse d'entrée du glucose dans la cellule (figure02).

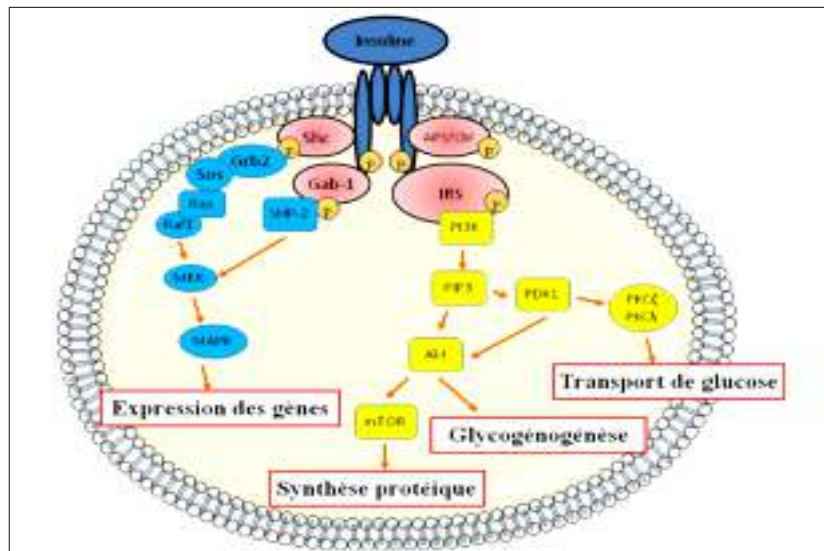


Figure 02 : Transduction du signal par l'insuline (Voet et Voet, 2005).

I.1.3.2. Glucagon

C'est un polypeptide de faible poids moléculaires de 3,5 KD, composé de 29 acides aminés, produit par les cellules alpha (α). Lorsque la glycémie est diminuée de manière significative (inférieure à 0,65g/l) : hypoglycémie, la libération du glucagon par les cellules alpha résulte d'une entrée massive de calcium dans la cellule suite à une dépolarisation membranaire, la sécrétion d'insuline est bloquée et l'inhibition des cellules alpha (α) est levée (Auberval, 2010).

I.1.4. Classification du diabète

I.1.4.1. Diabète de type1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules bêta (β) pancréatiques sécrétrices d'insuline. La destruction de ces cellules, a pour conséquence une insulino-pénie (production insuffisante d'insuline) ce qui entraîne une hyperglycémie chronique qui apparaît après disparition de plus de 80% des Cellules bêta (β) fonctionnelles (Piorot *et al.*, 2008).

I.1.4.2. Diabète de type2

On le nomme aussi diabète de l'adulte, ou diabète non-insulinodépendant, c'est la forme la plus fréquente qui touche 90 à 95% des diabétiques. Cette maladie non auto-immune (Roche, 2010), multifactorielle et polygénique, est déterminée par l'interaction de plusieurs gènes, qui ne s'expriment qu'en présence de facteurs environnementaux favorisant (Déséquilibre alimentaire, sédentarité, surpoids, vieillissement) (Slama, 2000). Il peut être attribuable surtout à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinique relative, ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance (Wareham *et al.*, 1999).

I.1.4.3. Diabète gestationnel

C'est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie, débutant ou diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse. Si le diabète n'est lié qu'à la grossesse, il n'entraîne pas de malformations fœtales puisqu'il n'apparaît qu'au 2^{ème} trimestre. Il est asymptomatique (**Blumental et al., 2008**).

I.1.4.4. Diabètes secondaires

C'est le diabète qui est attribué à une autre maladie : maladies pancréatiques (pancréatites chroniques, carcinomes...), endocrinopathies (hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, hyperaldostéronisme primaire, ...etc.) ou peuvent être secondaires à la prise de médicaments tels que thiazidiques, antihypertenseurs, pilules contraceptives, corticoïdes...etc (**Phillipe et al., 1994**).

I.1.5. Les complications

I.1.5.1. Les complications aiguë

I.1.5.1.A. L'hypoglycémie

C'est un abaissement de la glycémie en-dessous de (0.500g/L) pour les sujets non diabétiques. Elle s'observe chez des diabétiques traités par insuline ou insulino-sécréteurs. L'hypoglycémie due à une inhibition de la production de glucose par le foie ou à un excès de consommation de ce même glucose par les tissus périphériques (**Buyschaert, 2006**).

I.1.5.1.B. Acidose lactique

C'est une complication rare mais grave observée chez les diabétiques traités par biguanides. Elle apparaît en général en cas d'insuffisance d'élimination des biguanides (insuffisance hépatique ou le plus souvent rénale). Elle s'explique sur le plan physiopathologique par un blocage de la néoglucogénèse par les biguanides pouvant entraîner une hyperproduction de lactates (**Perlemutier, et al., 2000**).

I.1.5.2. Les complications chroniques

Toute la gravité du diabète sucré réside dans la survenue des complications chroniques classées en 3 groupes : micro-angiopathie, macro-angiopathie et neuropathie. La micro-angiopathie touche les petits vaisseaux sanguins. Elles se manifestent au niveau de l'œil : rétinopathie, au niveau des reins c'est la néphropathie et des nerfs c'est la neuropathie. Par opposition à la micro-angiopathie, la macro-angiopathie touche les grosses artères destinées à irriguer le cœur, les jambes et le cerveau (**Grimaldi, 2009**).

I.2. TRAITEMENTS

I.2.1. Traitements médicamenteux

I.2.1.1. Les règles hygiéno-diététiques

I.2.1.1.A. Le régime alimentaire et l'activité physique

Pour améliorer le contrôle glycémique des diabétiques (type1 et 2), il est nécessaire de modifier et contrôler leur régime alimentaire. Il ne s'agit plus aujourd'hui d'un régime hypoglucidique mais d'un régime normo-glucidique, modérément hypocalorique, grâce à une réduction de la boisson alcoolisée et des graisses (réduction du poids). Finalement, la composition de régime diabétique correspond à celle que les nutritionnistes et diététiciennes conseillent pour l'ensemble de la population (**Hrtemann *et al.*, 2013**).

Aussi bien l'activité physique est le plus souvent quantifiée en termes de MET « équivalent métabolique ». Ce n'est pas seulement les sports ; c'est aussi l'activité quotidienne (marche, promenade de chien...). Pour être efficace, elle doit être suffisamment prolongée et régulière. Cela permet de diminuer les besoins en insuline et l'insulino-résistance, de diminuer le taux de triglycérides par augmentation des récepteurs aux LDL et d'augmenter la dépense énergétique. Cependant pour un patient diabétique de type1, l'exercice physique ne doit pas être intense car, il augmente le risque d'hypoglycémie (**Hrtemann *et al.*, 2013**).

I.2.1.2. Les antidiabétiques oraux

Tableau 01 : Les différentes classes d'antidiabétique oraux : (Hrtemann et al., 2013).

Classe	Molécules	Mécanisme d'action	Conséquences physiologiques
Biguanides	Metformine	Activation de l'AMPc.	Diminution de la production hépatique du glucose.
Sulfamides hypoglycémisants	- Glibenclamide - Gliclazide. - Glimépiride - Glipizide	Fermeture des canaux potassiques sur la membrane de la cellule bêta.	Augmentation de la sécrétion d'insuline.
Glinides	- Répaglinide - Natglinide	Fermeture des canaux potassiques sur la membrane de cellule bêta.	Augmentation de la sécrétion d'insuline.
Inhibiteur d'alpha glucosidase	- Acarbose	Inhibition d'alpha glucosidase intestinal.	Diminution de l'absorption des glucides dans l'intestin.
Inhibiteur de la DPP-4	- Cetagliptine. - Vildagliptine. - Saxsagliptine. - Linagliptine.	Inhibition de la dipeptidyl peptidase.	- Augmentation de l'insulino-sécrétion. - Diminution de la sécrétion de glucagon.
Analogues du GLP-1	- Exinatide. - Liraglutide	Activation des récepteurs GLP-1.	- Augmentation de la sécrétion de l'insuline. - Diminution de la sécrétion de glucagon. - Diminution de vidange gastrique. - Augmentation de la satiété.

I.2.1.2.A. Exemple : mécanisme d'action de la metformine

La metformine est transportée dans les hépatocytes par le transporteur OCT1. Dans la cellule, elle inhibe partiellement la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau du complexe I, qui est sa cible primaire. Il en résulte une diminution du niveau d'énergie dans la cellule qui se traduit par une baisse des concentrations intracellulaires d'ATP et une augmentation concomitante des concentrations d'AMP. La gluconéogenèse est une voie métabolique énergivore qui nécessite 4 ATP et 2 GTP par molécule de glucose produite. La diminution d'ATP en réponse à la metformine réduit en conséquence la production de glucose. De plus, l'accumulation de l'AMP inhibe de manière allostérique la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme clé de la gluconéogenèse, et diminue l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon. Il en résulte une diminution du flux gluconéogénique et une amélioration de l'hyperglycémie chez le diabétique de type 2 (figure 03) (Foretz et Violette, 2014).

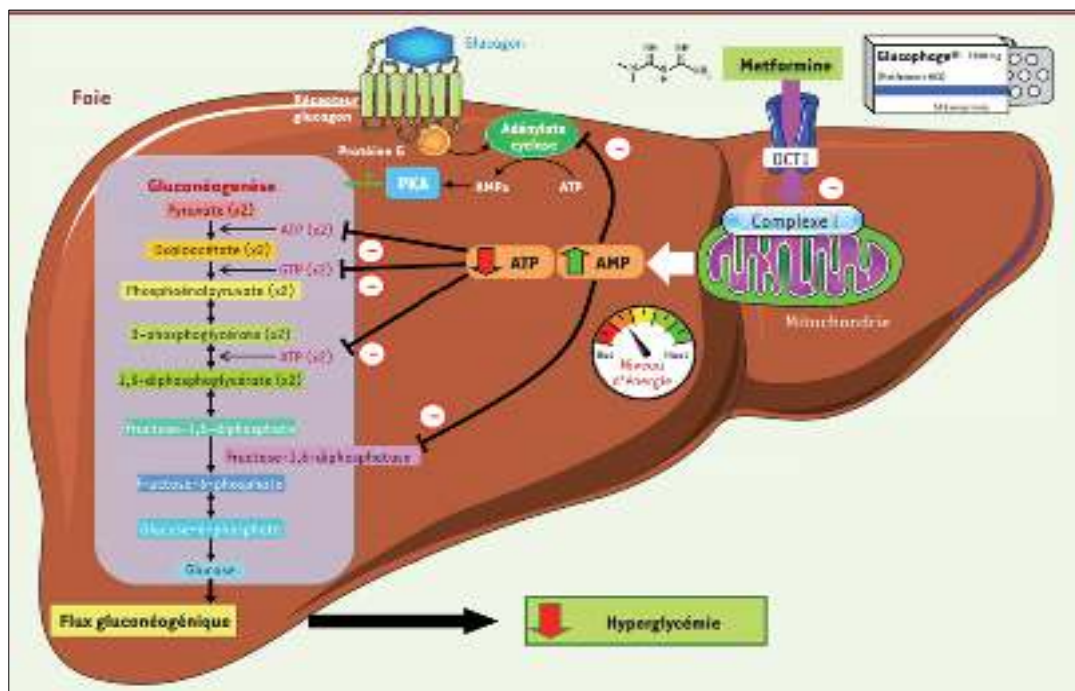


Figure 03 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie (Foretz et Violette, 2014).

I.2.1.3. L'insulinothérapie

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral chez le diabétique de type 2, il paraît nécessaire d'instaurer l'insulinothérapie précocement pour préserver le capital insulinosécrétoire résiduel (Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004). Il est recommandé actuellement d'utiliser des associations d'insuline et d'antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action diffèrent, afin d'obtenir un équilibre glycémique dans des conditions de sécurité maximale (Halimi, 2005).

I.2.2. Traitements traditionnels

I.2.2.1. Les plantes antidiabétiques

Récemment, l'étude ethnobotanique des plantes a suscité un grand intérêt. De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales antidiabétiques, dans l'Ouest Algérien et l'Est Algérien soulignent l'importance, qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète (Allali *et al.*, 2008).

I.2.2.1. A. Description de quelques plantes médicinales antidiabétiques

I.2.2.1. A.1. *Ajuga Iva L Schreb*: الشندقورة

❖ Description botanique et Métabolites secondaires

L'ivette est une plante vivace de 5-15 cm, ligneuse à la base, velue-blanchâtre, à odeur de musc. Leurs métabolites secondaires sont l'acide phénolique, caféine, et autres principes (Beloued, 2001 ; Bennaghmouch, 2001).

❖ Effet thérapeutique

L'ivette est connue comme plante hypoglycémiant, plusieurs chercheurs montrent que l'administration orale unique et répétée de l'extrait de (*Ajuga iva L*) à la dose de 10 mg / kg a entraîné une diminution légère et significative de la glycémie chez le rat normal 6 h après l'administration et après 3 semaines de traitement. (El-hilaly et Lyoussi, 2002 ; Li *et al.*, 2007).

Règne : Plantae.

Famille : Labiatae.

Genre : *Ajuga*

Espèce : *Ajuga Iva L. Schreb*

(Abayomi, 2010). Cité par :

(Miara *et al.*, 2013).

I.2.2.1. A.2. *Allium sativum L*: الثوم

❖ Description botanique et Distribution géographique :

L'ail est une plante herbacée. Il se présente sous la forme d'un bulbe de feuilles de chair charnues sur la partie inférieure de la tige ; chaque ampoule est composée d'un certain nombre de bulbilles. Il a une odeur très forte et désagréable qui est perceptible dans l'haleine et un goût fortement piquant et persistant. Indigène en Asie, il a été

introduit en Afrique, où il est cultivé dans de nombreuses régions du continent. Leurs métabolites secondaires sont les terpènes, flavonoïdes, et plusieurs minéraux et autres (Maurice et Iwu, 2014). Les parties utilisées de cette plante sont les feuilles, les graines, les tiges, les fleurs et les fruits (Naceiri *et al.*, 2019).

Règne : Plantae.

Famille : Amaryllidaceae.

Genre : *Allium*.

Espèce: *Allium sativum L.*

(Lutomski, 1983). Cité par:

(Singh et Singh, 2008).

❖ **Effet thérapeutique, Toxicité et Mode d'action**

Il est utilisé pour le traitement des infections respiratoires, les ampoules fraîches sont utilisées dans la préparation de toniques pour l'hypertension et le diabète (**Dey-lucey et al., 2002**) (une activité hypoglycémique prononcée chez les animaux et les humains ; Chez le lapin, la baisse maximale du taux de sucre dans le sang avec une dose de glucose dans le jus d'ail était de 12% par rapport à 20% pour ceux traités au tolbutamide et 2% pour ceux recevant un contrôle de l'eau (**Maurice et Iwu, 2014**). Aucune toxicité n'a été signalée. Allyl propyl disulfide et Diallyl disulfide oxide ; semblent agir par compétition avec l'insuline sur son récepteur (**Dey-lucey et al., 2002 ; Al-Achi, 2005**).

I.2.2.1. A.3. *Artemisia herba-alba* Asso : الشيبح❖ **Description botanique et métabolites secondaires :**

L'armoise blanche est une herbe verdâtre-argent qui s'élève 20-40 cm de hauteur. La partie utilisée est la partie aérienne. Cette dernière contient des sesquiterpène lactones ; flavonoïdes et les huiles essentielles.

❖ **Effet thérapeutique et Toxicité**

Différentes activités sont attribuées à cette plante comme antioxydant, antimicrobien et hypoglycémiant ; l'administration de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* aux rats diabétiques à une dose de 250 mg/kg et 390 mg/kg respectivement provoque une diminution hautement significative de la glycémie juste après trois semaines de traitement (**Al-Shamaony et al., 1994**). Mais dans certain cas elle possède des effets indésirables tel que les convulsions et les vertiges (**Abou- el hamd et al., 2010 ; Benkhnigue et al., 2011**).

Règne : Plantae.

Famille : Compositeae.

Genre : *Artemisia*.Espèce: *Artemisia herba-alba*
Asso.**(AbuIrmailehand, 2003)**.Cité par: **(Bezza, 2010)**.**I.2.2.1. A.4. *Cinnamomum zeylanicum* : القرفة**❖ **Description botanique et Métabolites secondaires**

Cannelier arbre à feuillage persistant, a écorce souple brun-rouge, et a fleurs jaunes. Les parties utilisées sont les écorces qui contiennent : L'huile essentielle (aldéhyde cinnamique), phénols, Tanin, Flavonoïdes, Diterpènes (**Ybert, 2001**).

Règne : Plantae.

Famille : Lauraceae.

Genre : *Cinnamomum*.Espèce : *Cinnamomum*
zeylanicum. (**Shen, 2002**). Citépar : **(Ranasinghe, 2013)**.

❖ Effet thérapeutique et Toxicité

Elle possède des différentes activités comme antivirales ; analgésiques ; antihypertensive ; hypothermique ; antibactérienne et antifongique. Les constituants phénoliques de l'écorce sont antioxydant et antimutagènes. En plus, l'huile essentielle exerce un effet hypoglycémiant. Par contre, Cinnamaldéhydes, sont irritants pour la peau et les muqueuses (Coetz et Ghedir., 2012).

I.2.2.1. A.5. *Momordica charantia* L. : خيار كاريلا

❖ Description botanique et Distribution géographique

Melon amer, c'est une plante grimpante pouvant atteindre 3 à 4 m. Feuilles de 4 à 12 cm, à 5 ou 6 lobes, lobes dentés ou lobés, obtus ou mucrons. Corolle jaune, de 1,5 à 2 cm. Fruit ellipsoïde, de 5 à 15 cm de diamètre, jaune orangé, à 3 valves ; graines de 10 à 16 mm, à pulpe

rouge (Germosén-Robineau *et al.*, 1996). Melon amer est un légume importants cultivés dans les régions tropicales et subtropicales. (L'Afrique, Inde, Chine et plusieurs pays des Caraïbes) (Kubola et Siriamornpun, 2008). Les parties utilisées de cette plante sont les fruits. Leurs métabolites secondaires sont les triterpénoïdes et des saponines stéroïdes (Schlienger et Lmler, 1978).

Règne : Plantae

Famille : Cucurbitaceae.

Genre : *Momordica*Espèce : *Momordica charantia* L. (Cefalu et Wang, 2008).

Cité par : (Baby et Jini, 2013).

❖ Effet thérapeutique, Toxicité et Mode d'action

Le melon amer a un effet hypoglycémiant ; contribuer à faire baisser le taux de glucose sanguin chez les diabétiques avec une réduction du taux de l'hémoglobine glycosylée, Combattre les infections microbiennes, virales et parasitaires (Leatherdale et Panesar, 1981). Aucune toxicité n'a été signalée. Quelques données expérimentales suggèrent que le melon amer a une action hypoglycémiant s'exerçant sur la voie de signalisation de l'insuline en activant (AMPK), ou au niveau des récepteurs PPARJ et PPARD, ou encore par l'augmentation de la translocation des transporteurs de glucose GLUT4. (Schlienger et Lmler, 1978).

I.2.2.1. A. 6. *Olea europaea* L : الزيتون**❖ Description botanique et Métabolites****Secondaires**

L'olive est un arbre, à petites feuilles coriaces, à petites fleurs blanc verdâtre en grappes et à fruits verts ovoïdes devenant noirs à maturité (10 m de haut). Les parties utilisées sont les feuilles qui contiennent un amer oleuropéine, et Oleuroproside, tannins, une huile essentielle, flavonoïdes et autres (Ybert, 2001 ; Fournier *et al.*, 2010).

❖ Effet thérapeutique et Toxicité

L'activité hypoglycémiant des feuilles d'olivier a été étudiée, l'activité hypoglycémiant maximale a été atteinte avec des échantillons collectés durant les mois d'hiver, surtout en Février. L'un des constituants responsables de cette activité était l'oleuropeine, qui a montré une activité hypoglycémiant à la dose de 16 mg/kg. Ce produit a également montré une activité antidiabétique chez des animaux avec un diabète induit par l'alloxane. Le pouvoir hypoglycémiant de ce produit peut résulter de deux mécanismes : un renforcement du largage d'insuline et l'absorption périphérique augmentée du glucose (Gonzalez *et al.*, 1996).

Règne : Plantae.

Famille : *Oléacée*.Genre : *Olea*.Espèce : *Olea europaea* L.

(Green, 2002). Cité par :

(Mariotti, 2010).

I.2.2.1. A. 7. *Origanum vulgare* : الزعتر**❖ Description botanique et métabolites****secondaires**

L'origan est une plante vivace à tiges rouges anguleuses, à feuilles elliptiques et à fleurs rosé pourpre en panicules (80 cm de haut). La partie utilisée est la feuille qui contient de thymol ; carvarol ; tanins ; acides phénoliques et flavonoïdes (Ybert, 2001 ; Coetz et Ghedir, 2012).

Règne : Plantae.

Famille : Lamiaceae.

Genre : *Origanum*.Espèce : *Origanum vulgare*.

(Hudaberdi, 2004) Cité par :

(Gongabc *et al.*, 2004).**❖ Effet thérapeutique et Toxicité**

Cette plante possède plusieurs activités comme anti-oxydante ; analgésique ; anti-inflammatoire. Aussi bien, l'extrait aqueux des feuilles présente une activité anti-hyperglycémique chez les rats diabétiques ; antibactérienne, antifongique, et antiparasitaire (Benkhiguel *et al.*, 2014). L'huile essentielle d'origan à un surdosage peut entraîner des

difficultés respiratoires ou des problèmes cardiaques. L'usage externe peut provoquer une irritation de la peau.

I.2.2.1. A. 8. *Panax schin-seng* T. Nees : الجانسينغ

❖ Description botanique et Distribution géographique

Ginseng est une plante vivace herbacée, leurs fleurs jaunes ou blanches ; les feuilles sont simples, entières ou lobées Elle est cultivée en Chine, en Corée, au Japon et Russie. Elle pousse à l'état sauvage des forêts montagneuses du Népal, à la Mandchourie orientale, à la Sibérie orientale et à la Corée, au bord des ravins et des rochers. Là où elle trouve des endroits obscurs humides et en altitude qu'elle affectionne. Mais sa présence à l'état sauvage y est devenue très rare. Les parties utilisées de cette plante sont des racines et leur métabolites secondaires sont les ginsénosides appartenant à la famille des saponines stéroïdes (Jacquemin et Delaporte., 2004).

❖ Effet thérapeutique, Toxicité et Mode d'action :

Cette plante médicinale constitue un excellent appui dans le traitement de nombreuses maladies, comme les problèmes cardio-vasculaires, le diabète, l'hypercholestérolémie, les maladies neurovégétatives. La surconsommation de ginseng peut provoquer des palpitations cardiaques, une hypertension artérielle (Minker, 2013). La plante induit l'augmentation du nombre des transporteurs de glucose et la stimulation de la synthèse de l'insuline (Al-achi, 2005).

Règne : Plantae.

Famille : Araliacées.

Genre : *Panax*.

Espèce: *Panax schin-seng* T.

Nees. (Hobbs, 1996) Cité par: (Ki-joong et Lee, 2010).

I.2.2.1. A.9. *Trigonella foenum-graecum* L : الحلبة

❖ Description botanique et distribution géographique

Fenugrec est une plante herbacée annuelle érigée, de 10–40 cm de hauteur, aromatique, lisse. Il a composé des feuilles de 7–12 cm de long. Les fleurs sont blanchâtres ou bleu violacé, les fruits se présentent en gousses de 2–10 cm longues, fines et pointues et contiennent 10–20 graines (Maurice et Iwu, 2014). On le trouve dans les régions tempérées et méditerranéennes de l'Afrique. Il se rencontre en Egypte, au nord du

Règne : Plantae.

Famille : Méliacées.

Genre : *Trigonella*.

Espèce : *Trigonella foenum-graecum* L. (Rahmani et al., 2002).

Cité par : (Helambe et Dande ,2015).

Soudan, en Libye et en Tunisie. Les parties utilisées de cette plante sont les graines et leurs métabolites secondaires sont les sels minéraux, des alcaloïdes et des saponines stéroïdes.

❖ Effet thérapeutique et Toxicité

Elle est considérée comme antidiabétiques oraux. Les graines sont comestibles et ont été utilisées dans les remèdes pour les rhumatismes. Ses extraits bruts ont montré les effets suivants : diminution de la glycémie post prandial, diminution du taux de glucagon, somatostatine, insuline, cholestérol total et des triglycérides, augmentation du taux d'HDL cholestérol, désensibilisation des cellules à l'action de l'insuline (**Dey-lucey et al., 2002**). Aucune toxicité n'a été signalée.

I.2.2.1. B. Mécanisme d'action des plantes antidiabétiques

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose dans le sang. Ceci est dû à la grande variété de classes chimiques des constituants hypoglycémiantes provenant des plantes. L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes :

- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta (β) ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta (β) ;
 - Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques bêta (β) Lésées.
 - Effet protecteur de la destruction des cellules bêta (β).
 - Augmentation le nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans.
 - Inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
 - Inhibition de β -galactosidase, α -glucosidase et α -amylase et prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules β .
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique (**Cefalu et al., 2016**).

I.2.2.1. C. Les métabolites secondaires à effets antidiabétiques

Les plantes ont une importance capitale pour la survie de l'homme et des différents écosystèmes. Elles renferment une part importante des composés qui interviennent dans l'ensemble des réactions enzymatiques ou biochimiques ayant lieu dans l'organisme. On distingue ainsi deux groupes de métabolites : les métabolites primaires et les métabolites secondaires. Il existe plus de 200 000 métabolites secondaires, dont plus de 200 présente une activité hypoglycémiant. Certains nombres de groupes, tels que les tanins ; agissent sur le diabète lui-même au niveau cellulaire. En favorisant l'action de l'insuline ainsi que sur les complications du diabète par leur pouvoir antioxydant et anti enzymatique, neutralisant des

radicaux libres et limitant la réaction inflammatoire (**Marles et Farnsworth, 1995**). D'autres familles de composés sont susceptibles de traiter l'hyperglycémie. Ils s'agissent des alcaloïdes, les coumarines, les flavonoïdes, les saponosides et d'autres obtenus à partir de diverses sources végétales. Ces composés semblent avoir des effets, d'une importance particulière, dans le traitement du diabète (**Hartmann, 2007**).

II. Cancer et plantes anticancers

II.1. Le Cancer

Une pathologie multifactorielle qui implique des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux. Autre mon dit il peut se définir comme la prolifération anarchique des cellules qui ont atteint un niveau de transformation et de malignité et acquiert de nouveaux caractères spécifiques pour former une tumeur (**Bleicher-bardeletti et al., 2014**).

II.1.1. Caractéristiques d'une cellule Cancéreuse

- ❖ Prolifération illimitée, immortalisation.
- ❖ Perte des mécanismes de rétrocontrôle antiprolifératifs, croissance autonome, indépendante des signaux de prolifération.
- ❖ Perte de la capacité à induire l'apoptose.
- ❖ Néo vascularisation.
- ❖ Propriétés métastatiques et invasives.
- ❖ Métabolisme énergétique spécifique.
- ❖ Capacité d'échapper à la réponse immunitaire anti- tumorale (**Horn et al., 2005**).

II.1.2. Mécanisme de formation du cancer

Sous l'influence de différents facteurs environnementaux génotoxiques, l'ADN génomique d'une ou plusieurs cellules d'un tissu pourra être altéré (mutations ponctuelles, cassures, réarrangements, modifications épigénétiques, etc.) ; c'est la phase d'initiation. À ce stade, dans la majorité des situations, grâce aux mécanismes de réparation, les cellules vont revenir à l'état normal. Pour qu'une cellule initiée prolifère, il faut la présence d'un promoteur dont la nature peut être un agent chimique non génotoxique (par exemple, un proliférateur de peroxydase, le phénobarbital, les esters de phorbol, un facteur de croissance, ou une hormone stéroïde). La cellule initiée promue va se propager en expansion clonale (hyperplasie).

Le déclencheur de la cellule doit être obligatoirement un agent cancérigène génotoxique, mais l'expansion clonale nécessite l'exposition soutenue des cellules à un agent cancérigène non-génotoxique. L'ordre de présence des deux agents est important. L'exposition répétée de l'agent génotoxique peut s'affranchir de la présence de l'agent du promoteur non génotoxique. L'ensemble des cellules du clone va évoluer en tumeur maligne (phase de progression). A ce stade, le développement de la tumeur nécessite un apport important de métabolites et d'oxygène qui va être assuré par une néo vascularisation. Enfin, certaines

cellules de la tumeur vont changer de phénotype et exprimer certains gènes spécifiques (par exemple, les métallo protéinases permettant de digérer la matrice extracellulaire) pour envahir d'autres tissus par le processus de métastases.

Tout objet de la lutte ou de la prévention des cancers est d'agir à ces différents niveaux d'évolution du processus de la formation d'une tumeur : initiation, promotion, progression, invasion (figure 04) (Bleicher-Bardeletti *et al.*, 2014).

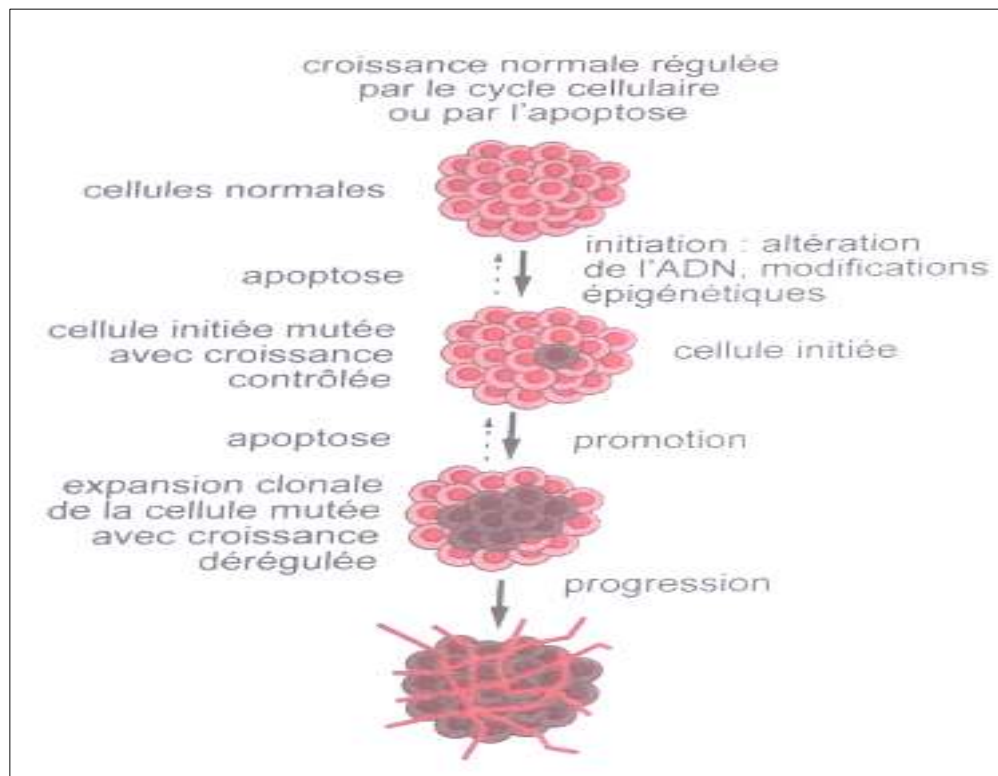


Figure 04 : Le processus de cancérogénèse (Bleicher-Bardeletti *et al.* 2014).

Tableau 02 : Les événements successifs de la carcinogénèse (Bleicher-Bardeletti *et al.*, 2014).

La cancérogenèse	Mécanismes possibles
1. Initiation tumorale	-Atteinte par un carcinogène -Activation ou dépression d'un oncogène
2. Promotion et progression	-Amplification des gènes -Perte ou mutation de gènes suppresseurs (anti-oncogènes)
3. Prolifération incontrôlée	Dérégulation des signaux de croissance (synthèse, récepteurs, transmission du signal)
Evolution de la tumeur dans l'organisme	Mécanismes possibles
4. Angiogenèse	Synthèse de facteurs angiogéniques
5. Invasion locale	-Facteurs entraînant la perte d'adhésivité -Facteurs entraînant la perte d'inhibition de contact
6. Circulation des cellules tumorales et arrêt	-Agrégation des cellules tumorales -Interactions avec les éléments du sang (fibrine, plaquettes, facteurs de la coagulation) -Interactions avec la membrane basale (laminines, collagène), enzymes lytiques
7. Formation des colonies métastatiques	-Synthèse de facteurs angiogéniques -Gènes suppresseurs de métastase mutés/délétés (ex : anti-angiogénèses).

II.1.3. TYPES DE CANCER

II.1.3.1. Sarcomes et Hémato sarcomes

Ils se développent à partir des tissus qui dérivent du mésoderme comme le tissu mésenchymateux, conjonctif, cartilagineux, osseux, adipeux, ou de tissus constituant la paroi des muscles. Ou vaisseaux sanguins, on parle donc d'hémato sarcomes. Ce type de cancer spécifique aux cellules sanguines comme ; les myélomes et les lymphomes (Aimé-Genty, 1997 ; Bleicher-Bardeletti *et al.*, 2014).

II.1.3.2. Carcinome

Ils dérivent soit des tissus épithéliaux de revêtement (épiderme, couche superficielle de certaines muqueuses des cavités de l'organisme) on parle dans ce cas de carcinomes épidermoïdes, soit des tissus épithéliaux glandulaires (partie glandulaire des seins et de la

prostate, par exemple) et on parle d'adénocarcinomes (**Aimé-Genty, 1997 ; Bleicher-Bardeletti et al., 2014**).

II.1.3.3. Cancer de seins

Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altérations génétiques et épigénétiques affectant des cellules normales. Par la suite, ces changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales (**Osborne et al., 2004**). Les oncogènes et les anti-oncogènes jouent un rôle prépondérant dans la carcinogenèse mammaire. Les mutations des oncogènes sont souvent des mutations qui rendent ces gènes hyperactifs. L'oncogène HER-2(Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), connu sous le nom d'erbB-2 (erythroblastose aviaire oncogène B 2), est surexprimé dans 20 à 30% des cancers du sein invasifs. Il code un récepteur membranaire dont l'activation peut se faire de manière autonome. Si le nombre de récepteurs présents dans la membrane cellulaire est suffisant l'activation de ce récepteur entraîne la stimulation de nombreuses voies de signalisation dont celle des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) et de la PI3K/Akt (Phosphoinositol-3Kinase/ (serine-thréonine kinase). Cela favorise la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, l'altération des contacts cellulaires, la résistance à l'apoptose et la migration cellulaire.

L'oncogène c-myc (Cellular- myelocytomatosis oncogene) est surexprimé. Il s'agit d'un facteur de transcription qui forme un dimère avec la protéine Max et induit la prolifération cellulaire (**Wazer et Band, 1999 ; Osborne et al., 2004**). Deux anti-oncogènes majeurs interviennent dans la régulation du cycle cellulaire : la protéine du rétinoblastome (PRb) et le produit du gène p53. La protéine PRb peut en fonction de son état de phosphorylation, bloquer le cycle cellulaire ou contrôler sa progression. Le blocage de cycle cellulaire est notamment maintenu par le TGF- β (Tumor Growth Factor- β), qui bloque en même temps l'expression de c-myc. Une mutation ou une perte de fonctionnalité du TGF- β ou de son récepteur provoque de manière concomitante la phosphorylation de PRb donc une avancée des cellules dans le cycle cellulaire, et l'expression de c-myc, favorisant la prolifération cellulaire. En présence de p53 mutée, l'ADN n'est plus réparé ce qui entraîne une instabilité génomique qui associée à l'accumulation de mutations peuvent entraîner une croissance cellulaire incontrôlée (**Wazer et Band, 1999**).

II.1.3.4. Cancer de prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme après le cancer du poumon, avec 1.1 million nouveaux cas diagnostiqués dans le monde (**Center et al., 2012**).

Les hormones stéroïdiennes et tout particulièrement les androgènes sont des sources potentielles des ERO. Ils sont capables d'augmenter le stress oxydant au sein de cellules cancéreuses prostatiques humaines androgéno-sensibles LNCaP (Lymph Node Carcinoma of the prostate) via une altération de l'activité mitochondriale et via une altération des défenses antioxydantes comme le glutathion. D'autres recherches ont également trouvé que les niveaux circulants de GPx sont nettement diminués dans le plasma aussi bien que dans le tissu de la prostate dans les échantillons de biopsie des patients atteints du cancer de la prostate. La perte accrue du glutathion peut réduire la protection de la mitochondrie contre les effets des ERO générés conduisant à l'augmentation de stress oxydant dans les cellules de la prostate et par conséquent aux multiples changements dans l'expression des gènes qui peuvent donner naissance au cancer (**Khandrika et al., 2009**).

L'évolution de la tumorigenèse prostatique nécessite les trois sous-familles de MAPKS (des sérine/thréonine kinases), responsables de la transmission des signaux extracellulaires évoqués par (des facteurs de croissance, des hormones, des cytokines ou différents types de stress). Connue sous le nom de p38 qui sont : ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase) et SAPK2 (stress-activated protein kinase 2) via le stress oxydant (**Rodríguez-Berriguete et al., 2012**). Les ERO peuvent induire l'activation de la voie de signalisation ERK en agissant directement sur Ras ou modulant indirectement Ras via les récepteurs de facteurs de croissance.

L'activation de la cascade de signalisation ERK est associée à la progression du cancer de la prostate et semble même être corrélée à la malignité de la pathologie (**Rodríguez-Berriguete et al., 2012 ; Guéritat, 2015**). Les voies JNK et p38 contrôlent l'expression des gènes impliqués préférentiellement dans les processus apoptotiques. Dans un état de stress oxydant, les ERO peuvent activer les voies de signalisation JNK et p38 via ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1) et MEKK (Mitogen-activated protein/ERK kinase kinase) et ces deux voies peuvent être impliquées par conséquent dans les mécanismes d'angiogenèse et d'invasion facilitant la croissance et les métastases de cancer de la prostate (**Guéritat, 2015**).

La voie PI3K est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire, et l'angiogenèse. Les ERO peuvent induire une sur-activation de Akt connue pour down-réguler les défenses antioxydantes et promouvoir la survie cellulaire, L'Akt présente également des propriétés anti-apoptotiques (**Guéritat, 2015**).

Par ailleurs, (Nuclear factor-kappa B) NF- κ B est un facteur de transcription nucléaire qui régule un large nombre de gènes impliqués dans la survie cellulaire, la différenciation, l'inflammation et la croissance. Il existe sous forme inactive dans le cytoplasme. Son activation en réponse à des stimulations extracellulaires tels que le stress oxydant ou encore les rayonnements ionisants induisent la dissociation des protéines inhibitrices I κ B (NF- κ B inhibitor), permet sa translocation dans le noyau où il pourra activer des gènes cibles (figure 05) (Guéritat, 2015). Il semble que l'activation de NF- κ B est associée au processus de tumorigénèse prostatique (Jin *et al.*, 2008).

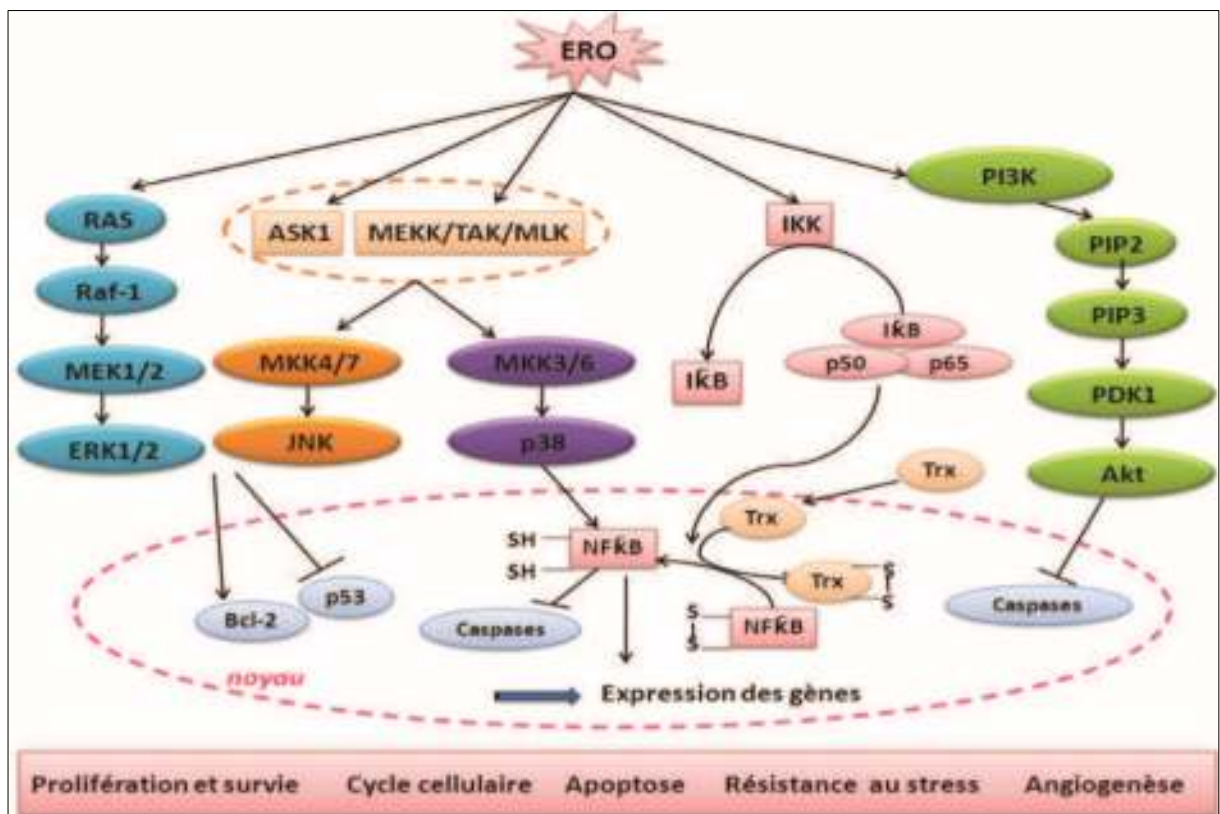


Figure 05 : Les voies de signalisation cellulaire activées par les ERO et la modulation des facteurs de transcription impliqués dans la carcinogénèse prostatique (Guéritat, 2015).

II.1.3.5. Cancer de pommons

Les principales voies de signalisation cellulaire impliquées dans l'oncogénèse pulmonaire, les récepteurs à tyrosine kinase en particulier EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), HER2(et ALK (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase), initient des voies d'oncogénèse majeures (Mansuet, 2014).

Le récepteur EGFR est constitué d'un domaine N-terminal extracellulaire permettant la fixation du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine C-terminal à activité tyrosine kinase. Ce récepteur à activité tyrosine kinase appartient à la famille des récepteurs

HER, qui est constituée de 4 membres : HER1, EGFR, HER2, HER3, et HER4, erbB-2 ne possède pas de ligand et erbB-3 ne possède pas d'activité kinase, c'est pour cela que ces deux récepteurs sont dénommés respectivement récepteur sourd et récepteur muet (**Roskoskir, 2014**). En absence de ligand, le récepteur est sous forme monomérique, inactif. Lors de la fixation d'un ligand, par exemple : EGF (Epidermal Growth Factor) ou TGF α (Transforming Growth Factor), les récepteurs se dimèrent et deviennent actifs. Il peut s'agir d'une homodimérisation (deux monomères identiques) ou d'une hétérodimérisation (deux monomères différents) (**Schlessinger, 2002**). L'activation du récepteur grâce à la dimérisation permet une autophosphorylation des résidus tyrosines du domaine intracellulaire ce qui permet ensuite le recrutement de protéines adaptatrices possédant des domaines SH2 (Src homology domain 2) et PTB (phosphotyrosine binding) reconnaissant les phosphoprotéines du récepteur activé (**Morandell et al., 2008**). Ceci va permettre la transduction du signal de la surface cellulaire au noyau en entraînant l'activation de plusieurs voies de signalisation : RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT et PLC (phospholipase C). Le choix de la voie de signalisation dépend de la nature de la dimérisation. En effet, différentes combinaisons de récepteurs peuvent aboutir à des réponses biologiques variables (**Cai et al., 2007**). Par exemple, l'homodimère (EGFR/EGFR) active préférentiellement la voie des (RAS/RAF/MAP), alors que l'hétérodimère (EGFR/HER2) active les voies PLC et PI3K/Akt induisant une prolifération cellulaire plus importante. La voie des (RAS/RAF/MEK) joue un rôle clé dans le cycle cellulaire, la migration et la survie cellulaire (**Gazdar et Brambilla, 2011**). L'activation de la voie des (PI3K/Akt) favorise l'angiogenèse, stimule la prolifération cellulaire et réprime l'apoptose (**Engelman, 2009**).

II.2. TRAITEMENT DU CANCER

L'objectif du traitement du cancer est l'élimination de la tumeur cancéreuse ainsi que la prévention de l'apparition d'autres tumeurs localisées ou métastatiques. On distingue deux méthodes de traitements du cancer : Les méthodes classiques et les méthodes alternatives.

II.2.1. Méthodes classiques

II.2.1.1. Chirurgie

La chirurgie consiste en l'ablation de la tumeur, soit partiellement, soit totalement. Son but est de traiter une tumeur débutante (soulager les symptômes et de réduire les risques de propagation du cancer chez le patient), et découverte à un stade précoce (**Auckland, 2008 ; Lefferts et al., 2008 ; Maillard et al., 2017**).

II.2.1.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à l'administration de substances chimiques, cytotoxiques pour les cellules (cancéreuses) qui détruisent leur ADN ou empêchent leur croissance. En bloquant leur division, dans le but d'arrêter ou de ralentir l'évolution de la multiplication des cellules tumorales, ainsi que pour limiter ou prévenir la formation des métastases. Selon le niveau respectif auquel ils interviennent, ils sont classés en : les anti métabolites, les alkylants, les antibiotiques anticancéreux et les antimitotiques (**Chabner et Roberts, 2005**).

II.2.1.3. Immunothérapie

L'immunothérapie anti tumorale est une méthode qui vise à renforcer les défenses naturelles, spécifiques ou non spécifiques, de l'individu contre la tumeur. On distingue trois formes d'immunothérapies (**Paul et Etienne, 2002**).

II.2.1.3.A. L'immunothérapie spécifique et non spécifique

L'immunothérapie spécifique consiste à injecter un ou plusieurs antigènes tumoraux (antigène de télomérase, antigène de différenciation mélanocytaire), afin de stimuler une réponse immunitaire spécifique via les lymphocytes T. Par contre non spécifique consiste à induire une réponse immunitaire anti tumorale indépendante d'un antigène spécifique (**Paul et Etienne, 2002**).

II.2.1.3.B. L'immunothérapie cellulaire adoptive

Elle implique le transfert de cellules immunocompétentes à des patients atteints de cancer. Les cellules T, les macrophages, les cellules NK ont été utilisées dans ce type d'approche (**Paul et Etienne, 2002**).

II.2.1.4. Radiothérapie

Irradiation du tissu tumoral, plus sensible aux rayonnements que le tissu sain environnant. Les rayons endommagent l'ADN et perturbent le métabolisme des cellules cancéreuses, les tuant ou les empêchant ainsi de se réparer ou de se multiplier. La radiothérapie néoadjuvante vise à réduire le volume de la tumeur avant une opération, et la radiothérapie adjuvante à optimiser le résultat d'une opération préalable et à détruire les tumeurs microscopiques (**Paul et Etienne, 2002**).

II.2.1.5. Hormonothérapie

Elle agit sur la production des hormones responsables de la prolifération des cellules tumorales, soit par prise de médicaments pour la supprimer temporairement, soit par ablation de l'organe sécréteur de l'hormone impliquée. De même, l'action directe ou indirecte sur l'hormone stimulante peut être effective suite à l'utilisation soit des antihormones, soit des inhibiteurs de leurs synthèse (**Bershtein et al., 2015**).

II.2.2. Traitements alternatifs

II.2.2.1. L'enzymothérapie

C'est une thérapie à base de combinaison d'enzymes protéolytiques jouant un rôle majeur dans le traitement biologique du cancer.

II.2.2.2. La thérapie génique

Cette technique consiste à introduire dans une cellule, dite cible, d'un matériel génétique constitué d'un gène sous la dépendance d'un promoteur. Le gène est introduit soit directement sous forme d'ADN nu, soit grâce à un vecteur, dans le génome de la cellule cible. L'expression de ce gène modifiera les propriétés fonctionnelles de la cellule (**Ardailou, 2002**).

II.2.3. Traitements complémentaires

L'objectif de ces traitements est d'éviter les effets secondaires et l'immunosuppression des thérapies classiques. Parmi les traitements complémentaires on peut citer (**Simon et al., 2007**).

II.2.3.1. La thérapie ortho moléculaire

Elle consiste à optimiser l'environnement cellulaire avec un bon régime alimentaire équilibré de molécules naturelles, en particulier, les antioxydants naturels comme les vitamines, les minéraux et les huiles (**Lesser, 1987**).

II.2.3.2. Thermothérapie

Elle consiste à envoyer de la chaleur grâce à des ondes électromagnétiques jusqu'à la tumeur. Ces dernières étant mal vascularisées, elles sont incapables d'évacuer la chaleur ce qui induit leur mort (**Basile et al., 2008**). Souvent, l'application de la chaleur aboutit aussi à l'activation de l'ensemble du système immunitaire et à la lutte contre toutes les infections dissimulées (**Manjili et al., 2002**).

II.2.3.3. L'Ozonothérapie

Elle consiste à utiliser l'ozone pour traiter les différentes affections et symptômes. L'ozone est connu pour stimuler la production d'antioxydants et prévient donc les agressions cytotoxiques des radicaux libres sur les protéines, les lipides et l'ADN), ce qui ralentit le développement et la progression des tumeurs (**Menabde et al., 2006**).

II.2.4. La Phytothérapie

Les produits naturels constituent une source précieuse pour les médicaments, qu'ils soient utilisés comme ressource naturelle ou après des modifications chimiques (**Roleira et al., 2018**). Récemment, une attention considérable a été concentrée sur l'identification de substances chimio-préventives naturelles capables d'inhiber, retarder ou d'inverser la carcinogenèse en plusieurs étapes. Il a été rapporté que de nombreuses substances

phénoliques, en particulier celles présentes dans les plantes diététiques et médicinales, possédaient des activités anticancérogènes (Lassed *et al.*, 2017 ; Bekhouche *et al.*, 2018).

II.2.4.A. Les plantes anticancéreuses

II.2.4. A.1. *Annona muricata L* : القرا فيولا

❖ Description botanique et Métabolites secondaires

Est un arbre mesurant environ 5 à 10 m de haut et 15 à 83 cm de diamètre avec des branches basses à tendance à fleurir et à fructifier la majeure partie de l'année ; Le fruit est une baie ovoïde collective comestible, de couleur vert foncé, son poids varie entre (0,4 - 1,0 kg). Chaque fruit peut contenir (55-170) graines noires quand elles sont fraîches et deviennent brun clair lorsqu'elles sont sèches. Les métabolites secondaires prédominants sont les acétogénines suivis des alcaloïdes, des phénols et d'autres composés (Gavamukulya *et al.*, 2017).

Régne : Plantae

Famille : Annonacées.

Genre : *Annona*.

Espèce : *Annona muricata L*

(Moghadamtousi *et al.*, 2015).

Cité par : (Rady *et al.*, 2018).

❖ Mode d'action

La plante possède une action anti tumorale, à la fois *in vitro* sur des lignes de cellules cancéreuses, et *in vivo*, sur des souris à qui l'on a greffé des tumeurs. Cette propriété concerne plusieurs types de cancers : du poumon, du sein, du pancréas, du foie ou encore de la prostate. Des mécanismes d'action de l'effet cytotoxique, y compris la rupture de la membrane mitochondriale pour arrêter les cellules dans la phase G0/G1, une induction de l'apoptose, une inhibition de plusieurs voies de signalisation régulant le métabolisme, ainsi qu'une nécrose des cellules cancéreuses. Elle possède aussi une activité antioxydante par un effet protecteur contre l'oxygène et les radicaux impliqués dans le développement de nombreuses maladies telles que le cancer (Gavamukulya *et al.*, 2017).

II.2.4. A.2. *Aristolochia longa L* : برستم

❖ Description botanique et Distribution géographique

Aristolochie est une plante vivace (haut : 20-50 cm), aux tiges grêles, étalées, souvent rameuses, feuilles ovales triangulaires, fleurs solitaires, vert brunâtre, capsules ovales ou pyriformes, pendantes (Benarba *et al.*, 2015). Leurs métabolites secondaires qui peuvent être des minéraux, glycosides,

Régne : Plantae

Famille : Aristolochiacées.

Genre : *Aristolochia*.

Espèce : *Aristolochia longa L*.

(Sithranga et Kathiresan, 2010).

Cité par : (Benarba *et al.*, 2012).

des résines, huiles essentielles ou des alcaloïdes, acide aristolochique. Plante se trouve en

Europe méridional, assez rarement en Espagne et très rarement dans les autres pays. On la trouve également en Afrique du nord (**Cherif et al., 2009**).

❖ Mode d'action, Effet thérapeutique et Toxicité

La capacité de l'extrait aqueux d'Aristolochie à induire des effets cytotoxiques dans les lignées cellulaires MDA-MB-231 /HBL-100 (human breast cancer cell line) du cancer du sein triple négatif. Car cet extrait avait un effet inhibiteur sur la croissance de ces cellules, ajouté à cela, il induit une mort cellulaire des lymphomes de Burkitt de manière dose dépendante (une perte du potentiel de la membrane mitochondriale et une activation des caspases (signal de mort cellulaire) (**Benarba et al., 2015**). Cette activité cytotoxique peut être attribuée aux flavonoïdes et aux composés phénoliques dont les bio activités sont responsables de leurs propriétés chimio préventives (effet antioxydant, anti cancérigène, anti mutagène, et anti inflammatoire) et contribuent également à l'induction de l'apoptose en arrêtant le cycle cellulaire, régulant le métabolisme cancérigène et l'expression de l'ontogénèse avec inhibition de la liaison de l'ADN, de l'adhésion cellulaire, de la migration, de la prolifération ou de la différenciation, et blocage des voies de signalisation.

Les flavonoïdes sont aussi fortement cytotoxiques et apoptogènes contre les lignées cellulaires cancéreuses du sein et ils interagissent avec divers systèmes enzymatiques par inhibition des enzymes cyclooxygénase et lipoxygénase. L'acide aristolochique provoque une insuffisance rénale aigue et des lésions tubulaires chez les animaux de laboratoire, et chez les humains, engendrant ainsi un cancer des voies urinaires (**Nortier et al., 2015**).

II.2.4. A.3. *Atriplex halimus* L: القطف

❖ Description botanique et Distribution géographique

Arbuste aux rameaux ligneux, très rameux, et à feuilles alternes à très court pétiole, ovale. La couleur générale du feuillage est glauque-argenté du fait de la présence de poiles écailleux. Les fleurs très petites cachées entre les bractées, en long glomérule. Les graines sont petites et rougeâtres (**Benhammou et al., 2009**). Arroche halime est une espèce cosmopolite, très commune dans le Sahara septentrional et dite « euhalophyte », capable de supporter des niveaux très élevés de salinité du sol. (**Jean, 2009**).

Régne : Plantae

Famille : Amaranthacées.

Genre : *Atriplex*.

Espèce : *Atriplex halimus*.

(**Dupont et Guignard, 2007**).

❖ Métabolites secondaires, Effet thérapeutique et Toxicité

Les parties utilisées sont les feuilles qui se caractérisent par la présence de saponine et de flavonoïdes. Cette plante a une activité antidiabétique, anticancéreuse, antioxydante ; les

flavonoïdes des feuilles représentés par les fractions acétate éthylique et butanolique possèdent une forte capacité de donner l'hydrogène pour réduire le fer et une activité plus élevée à piéger le radical (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl). Aucune toxicité n'a été signalée. (Benhammou *et al.*, 2009).

II.2.4. A.4. *Berberis vulgaris* L : عود اغريس

❖ Description botanique, Distribution géographique et Métabolites secondaires

L'Épine-vinette est un arbuste épineux de 2 à 3 mètres de hauteur, avec des racines ligneuses ; feuilles alternées et épineuses. Les fruits sont des baies rouges oblongues (Drofler et Roselt, 1989). Les parties utilisées sont l'écorce, feuilles et fruits. Leurs métabolites secondaires sont les alcaloïdes (berbérine, oxycanthine, bermanine) et Saponines (Ybert, 2001).

Régne : Plantae

Famille : Berbéridacées.

Genre : *Berberis*.

Espèce : *Berberis vulgaris* (Arayne *et al.*, 2007).

Cité par : (Tabeshpour *et al.*, 2017).

Elle est généralement répartie sur la plus grande partie de l'Europe, l'Afrique du Nord et l'Asie tempérée (Chevallier, 2001 ; Arayne *et al.*, 2007). En Algérie, épine-vinette se trouve sur les hautes montagnes à Djurdjura-Babors, Atlas de Blida, Aurès, montagnes du Hodna et Atlas saharien (Quezel et Santa, 1962).

❖ Effet thérapeutique, Toxicité et Mode d'action

L'épine-vinette possède plusieurs activités : Anti-inflammatoire, antipyrétique (Arayne *et al.*, 2007). Hypotensives, antidiabétiques, diurétiques, antimicrobiennes, antitumorales, et antioxydantes (Meliani *et al.*, 2011 ; Tulunay *et al.*, 2015). Il peut engendrer à des doses élevées, des troubles gastro-intestinales, des vertiges, des convulsions et des néphrites hémorragiques (Benkhniguel *et al.*, 2014).

Elle possède une cytotoxicité contre les cellules HeLa (carcinome de l'utérus), SVK03 (carcinome de l'ovaire), Hep-2 (carcinome du larynx), les tumeurs cérébrales malignes de rat et deux types de lignées cellulaires de cancer de l'œsophage (YES-3 et YES-4). En plus elle a une protection contre les agents cancérogènes. La capacité de ses composés à agir comme topoisomérase I et II, a été proposé comme un autre mécanisme de l'activité anti tumorale. L'effet cytotoxique de la berbérine dans les cellules cancéreuses peut être due en partie à son blocage direct des canaux potassiques, dépendant de la tension et des canaux calciques (Arayne *et al.*, 2007). Berberine a également montré des effets antitumoraux et inhibiteurs sur l'hépatome (Tan *et al.*, 2006), le cancer du côlon (Wu *et al.*, 2012), le cancer du sein (Kim *et al.*, 2008) et le cancer de la prostate, par blocage du cycle cellulaire, l'inhibition de la synthèse d'ADN, l'activation des caspases et l'induction de l'apoptose (Meeran *et al.*, 2008).

II.2.4. A.5. *Crocus sativus L* : الزعفران**❖ Description botanique et métabolites secondaires**

C'est une plante inconnue à l'état sauvage qui a eu besoin de la main de l'homme pour subsister. Triploïde et stérile, il se reproduit par multiplication végétative grâce à son corne, organe de réserve ressemblant à un bulbe (Arvy et Gallouin, 2003). Leurs Métabolites secondaires sont la crocine, la crocétine, le safranal (Bhandari, 2015).

Régne : Plantae.

Famille : Iridaceae.

Genre : *Crocus*.Espèce : *Crocus sativus L* (Srivastava *et al.*, 2010).

Cité par : (Zargari, 1990).

❖ Effet thérapeutique et Toxicité

Le safran a été utilisé pour calmer les maux d'estomac, antispasmodique, aide à la digestion, soulagement des douleurs de la colique rénale, antidépresseur et la prévention et traitement du cancer (Evans, 2009). Il faudra en absorber une grande quantité (20g/kg de poids) pour voir ses effets s'inverser et ainsi devenir toxique (Casamayou, 2011).

❖ Effet thérapeutique et Toxicité Le safran a été utilisé pour calmer les maux d'estomac, antispasmodique, aide à la digestion, soulagement des douleurs de la colique rénale, antidépresseur et la prévention et traitement du cancer (Evans, 2009). Il faudra en absorber une grande quantité (20g/kg de poids) pour voir ses effets s'inverser et ainsi devenir toxique (Casamayou, 2011).

II.2.4. A.6. *Curcuma longa L* : الكركم**❖ Description botanique et Métabolites secondaires**

Plantes herbacée ou arbuste tropical rhizomateux, vivace par un rhizome donnant naissance à une tige portant à la base des gaines foliaires. Grandes feuilles pétiolées, acuminées et oblongues. Fleurs zygomorphes apparaissent au niveau du sol et possèdent 3 sépales et 3 pétales (Wichtl et Anton, 2003). Le rhizome de curcuma est riche en amidon et polysaccharides. Les curcuminoïdes ; pigments jaunes essentiellement constitués de curcumine, de monodesméthoxycurcumine et de bisdesméthoxycurcumine. L'huile essentielle de curcuma est constituée de sesquiterpènes, zingibérène, β - et δ - curcumènes, turmétone, curlone et germacrone (Bruneton, 2009).

Régne : Plantae

Famille : Zingibéracées.

Genre : *Curcuma*.Espèce : *Curcuma longa* (Bhutya, 2011).Cité par : (Salehi *et al.*, 2019).**❖ Mode d'action et Effet thérapeutique**

La curcumine exerce un effet anti cancérogène en inhibant d'une part le VEGF et l'angiogenèse et d'autre part en induisant le phénomène d'apoptose sur diverses lignées de

cellules tumorales (Wichtl et Anton, 2003 ; Loap, 2008). Ces dernières années, des espoirs ont été placés dans cette plante comme ayant des propriétés anticancéreuses du fait de ses activités anti inflammatoires et anti oxydantes (Yue *et al.*, 2010 ; Anchala *et al.*,2019).

II.2.4. A.7. *Ephedra alata alenda* L : العنقدة

❖ Description botanique et Métabolites secondaires

Cette plante est vert clair arbuste dur et petit, dioïque, densément ramifié, mesurant environ 50 à 100 cm de hauteur, les rameaux sont sans feuilles et les feuilles réduites à de petites écailles, cônes de forme sessile, regroupés à l'aisselle ou au sommet des branches. Cette plante pousse sauvagement sur le sol graveleux rocheux, sablonneux et argileux dans des environnements arides souvent près de dunes de sable mouvantes (Abd-elkader *et al.*, 2003). Elle contient des glucosides de flavonol, des herbacétines 7-O- (6 "-quinynglucoside), des herbacétines 8-méthyléther 3-O-glucoside-7-0-rutinoside, du vicénine II, du kaempférol 3-rhamnoside, de la lucénine III, de la 7-glucoside et de la quercénine 3-rhamnoside (Hegazi et El-lamey, 2011).

Régne : Plantae.

Famille : Ephedraceae.

Genre : *Ephedra*.

Espèce : *Ephedra alata alenda* (Al qarawi, 2012).

Cité par : (Abourashed et *al.*, 2003).

❖ Effet thérapeutique et Toxicité

Traiter les reins, les bronches, le système circulaire, les troubles du système digestif et de soulager les crises d'asthme, ainsi que pour le traitement de Cancer. Les tiges des plantes sont également mâchées pour le traitement des infections bactériennes et fongiques (Al-qarawi *et al.*, 2012). Il peut en résulter une tachycardie, une hypertension, une hypersudation, une bronchodilatation, une agitation et une mydriase. L'utilisation de l'*Ephedra* est également connue pour être associée avec des manifestations gastro-intestinales et psychiatriques (Peters *et al.*, 2005).

II.2.4. A.8. *Myrtus communis* L : الريحان

❖ Description botanique et Métabolites secondaires

La myrtille est un arbuste à feuilles persistantes qui atteint une hauteur d'environ 1-5 m, Les feuilles opposées sont ovales-lancéolées, de 2 à 5 cm de long, coriaces, glabres, ponctuées-glandulaires et entières (Aronne et Demicco, 2004). Leurs métabolites secondaires sont les polyphénols (le resvératrol,) et les flavonoïdes, les huiles essentielles.

Régne : Plantae

Famille : *Myrtacées*.

Genre : *Myrtus*.

Espèce : *Myrtus communis* L. (Migliore *et al.*,2012).

Cité par : (Thornhill et *al.*,2015).

❖ Effets thérapeutiques et Toxicité

La plante possède plusieurs effets ; Antioxydant et anti-inflammatoire, agent chimio-préventif potentiel du cancer (Tretiakova *et al.*, 2008 ; Asgarpanah *et al.*, 2015). L'huile de la myrtille peut provoquer la céphalée et abattement

II.2.4. A.9. *Nigella sativa* L : حبة البركة

❖ Description botanique

C'est une plante herbacée, annuelle, à tige dressée qui peut atteindre 60 cm de hauteur ; Les feuilles basales et caulinaires sont divisées en petites lanières, courtes ; Les fleurs sont délicates et souvent de couleur bleu pâle et blanc, avec cinq à dix pétales. Le fruit est une grande capsule gonflée, composée de follicules réunis, sur toute leur longueur, contenant de nombreuses graines noires. Leurs métabolites secondaires sont ; L'acide linoléique, alcaloïdes (nigelline...), huiles essentielles (thymoquinone, limonène...).

Règne : Plantae

Famille : Ranunculacées.

Genre : *Nigella*.

Espèce : *Nigella sativa*. (Khare, 2004). Cité par : (Aftab *et al.*, 2013).

❖ Mode d'action

La plante possède des effets anticancéreux grâce aux certains de ses composés actifs, tels que la thymoquinone et l'alpha-hédérine (Randhawa et Alghamdi, 2011). Elle s'est révélée efficace *in vitro* dans l'inactivation des cellules cancéreuses du sein MCF-7, dévoilant des opportunités pour des résultats prometteurs dans le domaine de la prévention et le traitement du cancer (Farah et Begum, 2003).

II.2.4. A.10. *Olea europaea* L : الزيتون

❖ Effet thérapeutique et Mécanisme d'action

Les composés phénoliques et des feuilles et de l'huile d'Olivier augmentent les défenses antioxydantes des hépatocytes humains en situation de stress oxydant (Benavente-garcia *et al.*, 2000). L'olive a une activité antitumorale. L'huile d'olive joue un rôle déterminant dans la baisse du risque de plusieurs types de cancers. Les mécanismes exacts de cette protection sont encore mal connus.

Cependant, il existe une première hypothèse qui se rapporte à la capacité de son acide gras principal mono-insaturé, l'acide oléique, de réguler directement l'expression de certains oncogènes, ainsi, des cultures de cellules du sein, en présence de concentration physiologique d'acide oléique, ont révélé une inhibition de la surexpression de l'HER2 (un oncogène clé connue pour sa participation dans environ 20 % des carcinomes du sein). L'hydroxytyrosol et l'oleuropéine s'opposent à la prolifération des cellules du cancer du sein en culture, en bloquant certains signaux oestrogéniques et en inhibant la croissance tumorale à différents

niveaux apoptose, arrêt de phases du cycle cellulaire et différenciation (**Gigon et Lejeune, 2010**).

II.2.4. A.11. *Zingiber officinale* : الزنجبيل

❖ Description botanique et Métabolites secondaires

Le gingembre est une plante vivace à fleurs vert-violet dans les épis terminaux et ressemblent à des orchidées. Il a une odeur distinctive et un goût aromatique, piquant et agréable (**Maurice et Iwu, 2014**). Les composés phénoliques sont 4, 6, 8 et 10-gingérols, paradol et shogaol (**Krell et Stebbing, 2012**).

Régne : Plantae.

Famille : Zingiberaceae.

Genre : *Zingiber*.

Espèce : *Zingiber officinale*

(**Pakrashi, 2003**).

Cité par : (**Mohaddese, 2019**).

❖ Effet thérapeutique et Mode d'action :

Zingiber officinale, possède une activité antioxydant (**Shanmugam et al., 2010**). Souvent utilisé comme agent antibactérien pour les infections, il est également utilisé pour les nausées diarrhée, perte d'appétit et inflammation. Le gingembre a montré une efficacité significative chez les souris quand ils ont été nourris avec du gingembre avant et après des cellules tumorales ont été injectées. Et également lorsque du gingembre a été nourri après des tumeurs avait atteint une taille particulière. Gingerol, a démontré une activité anti-angiogénique in vitro et in vivo, suggérant qu'il pourrait aussi jouer un rôle dans la prévention des métastases (**Kuruppu et al., 2019**).

II.2.4.B. Les différentes molécules d'origine végétale à activité anticancéreuse

Les effets anticancéreux des polyphénols ont été observés dans plusieurs organes incluant la peau, l'estomac, le duodénum, le côlon, le foie, la glande mammaire, la prostate et les poumons. Les flavonoïdes, le resvératrol, les tanins, l'acide gallique et l'anthocyanine, ont été testés. Tous ces composés ont montré des effets anticancéreux et protecteurs bien que leurs mécanismes d'action se soient avérés différents. En effet les composés phénoliques peuvent inhiber l'expression de la protéine p53 mutante induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire, bloquer les voies de signalisation cellulaire et inhiber les protéines de choc thermique (les chaperons) (**Li et al., 2007 ; Kumar et al., 2008**).

II.2.4. B.1. Des exemples sur les molécules d'origine végétale à activité anticancéreuses

II.2.4. B.1.1. Mécanisme d'action de la curcumine

II.2.4. B.1.1.1. Mécanismes d'action de la curcumine aux niveaux de différentes phases du cycle cellulaires

Le cycle cellulaire est divisé en quatre phases distinctes (G1, S, G2 et M). La progression d'une cellule dans le cycle cellulaire est favorisée par les CDK, qui sont régulés positivement et négativement par les cyclines et les CKis Respectivement. Comme indiqué, les isoformes de la cycline D interagissent avec CDK4 et CDK6 pour conduire la progression d'une cellule à travers G1. Les complexes Cycline D / CDK4, 6 phosphorylent la PRb, qui libère l'E2F pour transcrire les gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. L'association de cycline E avec CDK2 est active à la transition G1-S et dirige l'entrée en phase S. Les INK4 se lie et inhibent les kinases associées à la cycline D (CDK4 et CDK6). Le groupe protéique inhibiteur de kinase de CKi, p21Cip1/Waf-1, p27Kip1 et p57Kip2, réguler négativement les complexes cyclines D/CDK4, 6 et cycline E/CDK2. La progression de la phase S est dirigée par la cycline/CDK2 complexe et le complexe de la cycline A avec Cdk1 est important dans G2. La CDK1/cycline B est nécessaire pour l'entrée en mitose. La curcumine module les complexes CKis, CDK-cycline et Rb-E2F pour rendre G1-stop et modifie la formation du complexe CDK/cycline B pour bloquer la transition (G2/M) (figure 06) (Sa et Das, 2008).

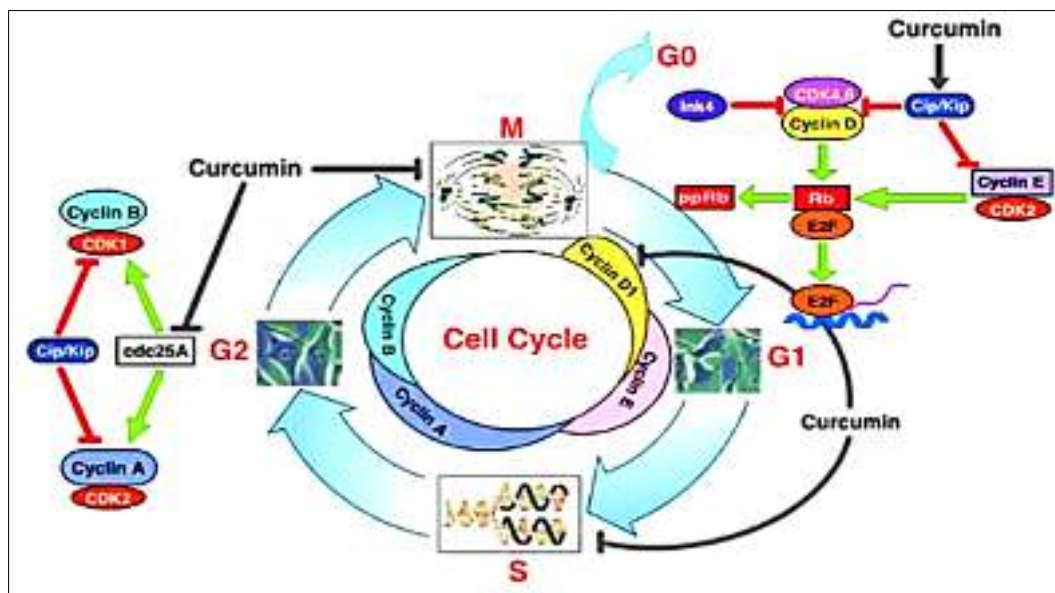


Figure 06 : L'effet de la curcumine sur le cycle cellulaire (Sa et Das, 2008).

II.2.4. B.1.1.2. Aux niveaux des agents motivateurs et régulateurs du cycle cellulaires

II.2.4. B.1.1.2.1. La curcumine manipule la voie des cyclines

La curcumine paraît épargner les cellules normales en les arrêtant en phase G0 du cycle cellulaire par l'inhibition de la cycline D1 et de ses protéines kinases ou par l'activation des protéines inhibitrices ou la phosphorylation de PRb dans des cellules cancéreuses où l'expression de la cycline D1 n'est pas dérégulée et les arrête en phase G0/G1. Elle inhibe la prolifération des cellules néoplasiques en diminuant l'activité de la CDK1 kinase et en arrêtant les cellules au point de contrôle G2/M. La surexpression de la cycline D1 rend les cellules sensibles à la toxicité de la curcumine. Ces résultats expliquent bien pourquoi il n'y a pas d'arrêt du cycle dans les cellules cancéreuses, malgré une activation de p53 et une augmentation du niveau de Cip1 (Cdk-interacting protein 1). En fait, le niveau de cycline D1 est très élevé dans ces cellules et reste inchangé pendant le traitement par la curcumine. Donc, la quantité de Cip1, augmentée grâce à la curcumine, n'est pas suffisante pour dépasser la cycline D1 et pour stopper la progression du cycle cellulaire. D'autre part, dans les cellules non malignes, le taux de Cip1 augmente avec l'inhibition de la cycline D1, faisant passer le rapport Cip1/cyclineD1 à une valeur supérieure à 1, et c'est une cause de l'arrêt du cycle cellulaire sans apoptose. Ceci explique les différents effets de la curcumine sur les cellules normales et malignes (Sa et Das, 2008).

II.2.4. B.1.1.2.2. La curcumine régule p53

La curcumine peut induire la mort des cellules cancéreuses par la voie p53, cette protéine étant un régulateur clé du cycle cellulaire puisqu'elle peut activer les inhibiteurs du cycle cellulaire comme Cip1, et, s'il arrive un dommage sur l'ADN durant la prolifération et si ce dommage est irréparable, elle induit l'apoptose en induisant l'expression de protéines pro-apoptotiques comme BAX (Sa et Das, 2008).

II.2.4. B.1.1.2.3. La curcumine et la voie p53-indépendante

La curcumine peut induire l'apoptose des façons suivantes :

- En activant les caspases 3 et 8.
- En bloquant la voie NF- κ B.
- En supprimant l'inhibiteur de l'apoptose XIAP.
- En inhibant la PKC, l'EGFR tyrosine kinase, l'I κ B kinase.
- En inhibant les oncogènes c-jun, c-fos, c-myc, NYK, MAPKs, ELK, PI3K, AKT, CDKs et iNOS.
- En induisant l'apoptose dépendante de JNK : la curcumine induit la phosphorylation de cjun

par JNK et stimule l'activité transcriptionnelle d'AP-1.

- Par la voie ubiquitine-protéasome 113 (Sa et Das, 2008).

II.2.4. B.1.2. Le mécanisme d'action de resvératrol

II.2.4. B.1.2.1. Blocage de cycle cellulaire au niveau S/G2M par le resvératrol

Le resvératrol pourrait avoir des effets protecteurs contre la cancérogénèse en agissant sur tous ces étapes : sur l'initiation en tant qu'un anti-oxydant ; sur la promotion comme agent bloquant de la phase S/G2M ; et sur la progression en inhibant l'angiogénèse (figure07) (Bleicher-Bardeletti *et al.*, 2014).

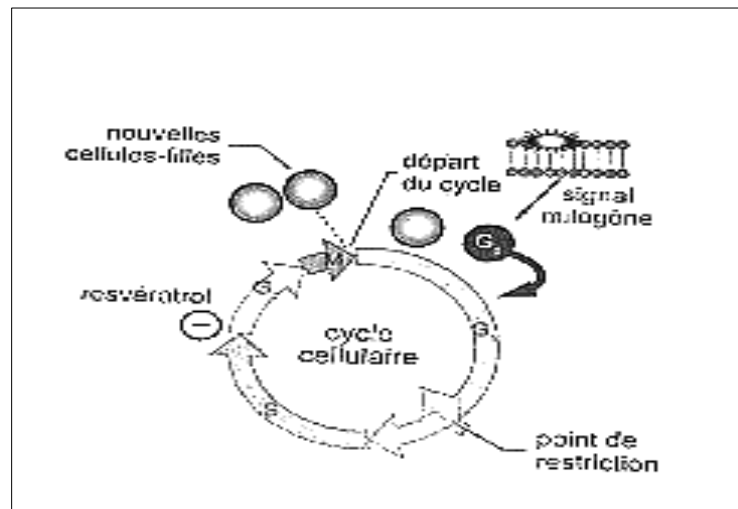


Figure 07 : Blocage du cycle cellulaire au niveau S/G2M par le resvératrol (Bleicher-Bardeletti *et al.*, 2014).

II.2.4. B.1.2.2. Cible de resvératrol dans l'induction de l'apoptose des cellules tumorales colorectale

Le resvératrol recrute les récepteurs de mort CD95 protéines pro-apoptotiques. Il active la formation du DISK autour de Fas, il active les Bcl-2. Il permet la libération du cytochrome C de la mitochondrie, active la protéine SMAC et bloque la protéine IAP (inhibitory apoptotic protein) (figure08).

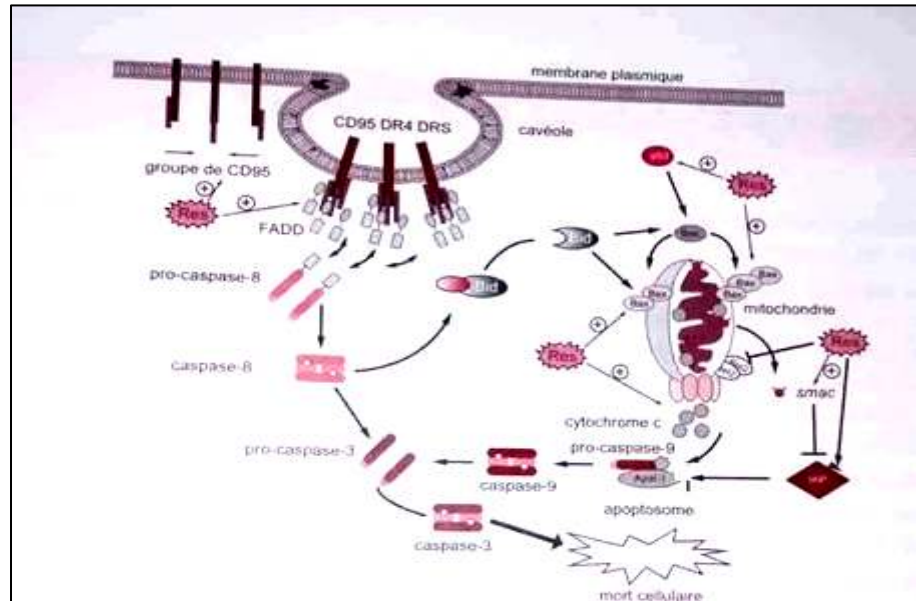


Figure 08 : Cibles du resvératrol dans l'induction de l'apoptose des cellules tumorales colorectales (Bleicher-Bardeletti *et al.*, 2014).

SECTION2 :
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE,
STATISTIQUE ET ETUDE
EXPERIMENTAL (in vitro)

I. Etude Epidémiologique et statistique : inventaires des plantes médicinales anti diabétiques et anticancéreuses utilisées dans la wilaya de Constantine.

I.1. MATERIELS ET METHODES

I.1.1. Recrutement des individus

I.1.1.A. Les cas

Une étude épidémiologique cas-témoins sur un échantillon représentatif d'une population de la wilaya de Constantine, est réalisée durant une période de trois mois s'étale entre (Mars et Mai 2019). Tous les nouveaux et les anciens malades diagnostiqués avec différent type de cancer et de diabète et suivis dans les services de l'hôpital ou les cliniques à Constantine sont invités à participer dans l'étude. A la fin de la période d'étude, la cohorte étudiée est constituée de 69 patients avec une moyenne d'âge de (56.83 ± 1.749) ans pour les cancéreux. Aussi bien, pour les patients diabétiques, elle est constituée de 116 patients avec une moyenne d'âge de $(58,98 \pm 1.394)$ ans.

I.1.1.B. Les témoins

Les témoins sont sélectionnés suivant plusieurs critères :

- Ce sont des personnes saines (ne présentent ni le cancer ni le diabète, ni des maladies ou des désordres associés).
- Des personnes résident dans la même zone géographique des patients, avec un âge dans le même intervalle d'âge chez les malades.

Notre groupe témoin est constitué à la fin de 198 avec une moyenne d'âge de (56.35 ± 0.9699) ans, allant de 50 à 59 ans.

I.1.2. Collecte de données

La collecte des données a été réalisée au moyen des questionnaires de la fréquence des aliments (FFQ : Food frequency questionnaire). Ces questionnaires sont bien étudiés et structurés avec le but de l'étude et sont destinés aux patients diabétiques et cancéreux. Ils ont été préparés après la réalisation d'une vaste recherche bibliographique et la détermination des principaux facteurs de risques et de prévention probables de diabète et de cancer cités par différentes études sur différentes populations.

La première section du questionnaire renferme : des informations personnelles (date et lieu de naissance, adresse, poids, taille, travail ou anciens travail et niveau d'éducation). Des informations médicales concernant le diabète ou/et le cancer (âge de diagnostic de la maladie, stade de la maladie, traitement médicamenteux, ...).

Le questionnaire pose ensuite des questions sur les habitudes alimentaires les antécédents familiaux de cancer ou/et diabète et les habitudes toxiques (alcool et tabac). La partie du questionnaire concernant les habitudes alimentaires comporte des questions sur la fréquence de consommation de différents produits alimentaires au cours des dernières années. La consommation de plantes médicinales, en utilisant les questions « Quelle plante et combien de tasse par jour ? ».

Un troisième questionnaire est destiné aux herboristes qui se trouvent au niveau de la wilaya de Constantine. Ce questionnaire a pour but d'avoir la liste des différentes plantes médicinales les plus demandées et utilisées dans le traitement de ces deux maladies.

I.1.3. Analyse statistique

Le traitement et l'analyse des données collectées en utilisant des questionnaires ont été effectués par le logiciel *Graph Pad Prism version 7*. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm écart type pour les variables continues et des nombres et des pourcentages pour les variables qualitatives.

I.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

I.2.1. Résultats et discussions (diabète)

I.2.1.A. Répartition des cas selon les caractères socio-démographiques chez les deux groupes diabétiques (le sexe, l'âge, le niveau d'instruction).

Pour réaliser cette étude épidémiologique et statistique, nous avons travaillé avec un échantillon de 116 patients diabétiques avec âge moyen de $(58,98 \pm 1.394)$, et 198 témoins avec âge moyen de (56.35 ± 0.9699) ans.

I.2.1.A.1. Fréquence d'usage des plantes par les diabétiques interrogés

Parmi les 116 patients interrogés, diabétiques (soit 25%) ont déclaré avoir recours aux plantes médicinales pour traiter leur diabète, les résultats de cette étude se rapprochent de celle de (Baldé *et al.*,2006 ; Azzi *et al.*,2012 ; Ksira *et al.*,2013) (figure09).

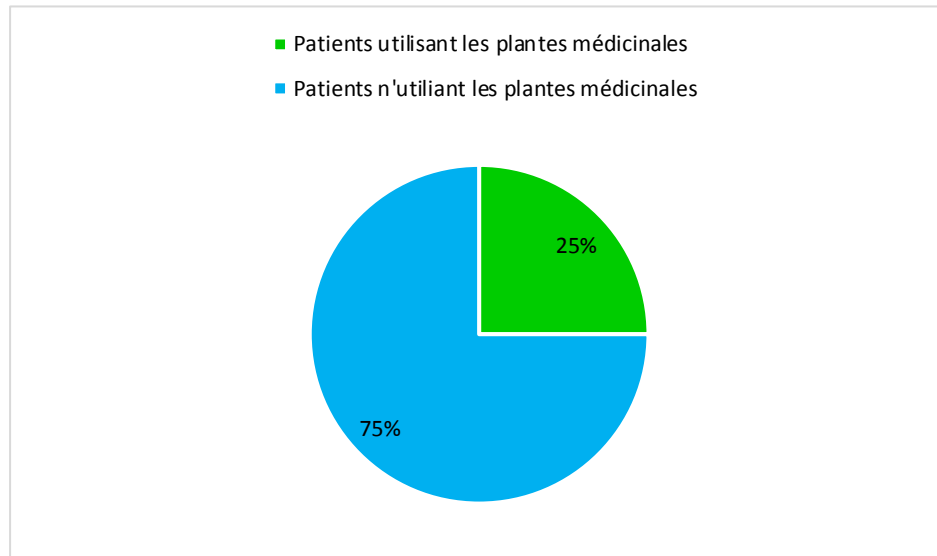


Figure 09 : Fréquence d'usage des plantes par les diabétiques.

I.2.1. A.2. Phytothérapie et sexe

Le sexe féminin a représenté la catégorie prédominante chez les deux groupes diabétiques utilisant et n'utilisant pas les plantes médicinales avec des pourcentages de (69%), (60%) respectivement (figure 10).

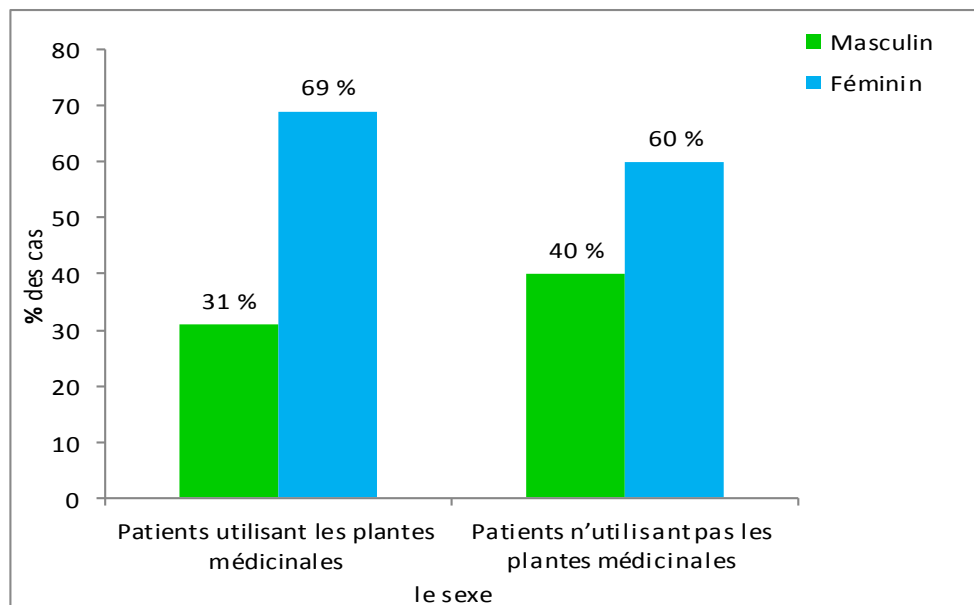


Figure 10 : Répartition des deux groupes diabétiques selon le sexe.

On constate que le sexe féminin chez le groupe diabétique utilisant les plantes médicinales est supérieur à celle qui n'utilisant pas avec un pourcentage de (69% ,60%) respectivement, par contre chez le sexe masculin, le groupe diabétique utilisant les plantes médicinales est inférieure à celle qui n'utilisant pas les plantes médicinales avec un pourcentage de (31% ,40%) respectivement. Notre étude concorde avec celles de (**Hamza, 2011 ; Fezan**

,2008/ Benkhnigue ,2001 ; Ghourri *et al.* ,2013). Et ceci peut être expliqué par différentes raisons :

- ✚ Les femmes sont plus soucieuses pour l'équilibre de la maladie, La facilité de transmission de ces informations entre elles, Leur connaissance riche et profonde en phytothérapie.

I.2.1.A.3. Phytothérapie et âge

En comparant le groupe des diabétiques qui utilisent les plantes médicinales avec celui n'utilisent que le traitement prescrit, on constate que la majorité des utilisateurs ayant une tranche d'âge (40 à 49 ans), avec un pourcentage de (44%) tandis que les non utilisateurs ayant une tranche d'âge (50-59), avec un pourcentage de (83%) (figure 11).

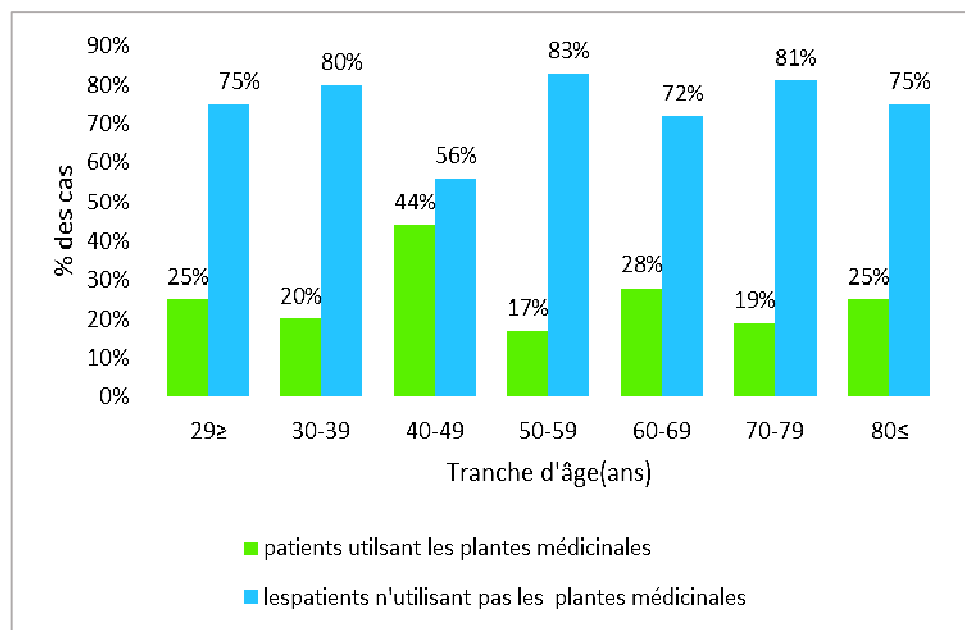


Figure 11 : Répartition des deux groupes diabétiques selon l'âge.

Le plus grand pourcentage d'usage des plantes a été observé chez les sujets ayant une tranche d'âge de 40 à 49 ans (44%) , Puis les tranches d'âges(60 à 69 ans ,29 ≥ ans et 80 ≤ ans ,30 à 39 ans ,70 à 79ans) avec des pourcentages comme suit ; (28%,25%,20% ,19%) respectivement, tandis que le pourcentage d'usage chez les diabétiques appartenant à la tranche d'âge (50-59ans) est beaucoup plus faible (17%) . Ceci peut être expliqué par l'expérience accumulée avec l'âge et constitue la principale source d'information sur l'usage des plantes . Ceci reflète l'image de la transmission relative des pratiques traditionnelles d'une génération à une autre. Dans notre étude nous avons trouvé les diabétiques appartenant à la tranche d'âge (29≥et 80≤) qui ont recours à la phytothérapie ayant le même pourcentage

(25%) ne représente pas un grand intérêt thérapeutique ce qui se rapproche avec l'étude de (Benkhniq *et al.*, 2014).

I.2.1.A.4. Phytothérapie et niveau d'instruction

La plupart des diabétiques qui utilisent les plantes médicinales sont des analphabètes avec un pourcentage de (30%) (figure12).

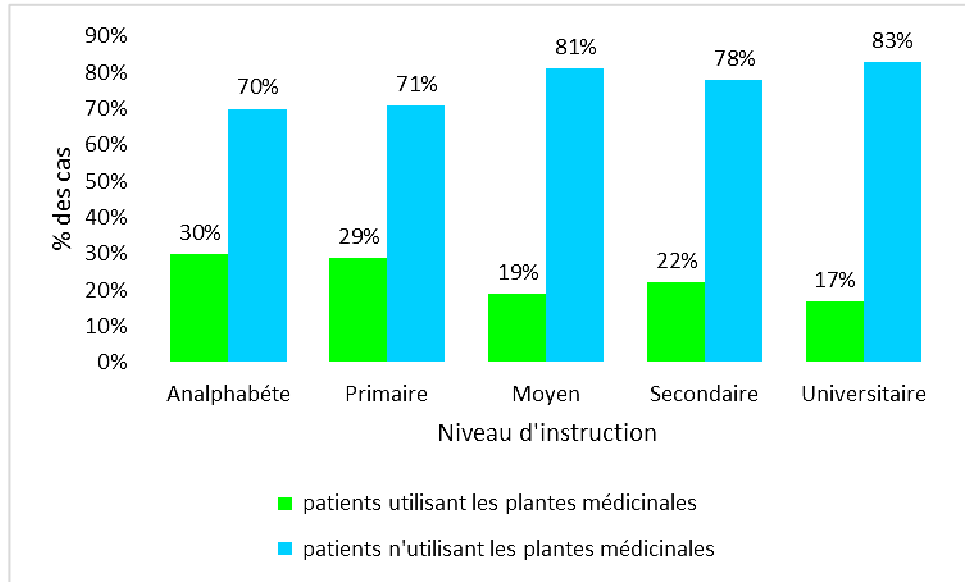


Figure 12 : Répartition des deux groupes diabétiques selon le niveau d'instruction.

Les résultats de cette étude montrent que la grande majorité des diabétiques qui utilisent les plantes médicinales étaient analphabètes (30%), ce pourcentage est en corrélation avec l'étude de (Benkhniq *et al.*,2014). Néanmoins, les diabétiques ayant un niveau de scolarité primaire avaient un pourcentage d'utilisation non négligeable (29%) ; alors que celles ayant un niveau moyen, secondaire et universitaire, utilisaient très peu les plantes (19% ,22% ,17%) respectivement. Le taux d'analphabétisme très important dans notre étude, montre que cette catégorie n'a pas respecté la dose et la durée de l'utilisation des plantes (Benkhniq *et al.*,2014).

I.2.1.B. Répartition des cas selon la maladie chez les 2 groupes diabétiques (le type et l'ancienneté du diabète, complications et le traitement)

I.2.1.B.1. Phytothérapie et type du diabète

Parmi celles qui utilisaient les plantes, 25% des cas étaient atteints par le diabète de type1 et type 2(avec un pourcentage similaire) et 33% des cas étaient atteints par le diabète gestationnel figure 13).

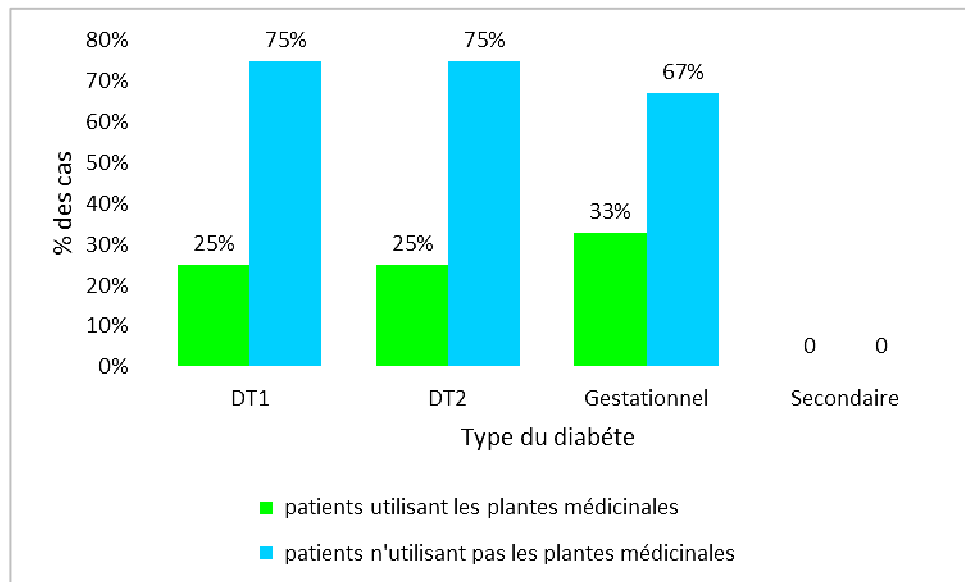


Figure 13 : Répartition des deux groupes diabétiques selon le type du diabète.

L'étude de (Allali *et al.*, 2008) indiquent que la plupart des diabétiques qui utilisent les plantes étaient atteints par le DT2. Toutes les données recueillies des différentes études ont prouvé que pour les deux sexes qui sont un diabète de type 2 utilisé plus de plantes que les diabétiques de type 1 qui ont principalement utilisé l'insuline, si nécessaire ils se sont traités avec des plantes.

I.2.1.B.2. Phytothérapie et ancienneté du diabète

En comparant le groupe des diabétiques utilisant les plantes médicinales avec celui n'utilisent que le traitement prescrit, on a constaté que (29%) des utilisateurs avaient un diabète évoluant entre 1 à 10 ans alors que les non utilisateurs représentaient (71%) des cas (figure 14)

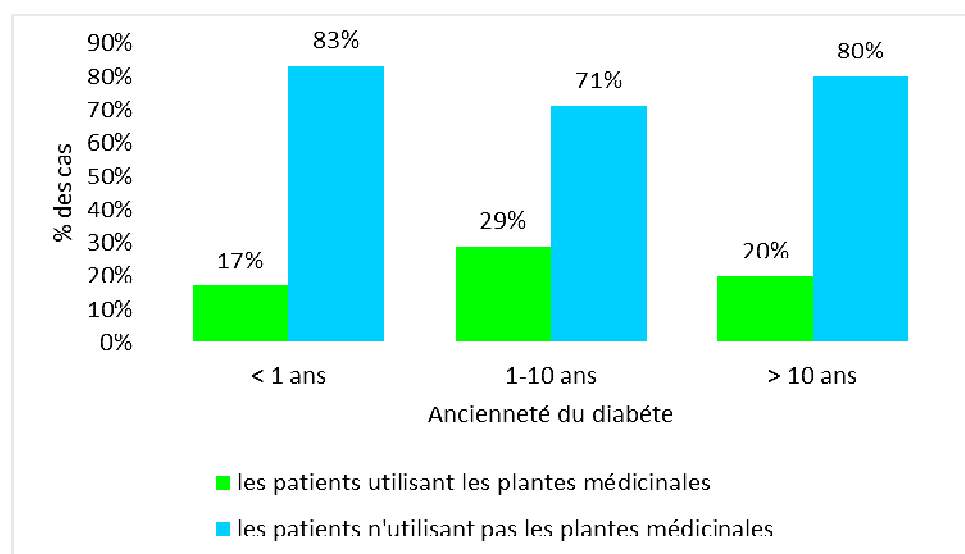


Figure 14 : Répartition des deux groupes diabétiques selon l'ancienneté du diabète.

Seulement (20%) des cas ont un diabète qui évolue depuis plus de (10 ans) déclaraient avoir recours à la phytothérapie pour abaisser le seuil d'hyperglycémie et limiter ainsi la survenue de complications, tandis que la majorité des patients (29%) des cas utilisant les plantes médicinales avaient un diabète évoluant entre (1 à 10 ans), ce résultat est en corrélation avec une étude faite au Maroc de (**Bouxi**, 2012). On peut conclure que l'utilisation des plantes était réponde chez la majorité des diabétiques qui ont présenté des complications liées au diabète et ceci est forcément lié à l'ancienneté du diabète.

I.2.1. B.3. Phytothérapie et complications

En comparant, les diabétiques utilisant les plantes médicinales avec celui n'utilisent que le traitement prescrit, ont des complications chroniques avec un pourcentage de (69%), (62%) respectivement (figure 15).

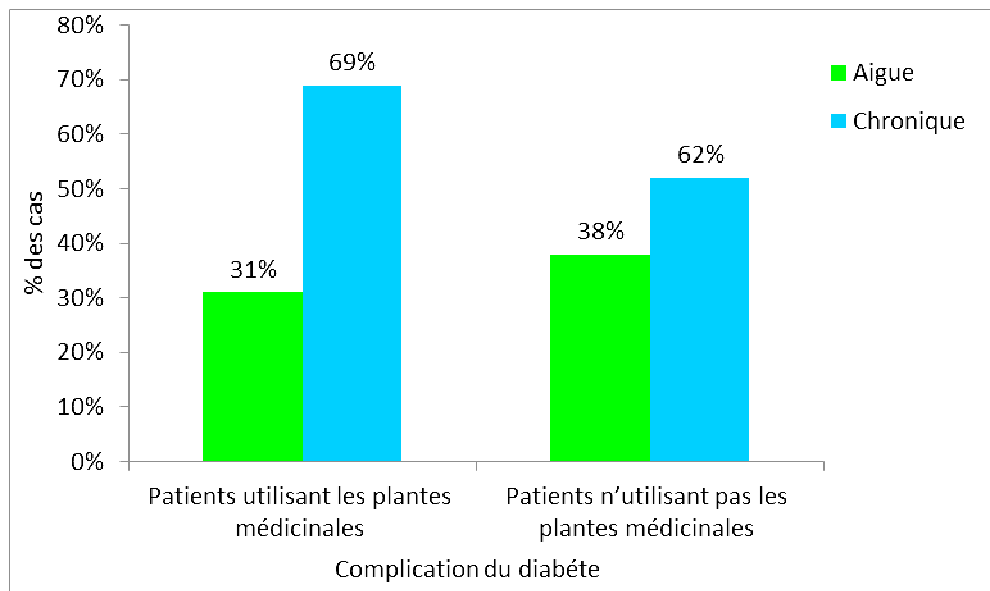


Figure 15 : Répartition des deux groupes diabétiques selon les complications.

Après l'analyse des données, on constate que l'effectif des diabétiques utilisant les plantes médicinales qui représente des complications aigues sont plus faibles (31%) par rapport aux diabétiques n'utilisant pas les plantes (38%), alors que pour les complications chroniques, on a trouvé (69%) des cas qui utilisent les plantes, contre (62%) des cas qui n'utilisent pas.

I.2.1.B.4. Phytothérapie et traitement médicamenteux

La majorité des diabétiques utilisant les plantes médicinales et le traitement prescrit était sous traitement médical (insuline) avec un pourcentage de (29%) et pour les diabétiques n'utilisent que le traitement prescrit, était sous traitement médical (ADOs+insuline) avec un pourcentage de (89%) (figure16).

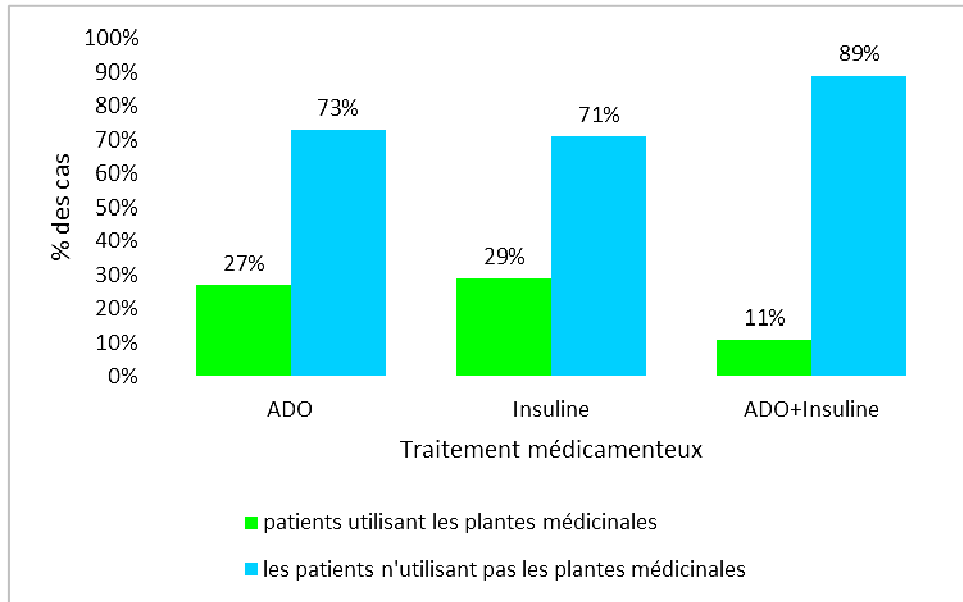


Figure 16 : Répartition des deux groupes diabétiques selon le traitement médicamenteux.

Sur le plan thérapeutique, la grande majorité des diabétiques qui utilisent les plantes médicinales (29%) était sous traitement médical à base d'insuline, (27%) sous (ADOs), et (11%) sous association ADOs/ insuline.

I.2.1.C. Relation entre les habitudes alimentaires et le risque de diabète

En général après le diagnostic de diabète, le mode de vie et les habitudes alimentaires des diabétiques commencent à changer et des fois à être perturbés à cause des traitements et de l'état psychique. Les habitudes alimentaires récentes des malades ne peuvent donc pas refléter l'alimentation typique consommée avant l'apparition de diabète.

Le test *t* student a montré que l'âge des deux groupes témoins et cas appartient à la même distribution $p= 0.8042$.

Les résultats de l'association entre la consommation de différents aliments et le diabète sont exprimés sous forme des odds ratios (OR) et des risques relatifs (RR) résumés dans le tableau 03.

Tableau 03 : Association entre le type et la quantité des différents aliments et le risque du diabète.

	Cas, n (%)	Témoins, n (%)	OR ^a	IC à 95% ^a	RR ^a	IC à 95% ^a	p a
Nombre de repas /jour							
2 à 3	85 (73)	145 (73)	1				
> 3	31 (27)	53 (27)	0.99	0.59 - 1.67	0.99	0.72-1.38	1.0000
Type de pain et pattes							
Pain complet / galette, fois /j							
Peu	74(64)	74 (37)	1				
Moyen	31(27)	89 (45)	0.34	0.20 - 0.58	0.51	0.36 -0.72	< 0.0001 ****
Excessif	11(9)	35 (18)	0.31	0.14 - 0.66	0.47	0.27-0.82	0.0021 **
Pattes traditionnelles, fois /semaine							
≤ 1	105(91)	180 (91)	1				
≥ 2	11(9)	18 (9)	1.05	0.47 - 2.30	1.03	0.63 -1.68	1.0000
Poisson, fois/mois							
≤ 1	80(69)	94 (48)	1				
≥ 2	36(31)	104 (52)	0.09	0.04 - 0.19	0.15	0.07-0.30	< 0.0001 ****
Fruits, fois/semaine							
≤ 2	23(20)	36 (18)	1				
3-6	40(34)	77 (39)	0.81	0.42 - 1.55	0.87	0.58-1.31	0.6177
7-14	53(46)	85 (43)	0.97	0.52 - 1.82	0.98	0.67-1.44	1.0000
Légumes, fois/semaine							
<7	57(49)	112 (56)	1				

7-13	43(37)	71 (36)	1.11	0.72 - 1.95	1.19	0.81 -1.53	0.5272
≥14	16(14)	15 (8)	2.09	0.96 - 4.54	1.53	1.02- 2.28	0.0687

Consommation +du thé vert, tasse/j

<1	107(92)	103 (52)	1				
1-3	8(7)	71 (36)	0.10	0.04 - 0.32	0.19	0.10- 0.38	< 0.0001****
>3	1(1)	24 (12)	0.04	0.005-0.30	0.07	0.01-0.53	< 0.0001****

Consommation du café, tasse/j

<1	62(53)	97 (49)	1				
1-3	54(47)	81 (41)	1.04	0.65-1.66	1.02	0.77-1.36	0.9049
>3	00(0)	20 (10)	0.03	0.00-0.64	0.00	-	0.0002 ***

Consommation des plantes médicinales

Jamais	87(75)	134 (68)	1				
Consomme plantes	29(25)	64 (32)	0,69	0,41-1,16	0,79	0,56-1,11	0,2006

OR : le odds ratio ; **RR** : le risque relatif ; **IC à 95%** : l'intervalle de confiance à 95% ; ^a Déterminé par le test chi carré ; ^b Déterminé par le test chi carré pour la tendance ; (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.005$, (****) $p < 0.0001$.

Les résultats obtenus ne montrent aucune relation entre le nombre de repas consommés par jour est le risque de diabète dans la population étudiée.

Cependant une association significative a été observée entre la consommation de la galette ou pain complet et le diabète : une consommation moyenne et élevée diminue significativement 49% et 53% de risque respectivement.

-La consommation des plantes traditionnelles ne montre aucune association avec le risque du diabète dans cette étude.

-la consommation de poisson 2 fois ou plus par mois diminue 85% du risque de diabète ($p < 0.0001$). On concorde avec une étude, trouve que la consommation élevée de poisson et de fruits de mer peut diminuer le risque de diabète (**Receveur et Nkondjock, 2003**).

-Dans cette étude, le thé vert est apparu d'être un facteur de prévention du diabète. Une diminution dose-dépendante du risque du diabète a été observée ; la consommation de 1 à 3 tasses et plus de 3 tasses de thé vert par jour peut diminuer respectivement 81% et 93% de risque du diabète dans la population étudiée.

Le café semble aussi d'être un facteur de prévention du diabète ; la consommation de 3 tasses ou plus par jour diminue 97% du risque du diabète ($OR = 0.03, p = 0.0002$). On concorde avec une étude démontrant que la consommation de café par les diabétiques, peut réduire significativement le risque et le développement de DT2. Plusieurs études ont testé l'existence d'un effet dose-réponse et ont démontré un effet protecteur plus marqué chez les grands consommateurs (> 6 tasses/jour) que chez les consommateurs modérés (2-4 tasses/ jour) (**Legrand et al., 2007**).

-Le risque du diabète est 21% plus bas chez les personnes qui consomment les plantes médicinales, cependant, statistiquement ce résultat est non significatif ($p = 2.006$).

I.2.1.D. Relation entre les habitudes toxiques et le risque de diabète**Tableau 04** : Relation entre les habitudes toxiques et le risque du diabète.

	Cas, n (%)	Témoins, n (%)	OR ^a	IC à 95% ^a	RR ^a	IC à 95% ^a	P ^a
Le tabagisme :							
Non-fumeurs	89(77)	147(74)	1				
Anciens fumeurs	16(14)	25 (13)	1.05	0.53 - 2.08	1.03	0.68 -1.56	0.8635
Fumeurs actuels	11(9)	26 (13)	0.69	0.32 - 1.48	0.78	0.46 - 1.32	0.4632
Consommation d'alcool :							
Jamais	104(90)	185(93)	1				
Anciens utilisateurs	2 (2)	3 (2)	1.18	0.1949-7.21	1.11	0.37- 3.28	1.0000
Utilisateurs actuels	10(8)	10 (5)	1.78	0.71- 4.41	1.38	0.87- 2.21	0.2350

OR : le odds ratio ; **RR** : le risque relatif ; **IC à 95%** : l'intervalle de confiance à 95% ; ^a déterminé par le test chi carré.

Les résultats obtenus ne montrent aucune association entre le tabac et le risque du diabète. Alors que le risque du diabète est respectivement de 18 % et 78 % plus élevé chez les anciens utilisateurs et utilisateurs actuels d'alcool cependant, statistiquement ces résultats ne sont pas significatifs. L'odds ratio et le risque relatif chez les anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs étaient respectivement de 1,05 et 1,03 et chez les fumeurs actuels étaient de 0,69 et 0,78.

Une association positive faible a été observée entre la consommation d'alcool et le risque de diabète. L'odds ratio et le risque relatif chez les anciens utilisateurs par rapport aux non-utilisateurs étaient respectivement de 1,18 et 1,11 et chez les utilisateurs actuels étaient de 1,78 et 1,38.

I.2.2. Résultats et discussions (cancer)

I.2.2.A. Répartition des cas selon les caractères socio-démographiques chez les deux groupes cancéreux (le sexe, l'âge, le niveau d'instruction).

Dans cette étude un total de 69 cancéreux a été inclus avec âge moyen de (56.83 ± 1.749) , parmi l'ensemble des patients, 36 étaient des femmes et 33 des hommes. Selon une revue systématique récente de 43 études, le profil d'utilisateur est le suivant : un âge entre 30 et 50 ans, de sexe féminin, avec revenu important, un haut niveau d'étude, et une tumeur à un stade avancé (Spadacio et Barros, 2008).

I.2.2. A.1. Fréquence d'usage des plantes par les cancéreux interrogés

Parmi les 69 sujets cancéreux interrogés, 33% (23 cancéreux) ont eu recours à la phytothérapie, tandis que 67% (46 cancéreux) n'ont pas utilisé les plantes. Nos résultats concorde avec d'autre étude réalisée en (Mascara) a révélé que la fréquence d'usage est de (43,3%) (Benarba, 2015) (figure17).

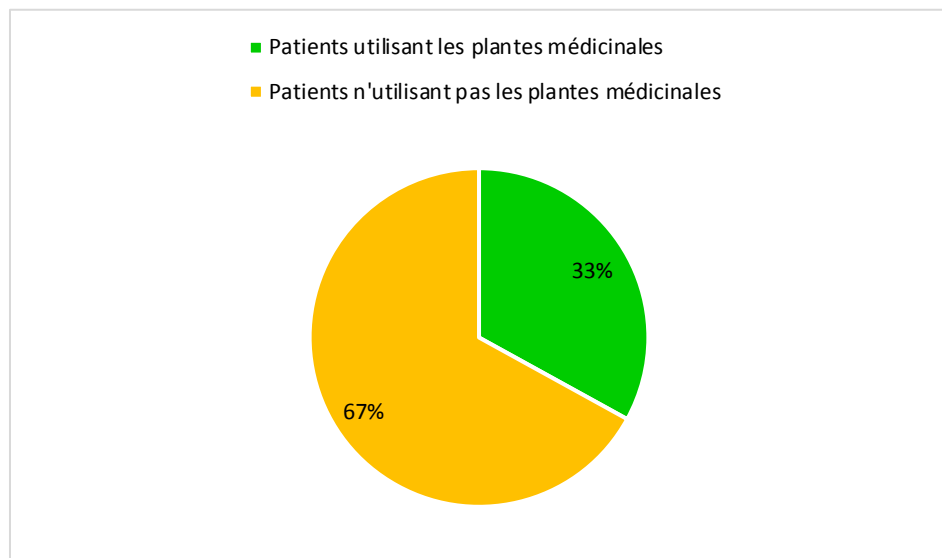


Figure 17 : Fréquence d'usage des plantes par les cancéreux.

I.2.2.A.2. Phytothérapie et sexe

Le sexe masculin représente la catégorie prédominante chez le groupe cancéreux utilisant les plantes médicinales (52%), contre (46%) du sexe féminin (figure18).

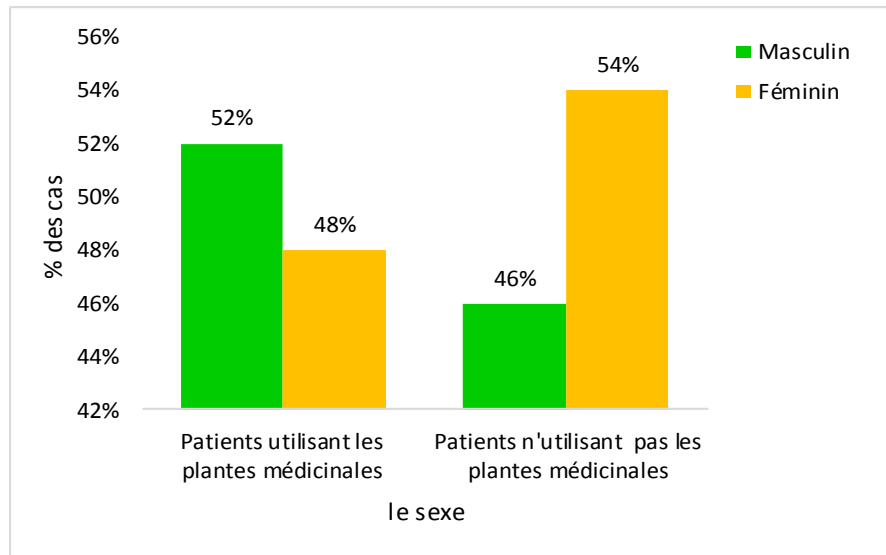


Figure 18 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le sexe.

Une étude a révélé que la fréquence de cancer ; 88.3% pour les femmes questionnées ont utilisé les plantes médicinales contre 76% pour les hommes. Ce résultat est pareil à ceux obtenus au Maroc et en Algérie (*Salhi et al., 2011*).

I.2.2.A.3. Phytothérapie et âge

Les fréquences les plus élevées ont été observées chez les cancéreux utilisant les plantes appartenant à la tranche d'âge (30 - 39 ans) qui représente (75%), suivies des fréquences de 67% ,40%, 33% ,29%,24% et respectivement des tranches d'âge : ($29 \leq$ ans), (≥ 80 ans), (40 -49 ans), (50 - 59 ans et 70-79), (60-69ans) (Figure 19).

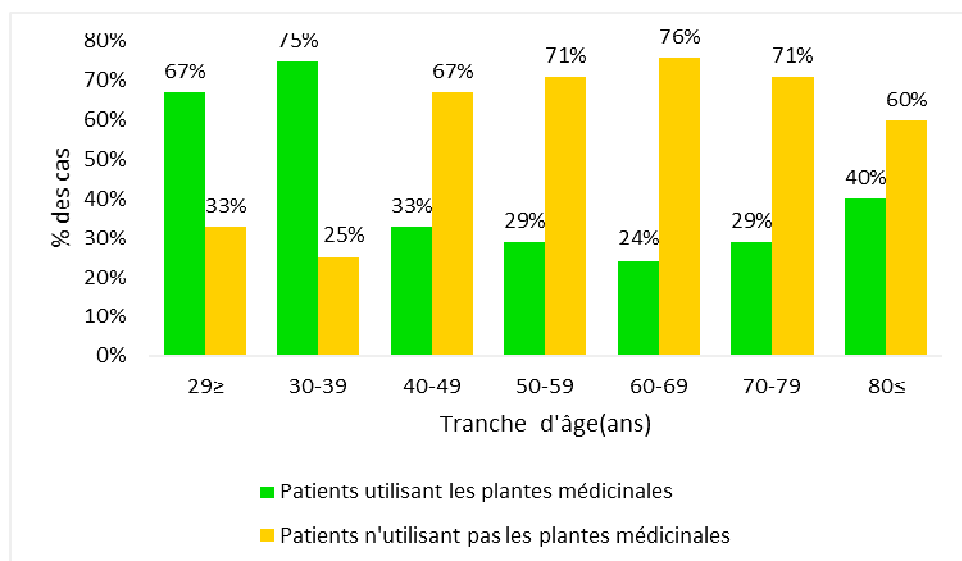


Figure 19 : Répartition des deux groupes cancéreux selon l'âge.

Le plus grand pourcentage d'usage des plantes a été observé chez les sujets ayant un âge supérieur à 30 ans (75%), tandis que le pourcentage d'usage chez les sujets âgés est beaucoup plus bas (24%). Par contre d'autres résultats comme l'étude de **(Bouzid *et al.*, 2016 ; Boumediou et Addoun, 2017)** ; indiquent que le plus grand pourcentage d'usage des plantes à été observé chez les sujets ayant un âge supérieur à (50 ans), cette différence notable revient probablement au fait que les savoirs transmis à travers les générations.

I.2.2.A.4. Phytothérapie et niveau d'instruction

La majorité des cancéreux utilisant les plantes (42%) avaient un niveau universitaire. Cependant le reste de la population était répartie comme suit : secondaire (40%), (36%) primaire, (30%) moyen et Analphabète (24%) (figure 20).

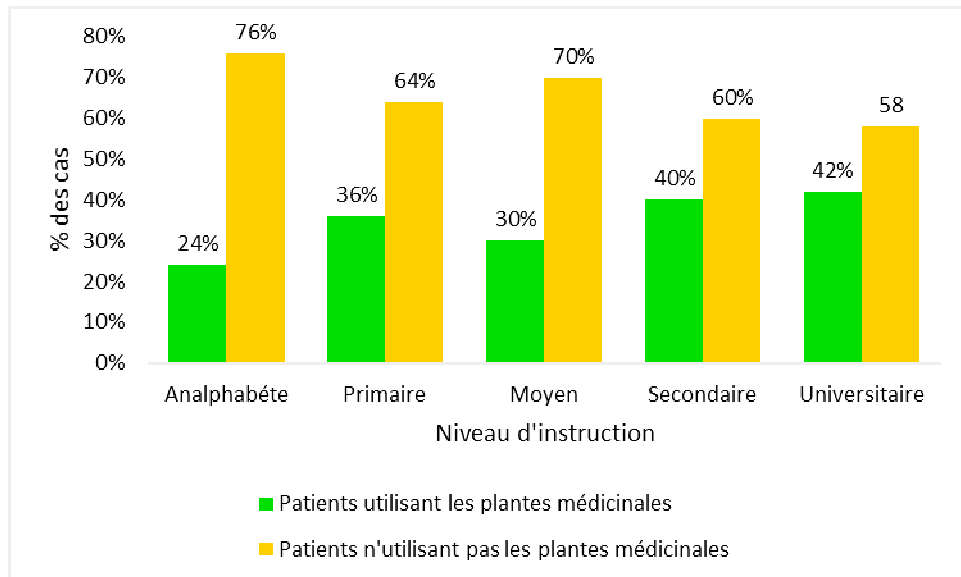


Figure 20 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le niveau d'instruction.

L'étude de Marrakech (Maroc) où la fréquence d'usage chez les universitaires était de 5% alors celle des autres niveaux d'instruction était de 95% **(Tazi *et al.*, 2013)**. L'étude de Mascara **(Benarba, 2015)**, a trouvé que 42% des utilisatrices étaient sans niveau d'études (20%), avait un niveau scolaire primaire et (35 %) un niveau moyen ou secondaire, ce qui rejoint nos résultats.

I.2.2.B. Répartition des cas selon la maladie chez les deux groupes cancéreux selon : (le type, le stade de cancer, et le traitement).

I.2.2.B.1. Phytothérapie et Type de cancer chez les deux sexes

Parmi celles qui utilisaient les plantes, 100% des cas avaient un cancer (d'estomac, palais, LMNH) ,50% des cas avaient un cancer de rectum, 37% des cas avaient un cancer de colon, 33% des cas avaient un cancer de cerveau ,30% des cas avaient un cancer de cavum et pour les patients qui avaient un cancer de (Pancréas, rein, fibrosarcome myscoïde, langue, colonne vertébrale) tous les cas n'utilisent pas les plantes médicinales (0%) (figure 21).

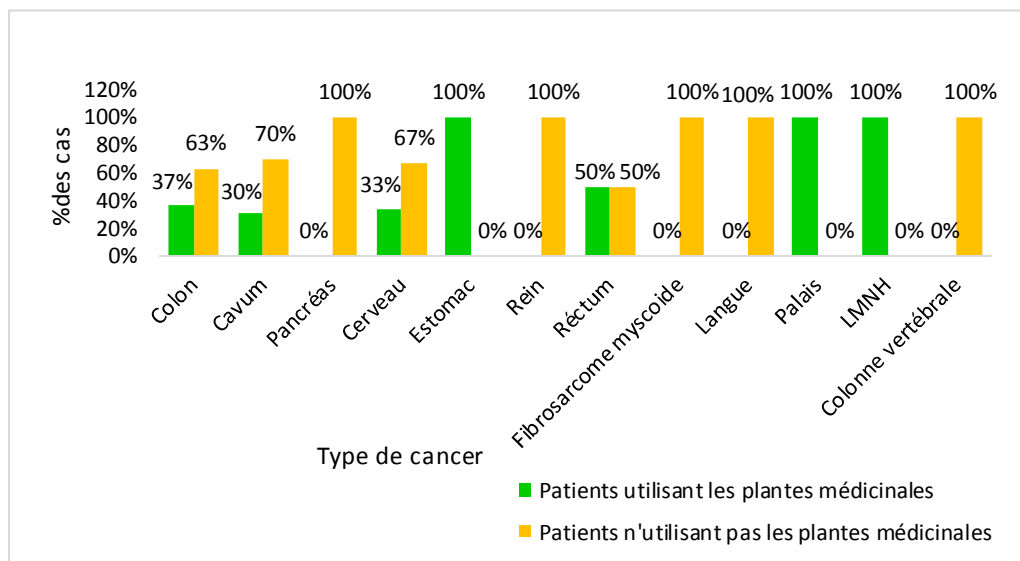


Figure 21 : Répartition des deux groupes cancéreux selon la localisation du cancer.

I.2.2.B.1.1. Pour les femmes

Parmi celles qui utilisaient les plantes ,38% des cas avaient un cancer du sein, et pour le cancer d'hanche et d'ovaire tous les cas n'utilisent pas les plantes médicinales (0%) (figure23).

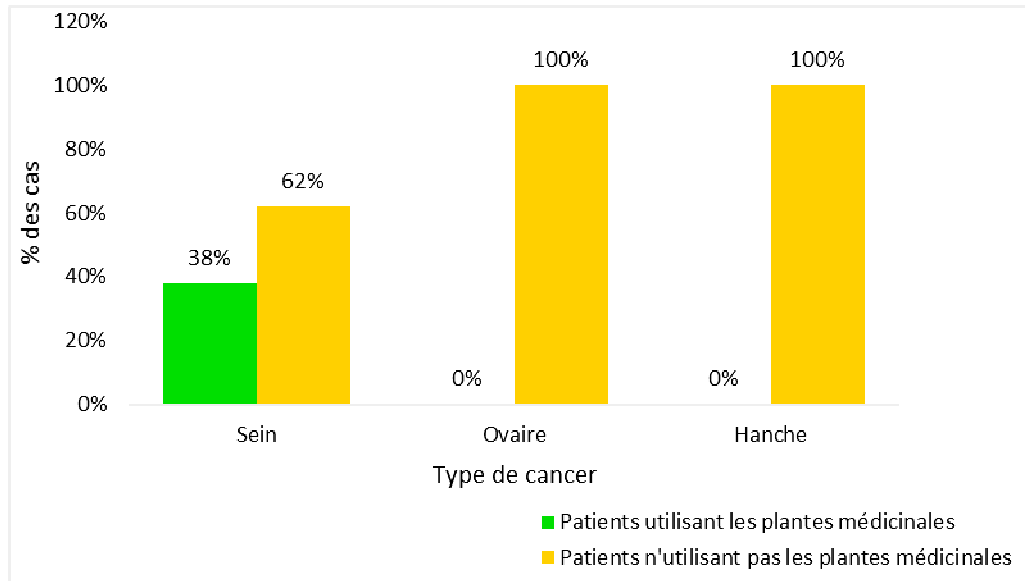


Figure 22 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le type du cancer chez la femme.

I.2.2.B.1.2. Pour les hommes

Parmi celles qui utilisaient les plantes 40 % des cas avaient un cancer de poumon, et pour le cancer de prostate et cancer de testicule tous les cas n'utilisent pas les plantes médicinales (0%) (figure 24).

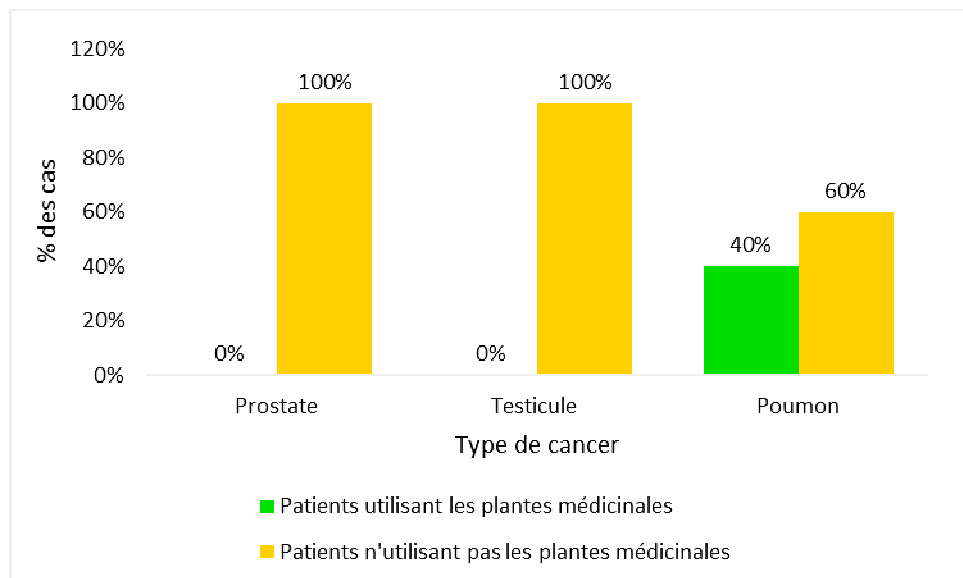


Figure 23 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le type du cancer chez l'homme.

I.2.2.B.2. Phytothérapie et stade du cancer

Parmi celles qui utilisaient les plantes, 42% avaient une tumeur localisée, alors que 33% d'entre elles souffraient d'une tumeur métastatique, 31% avaient une tumeur récemment diagnostiquée (précoce) et (29%) avaient une tumeur localement avancée (figure 24).

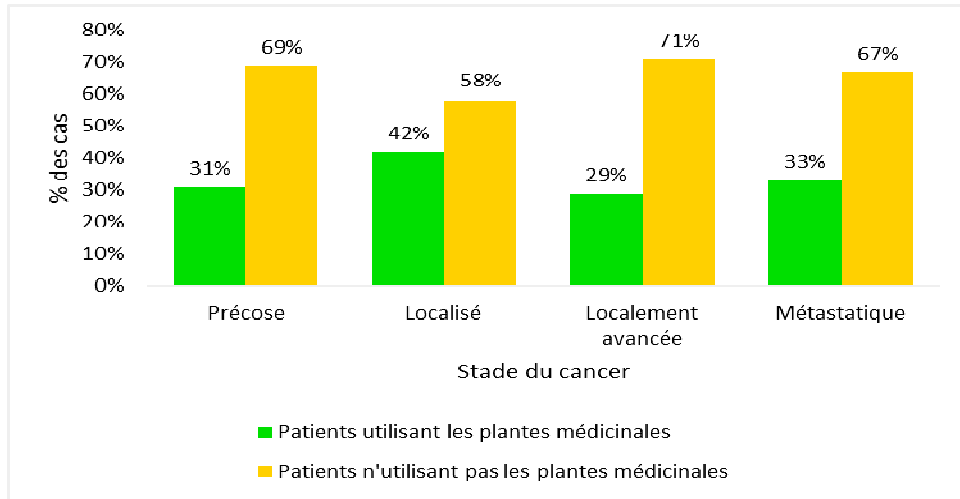


Figure 24 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le stade de cancer.

I.2.2.B.3. Phytothérapie et Traitement médicamenteux

Sur le plan thérapeutique, notre étude indique que tous les cancéreux qui sous hormonothérapie utilisent les plantes médicinales 100%, et pour les cancéreux qui sous chirurgie seule 50% des cas utilisent les plantes médicinales, 36% des cas sous thérapie ciblée, 34% des cas sous chimiothérapie seule, 30% des cas sous chimiothérapie et radiothérapie à la fois, et pour les cancéreux qui sous autres types de traitement (radiothérapie seule, chirurgie et chimiothérapie à la fois, chirurgie et radiothérapie à la fois, chirurgie et chimiothérapie et radiothérapie à la fois) tous les cas n'utilisent pas les plantes médicinales (0%) (figure 25).

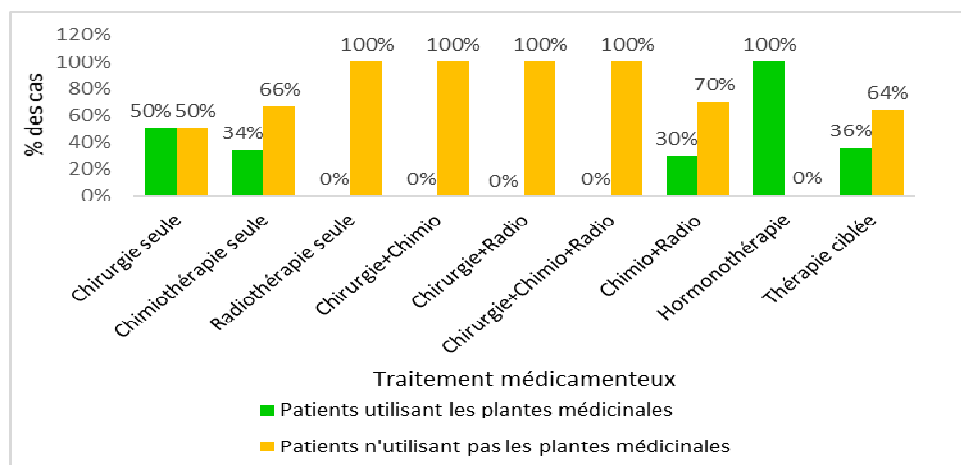


Figure 25 : Répartition des deux groupes cancéreux selon le traitement médicamenteux.

I.2.2.C. Relation entre les habitudes alimentaires et le risque de cancer

En général après le diagnostic de cancer, le mode de vie et les habitudes alimentaires des cancéreux commencent à changer et des fois à être perturbés à cause des traitements et de l'état psychique. Les habitudes alimentaires récentes des malades ne peuvent donc pas refléter l'alimentation typique consommée avant l'apparition de cancer.

Le test *t* student a montré que l'âge des deux groupes témoins et cas appartient à la même distribution ($p= 0.8042$).

Les résultats de l'association entre la consommation de différents aliments et le cancer sont exprimés sous forme des odds ratios (OR) et des risques relatifs (RR) résumés dans le tableau (Tableau 5).

Tableau 05 : Association entre le type et la quantité des différents aliments et le risque du cancer.

	Cas, n (%)	Témoins, n (%)	OR	^a ICà 95%	^a RR	^a ICà 95%	^a p ^a
Nombre de repas /jour							
2 à 3	54 (78)	145(73)	1				
> 3	15 (22)	53(27)	0.76	0.39 - 1.46	0.81	0.49-1.34	0.5211
Type de pain :							
Pain complet / galette							
Pas de consommation	18(26)	74(37)	1				
Consommation	51(74)	124(63)	0.69	0.91 - 3.11	0.49	0.92 -2.39	0.1060
Pain ordinaire							
Pas de consommation	6(11)	90(46)	1				
Consommation	63(89)	108(54)	8.75	3.61 - 21.16	5.89	2.65 -13.11	< 0.0001 ****
Poisson, fois/mois :							
≤ 1	37(54)	94(48)	1				
≥ 2	32(46)	104(62)	0.78	0.45- 1.35	0.83	0.55- 1.25	0.4039
Viande rouge							
Viande de mouton, fois/mois :							
≤ 1	43(62)	129(65)	1				
2-4	13(19)	55(28)	0.70	0.35-1.42	0.76	0.43-1.33	0.3984
>1/ semaine	13(19)	14(7)	2.78	1.21- 6.39	1.92	1.20-3.08	0.0200 *
Graisse saturée :							

Jamais ou petite quantité	62(90)	172(87)	1					
Quantité moyenne	4(6)	17(9)	0.65	0.21-2.01	0.71	0.29-1.78	0.6059	
Grande quantité	3(4)	9(4)	0.92	0.24-3.52	0.94	0.34-2.57	1.0000	
Produits laitiers :								
Petite/moyenne quantité	56(81)	126(64)	1					
Grande quantité	13(19)	72(36)	0.40	0.20-0.79	0.49	0.28-0.85	0.0070**	
Fruits, fois/semaine:								
≤ 2	15(22)	36(18)	1					
3-6	15(22)	77(39)	0.46	0.20 - 1.05	0.55	0.29-1.04	0.0860	
7-14	39(56)	85(43)	0.71	0.37- 1.37	0.80	0.53-1.21	0.3215	
Légumes, fois/semaine								
< 7	39(57)	112(56)	1					
7-13	21(30)	71(36)	0.84	0.46 - 1.56	0.88	0.55 -1.40	0.6475	
≥ 14	9(13)	15(8)	1.72	0.69 - 4.25	1.45	0.81 -2.60	0.2301	
Thé vert, tasse/j								
< 1	60(87)	103(52)	1					
1-3	9(13)	71(36)	0.21	0.10 - 0.46	0.30	0.15- 0.58	< 0.0001 ****	
>3	0(0)	24(12)	0.03	0.002-0.58	0.00	-	< 0.0001 ****	
Café, tasse/j								
< 1	39(56)	97(49)	1					
1-3	28(41)	81(41)	0.58	0.48-1.5	0.89	0.59-1.35	0.6661	
>3	2(3)	20(10)	0.24	0.05-1.1	0.31	0.08-1.22	0.0659	
Plantes médicinales								

Jamais	46(67)	134 (68)	1				
Consomme les plantes	23(33)	64(32)	1.04	0.58-1.87	1.03	0.67-1.59	0.8824

OR : le odds ratio ; **RR** : le risque relatif ; **IC à 95%** : l'intervalle de confiance à 95% ; ^a Déterminé par le test chi carré ; (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.005$, (****) $p < 0.0001$.

En comparant les personnes qui consommaient plus de trois repas par jours avec celui qui consommaient seulement deux à trois repas par jour, aucune association significative n'a été observée entre le nombre de repas consommés par jour et le risque de cancer (OR=0,76, RR =0,81 ; $p= 0,5211$). Cependant une association entre le type du pain consommé et le cancer a été notée : la consommation du pain complet / galette diminue 51% du risque, alors que la consommation du pain ordinaire augmente presque 6 fois le risque du cancer chez la population étudiée (RR= 5.89, $p < 0.0001$). Le nombre de repas consommé par jour qui peut être un indicateur de l'apport énergétique total ne montre aucune association avec le risque de cancer dans la population algérienne étudiée. Théoriquement, un apport énergétique élevé peut jouer un rôle important dans plusieurs néoplasmes. Il peut stimuler le système nerveux sympathique et le métabolisme de base menant à l'augmentation de la libération d'IGF-1 qui augmente automatiquement la prolifération cellulaire via la stimulation de la mitose (**Dunn et al., 1997**).

En outre, aucune corrélation n'a été établie entre la consommation du poisson et le cancer, en comparant les personnes qui mangeaient du poisson plus de deux fois par mois à ceux qui mangeaient du poisson une fois ou moins par mois (OR=0,78, RR=0,83 ; $p= 0,4039$). Une autre étude a montré également que la consommation de cinq portions ou plus par semaine de poissons par rapport à moins d'une fois était associée à une réduction significative du risque de cancer (**Chavarro et al., 2008**).

Une corrélation significative est établie entre la consommation de viande rouge et le risque de cancer chez la population étudiée.

L'analyse des données montre qu'il existe une association positive forte entre la consommation de la viande de mouton qui plus qu'une fois par semaine augmente presque 2 fois le risque du cancer (p tendance < 0.0200). Les odds ratios (2,78) et les risques relatifs (1,92), Comparant aux personnes qui la consommaient entre 2 fois et 4 fois par mois (OR=0,70, RR=0,76 ; $p= 0,3984$) avec qui la consommaient une fois ou plus par semaine (OR=2,78, RR=1,92 ; $p= 0,0200$).

La consommation de graisses saturées d'origine animale (provient principalement de la consommation de la viande rouge) ($p=0,6059$; $p= 1,0000$) successivement ne présente aucune

corrélation avec le risque de cancer. Beaucoup d'études ont examiné la relation entre la consommation de viande rouge et le risque de cancer, néanmoins les résultats restent contradictoires. Certaines études suggèrent une association positive (**Gann et al., 1994 ; Marchand et al., 1994 ; Sinha et al., 2009**), tandis que d'autres n'ont trouvé aucune association (**Michaud et al., 2001 ; Cross et al., 2005**).

La consommation des produits laitiers semble d'être un facteur de prévention pour le cancer : Sa grande consommation diminue 51% du risque du cancer ($p=0.007$). Dans cette étude, on trouve également que la consommation élevée des produits laitiers peut augmenter 2 fois le risque de cancer dans la population algérienne. La relation entre le cancer et les produits laitiers a fait l'objet de plusieurs études. Beaucoup ont trouvé une association positive (**Tseng et al., 2005 ; Mitrou et al., 2007 ; Kurahashi et al., 2008**), certaines ont rapporté une association nulle (**Koh et al., 2006 ; Huncharek et al., 2008**), tandis qu'une étude a trouvé une association inverse (**Vlajinac et al., 1997**).

La consommation de légumes ne montre aucune relation avec le risque du cancer mais la consommation de 3 à 6 fois par semaine de fruits diminue 54% le risque du cancer ; cependant, ce résultat est dans les limites et statistiquement non significatif ($p= 0.08$). Néanmoins, certaines études ont suggéré que la consommation de fruits ou de légumes ne peut exercer aucun rôle protecteur contre le risque de cancer (**Marchand et al., 1994 ; Meng et al., 2014**).

Dans cette étude, le thé vert est apparu d'être un facteur de prévention du cancer. Une diminution dose-dépendante du risque du cancer a été observée ; la consommation de 1 à 3 tasses et plus de 3 tasses de thé vert par jour peut diminuer respectivement 70% et 100% de risque du cancer dans la population étudiée ($p < 0.0001$). Une grande étude de cohorte réalisée au Japon a trouvé que la consommation de thé vert ne présente aucune association avec le cancer localisé mais elle était associée à une diminution dose-dépendante du risque de cancer avancé. Cependant la consommation de 5 tasses ou plus par jour comparativement à moins de 1 tasse / jour de thé vert peut réduire significativement le risque de cancer dans la population étudiée ($RR=0.52$) (**Kurahashi et al., 2008**).

Le café semble aussi d'être un facteur de prévention du cancer ; la consommation de 3 tasses ou plus par jour diminue 79% du risque du cancer ($RR= 0.31$). Cependant, ce résultat est dans les limites et statistiquement non significatif ($p= 0.06$).

Aucune association n'a été notée entre la consommation des plantes médicinales et risque du cancer ($p= 0.88$).

I.2.2.D. Relation entre les habitudes et le risque de cancer**Tableau 06** : Relation entre les habitudes toxiques et le cancer.

	Cas, n (%)	Témoins, n (%)	OR ^a	IC à 95% ^a	RR ^a	IC à 95% ^a	P ^a
Le tabagisme :							
Non-fumeurs	53(77)	147(74)	1				
Anciens fumeurs	7(10)	25(13)	0.82	0.41 - 1.65	0.77	0.31 - 1.90	0.6682
Fumeurs actuels	9(13)	26(13)	0.96	0.42 - 2.18	0.97	0.52 - 1.78	1.0000
Consommation d'alcool :							
Jamais	61(88)	185(93)	1				
Anciens utilisateurs	1(1)	3(2)	1.00	0.18-5.58	1.01	0.10- 9.90	1.0000
Utilisateurs actuels	7(10)	10(5)	2.12	0.77- 5.82	1.66	0.90- 3.05	0.1545

OR : le odds ratio ; **RR** : le risque relatif ; **IC à 95%** : l'intervalle de confiance à 95% ; ^a déterminé par le test chi carré.

Aucune association n'a été trouvée entre le tabac et le risque du cancer. (OR=1, RR= 1,01 ; p= 1,0000) chez les anciens utilisateurs Alors que chez les utilisateurs actuels (OR= 2,12 ; RR= 1,66 ; p=0,1545).

Mais une association a été observé entre l'alcool et le risque de cancer ; les utilisateurs actuels d'alcool ont un risque 1.66 fois plus élevé, cependant statistiquement ces résultats ne sont pas significatifs (p=0.1545). Néanmoins nos résultats sont compatibles avec de nombreuses études soutenu l'hypothèse que l'alcool pourrait augmenter le risque de cancer. Dans une étude récente, la consommation d'alcool durant une longue période dans la vie a augmenté significativement le risque de cancer agressif et non agressif (**Gregor et al., 2013**). Une étude Américaine a trouvé que les personnes qui consommaient de grandes quantités d'alcool dans une courte duré étaient également exposés à un risque élevé de cancer (**Platz et al., 2004**).

I.2.3. Résultats et discussions (herboriste)

Notre étude a concerné 15 herboristes. Qui sont répartis sur six régions (Nouvelle ville, St-Jean, Ain Smara, Dakesi, el Kheroub, Hamma Bouziane), les clients de l'herboriste sont des femmes et des hommes, dont l'âge moyen est de 46 ans avec des extrêmes allant de 40 à 49 et une prédominance féminine.

I.2.3.1. Niveau d’instruction de l’herboriste

Notre étude indique que (33%) des herboristes avaient un niveau d’étude supérieure, et le restent se répartissent entre un niveau d’instruction moyen (27%), un niveau secondaire (20%), (13%) analphabète et seulement (7%) avaient un niveau d’étude primaire (figure 26).

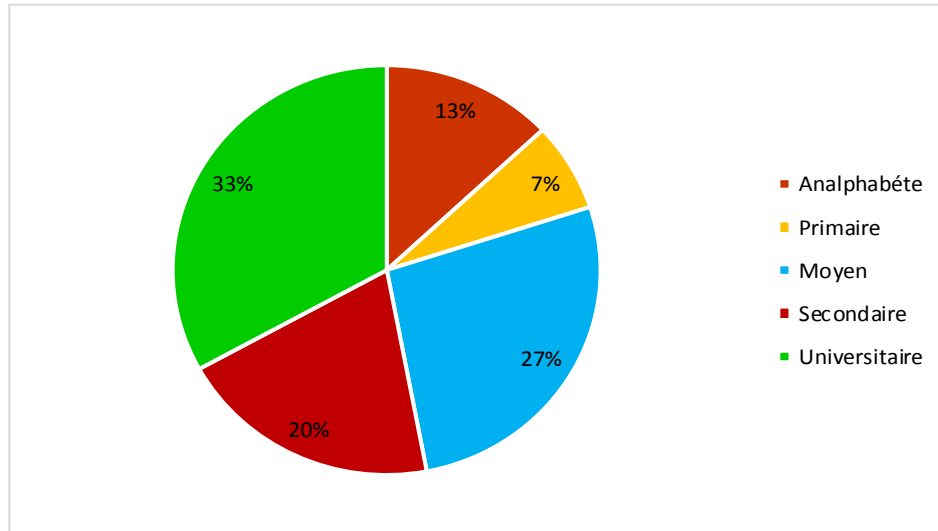


Figure 26 : Répartition des herboristes selon le niveau d’instruction.

I.2.3.2. Classement des plantes médicinales antidiabétiques les plus demandées et utilisées par les sujets diabétiques et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.

Les espèces végétales inventoriées étaient essentiellement représentées par *Olea europaea L* (20%), *Artemisia herba-alba Asso* (13%) *Ajuga Iva L. shreb* (9%), *Centraurium erythraea Rafn* (7%) , (*Salvia officinalis L*, *Taraxacum officinalis*, *Trigonella foenum-graecum*, *Lupinus Albus L*, *Cinnanomum zeylanicum*)(6%), (*Urtica doica L*, *Teucrium polcum L*)(4%) , (*Orignum majorana L*, *Lepidium sativum L*, *Acacia*)(3%), (*Artemisia campestris L*, *Myrtus communis L*, *Joglans regia L*, *Zygophyllum gaetulum*)(1%).(tableau 07)

Ces espèces végétales, appartenant à 11 familles, dont la famille des Lamiacées est la plus dominante avec 4 espèces; ceci confirme l’étude de (Kemassi et al.,2014).

Tableau 07 : Classement des plantes médicinales antidiabétiques les plus demandées et utilisées par les sujets diabétiques et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.

<i>Famille</i>	<i>Nom latin</i>	<i>Nom vernaculaire commun</i>	<i>Fréquence de citation</i>	<i>Partie utilisée</i>	<i>Mode de préparation</i>	<i>Posologie</i>	<i>Horaire de prise</i>	<i>Origine</i>
Oléacées	<i>Olea europaea</i>	Zitoun /Olivier	20%	Feuilles	Infusion Décoction	3fois/j	Après les repas	Cultivée
Astéracées	<i>Artemisia herba alba Asso</i>	Chih /Armoise blanche	13%	Aérienne	Infusion Décoction	1 à 3 fois /	Matin	Spontanés
	<i>Artemisia canestris L</i>	Tagofte /Armoise rouge	1%	Aérienne	Infusion	1 fois/ J	Matin	Spontané
	<i>Taraxacum officinalis</i>	Hendebe / Pissenlit	6%	Feuille Racine	Infusion	1 fois/ J	Matin	Spontanés
Lamiaceae	<i>Origanum majorana L</i>	Bardakouche /Marjolaine	3%	Feuille	Infusion	1 -4 fois/ J	Aléatoire	Spontané
	<i>Teucrium polidactylum L</i>	Jaada /Germandrée tementeuse	4%	Feuille Somité Fleurs	Infusion / décoction	1 fois/ J 3 fois/J	Matin	Cultivée
	<i>Salvia officinalis L.</i>	Maramia /Sauge	6%	Feuilles	Infusion Décoction	1 fois/ J 3 fois / J	Matin Midi Soir	Cultivée
	<i>Ajuga reptans L.</i>	Chendgoura /Ivette	7%	Plante Entière	Infusion	2 fois/ J	Matin Midi Soir	Spontanés
Fabacées	<i>Trigonella foenum-graecum L</i>	Helba / Fenugrec	6%	Graines	Décoction Macération	1 à 3 fois /	Matin	Spontanés
	<i>Lupinus Albus L</i>	Termes elmour / blanc	6%	Graines	Infusion	2 fois/ J	Aléatoire	Introduite
Urticaceae	<i>Urtica dioica L</i>	Hurrayg / L'ortie	4%	Suc, Racines	Infusion / décoction	1 fois/ J	Matin	Spontanés
Lauracées	<i>Cinnamomum</i>	Karfa / La cannelle	6%	Ecorce	Infusion / décoction	1 fois/ J	Aléatoire	Introduite

	<i>zeylanicum</i>				coction			
Gentianacées	<i>Centraurium erythraea Rafn</i>	Marraret lahnech / Petite centaurée	9%	Plante entière	Infusion Décoction	2 fois/ J	Matin	Spontanés
Barassicacées	<i>Lepidium sativum L</i>	Hab errchad / Cresson alénois	3%	Graines	Infusion	1 fois/ J	Matin	Cultivées
	<i>Acacia</i>	Loubane / Gomme arabique	3%	Résine	Gomme	Aléatoire	Aléatoire	Introduite
Myrtaacées	<i>Myrtus communis L</i>	Ryhane / Myrte	1%	Feuille	Infusion	1 fois/ J	Matin	Spontané
Juglandacées	<i>Joglans regia L</i>	Jouza / Noyer commun	1%	Feuille	Infusion	1 -4 fois/ J	Après les repas	Cultivé
Zygotphyllacées	<i>Zygophyllum gaetulum</i>	Agga/ Zygophille	1%	Fleurs feuilles	Décoction	3 fois/J	Soir	Spontané

I.2.3.3. Classement des familles des plantes médicinales anticancéreuses les plus demandées, utilisées par les sujets cancéreux et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.

Les espèces végétales inventoriées étaient essentiellement représentées par *Ephédra alata alenda* (**20%**), *Curcuma longa L* (**18%**), *Berberis vulgaris* (**15%**), *Aristolochia longa L* (**13%**), (*Nigella sativa*, *Annona muricata*, *Ceratonia siliqua L*), (**8%**), (*Ceratonia siliqua L*, *Punica granatum L*) **3%**), (*Thymus vulgaris*, *Atriplex hortensis*). (**2%**) (**tableau 08**).

Ces espèces végétales, appartenant à 10 familles, dont la famille des Zingiberaceae est la plus dominante avec 2 espèces.

Tableau 08 : Classement des plantes médicinales anticancéreuses les plus demandées, utilisées par les sujets cancéreux et conseillées par les herboristes selon leurs fréquences de citation.

Famille	Nom latin	Nom vernaculaire-commun	Fréquence citation	Partie utilisée	Mode préparation	Posologie	Horaire de prise	Origine
Ephedraceae	<i>Ephedra alata alend</i>	Alenda / Ephèd	20%	Tige	Infusion décoction	2 fois /J	Après les 3 repas	Sauvage
Zingiberaceae	<i>Curcuma longa L</i>	Kurkum /Curcumine	18%	Rhizome	Infusion décoction cataplasme	1 fois /J	Aléatoire	Importée
	<i>Zengiber officinale</i>	Zanjabile/ Gingembre	8%	Rhizome	Infusion : macération	Aléatoire	Aléatoire	Importée
Berbéridacées	<i>Berberis vulgaris</i>	Oud ghriss/ Le bois d'agaro	15%	Racines feuilles	Infusion / décoction	2 -3 fois /J	Après les 3 repas	Importée
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia longa</i>	Belrostom/ Sarrasine	13%	Ecorce de racine, tige feuilles, fruits	Infusion / décoction	2 -3 fois /J	Soir	Sauvage
Rénonculacées	<i>Nigella sativa</i>	El Haba sawda La nigelle	8%	Graines	Infusion / poudr	1 fois /J	Matin	Importée
Annonaceae	<i>Annona muricata</i>	Graviola/ Corossol	8%	Feuilles, fleurs, racines, graines, écorces, fruits	Infusion / macération / décoction	2 -3 fois /J	Après les 3 repas	Importée
Lamiaceae	<i>Thymus vulgaris</i>	Zaater /Origan	2%	Feuilles, tiges, fleur sommités	Infusion / cataplasme	2 -3 fois /J	Après les 3 repas	Sauvage, cultivé

Chénopodiacées	<i>Atriplex hortensis</i>	Ktaf /Arroche	2%	Feuilles	Infusion / décoction	2 fois /J	Matin, soir	Sauvage
Fabaceae	<i>Ceratonia siliqua</i>	Kharroube/ Caroubier	3%	Fruits	Décoction / infusion	1 fois /J	Aléatoire	Cultivé
Lythracées	<i>Punica granatum</i>	Romann/ Grenadier	3%	Ecorce du fruit et la racine	Infusion / macération / décoction	3-5 fois/J	Matin	Cultivé

II. Etude expérimentale in vitro : Évaluation des polyphénols totaux, flavonoïdes et du pouvoir anti radicalaire, des extraits des plantes sélectionnées et choisies.

II.1. MATERIELS

II.1.1. MATERIEL VEGETAL

On se basant sur les résultats issus du questionnaire destiné aux herboristes et aux patients, les plantes les plus utilisés par les patients cancéreux et diabétiques sont choisies pour cette étude. Ces plantes sont :

1- Wraq zitoun

2- Alanda

3- Chendgoura

4- Borstoum

II.1.1.A. Collecte des plantes

- *Olea europaea* L (20%)
- *Ephédra alata alenda* (20%)
- *Ajuga Iva* L. shreb (9%)
- *Aristolochia longa* L (13%)

II.1.1.B. Préparation des extraits

Les différentes étapes de la préparation des extraits bruts sont réalisées au niveau de l'unité de recherche : Unité de Recherche : Valorisation des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives et Analyses Physicochimiques et Biologiques, Département de Chimie, Université Frères Mentouri Constantine1, 25000 Constantnie, Algérie. L'extraction est réalisée par la Doctorante **Laraba Meriem**.

II.2. METHODE

II.2.1. Etude *in vitro*

II.2.1.A. Détermination des Polyphénols

La teneur totale en phénols dans les extraits des plantes a été déterminée en utilisant le réactif Folin-Ciocalteu selon la méthode de (**Singleton *et al.*,1999**). L'extrait est solubilisé dans le méthanol (MeOH) à une concentration de 1mg/ml. Les tubes à essai ont été secoués pendant 2 h à une température ambiante et l'absorbance est mesurée à 765 nm en utilisant un spectrophotomètre.

La concentration des composés phénoliques totaux a été déterminée en µg d'équivalent d'acide gallique (GAE) par mg d'extrait en utilisant l'équation suivante du courbe étalon d'acide gallique.

$$\text{Absorbance} = 0.001 \times [\text{acide gallique}].$$

II.2.1.B. Détermination des flavonoïdes

La teneur totale en flavonoïdes dans les extraits des plantes a été déterminée selon la méthode de (**Ordonez et al.,2006**). On ajoute à l'extrait préparé dans le méthanol à une concentration de 1mg/ml, $AlCl_3$ à 2%. Après 1 h d'incubation à température ambiante, l'absorbance est mesurée à 420 nm. La concentration des flavonoïdes a été déterminée en μg d'équivalent de quercétine (QE) par mg d'extrait en utilisant l'équation suivante du courbe étalon de la quercétine.

$$\text{Absorbance} = 0.034 \times [\text{quercétine } (\mu g)] + 0.015.$$

II.2.1.C. Evaluation du pouvoir anti radicalaire (DPPH)

La capacité des extraits des plantes à piéger le radical DPPH. (2,2 diphényl-1-picrylhydrazyle) a été évaluée par la méthode de (**Braca et al.,2001**). Après la préparation de la solution méthanolique du DPPH, une quantité de la solution du DPPH (0.004%) a été ajoutée à des concentrations croissantes d'extrait ou de la vitamine C, préparés dans le méthanol. Les tubes à essai des échantillons ont été incubés à l'obscurité et à une température ambiante pendant 30 min. L'absorbance a été ensuite mesurée à 517 nm. La vitamine C a été utilisée comme contrôle positif et le pourcentage d'activité de piégeage de DPPH (I %) a été calculé en utilisant l'équation :

$$I \% = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100.$$

A₀ : Absorbance de la solution de DPPH seule

A₁ : Absorbance de la solution de DPPH + l'extrait ou de la vitamine C.

Les concentrations inhibitrices médianes (IC₅₀) de l'extrait et de la vitamine C ont été calculées à partir des équations des courbes de tendances linéaires obtenues des graphiques de la variation du pourcentage d'inhibition du radical DPPH, (I %) en fonction des concentrations croissantes des extraits et de la vitamine C.

II.2.1.D. Inhibition de la peroxydation lipidique (LPO)

La capacité des extraits des plantes à inhiber la peroxydation lipidique a été évaluée par le dosage de la concentration d'MDA, qui résulte de la peroxydation lipidique suivant la méthode de (**Banerjee et al.,2005**). Cette méthode est basée sur la réaction de jaune d'oeuf et l'acide thiobarbiturique. L'homogénat de vitellus d'oeuf à 10%, et $FeSO_4$ (0.07 M) ont été ajoutés. Le mélange a été incubé ensuite avec des concentrations croissantes de l'extrait ou de la vitamine C à 37 ° C pendant une heure. Après incubation, on ajoute successivement le TCA 20% (acide trichloracétique) et le TBA 1% (acide thiobarbiturique). Les échantillons ont été mélangés puis incubés une deuxième fois pendant 15 minutes à 95°C.

Après centrifugation les substances réactives thiobarbiturique résultantes (TBARS) ont été mesurées dans le surnageant à 532 nm. La vitamine C a été utilisée comme contrôle positif et le pourcentage d'inhibition de la peroxydation lipidique (I %) a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$I \% = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100.$$

A₀ est l'absorbance de témoin (sans extrait ou vitamine C)

A₁ est l'absorbance de l'échantillon + de l'extrait ou de la vitamine C.

Les concentrations inhibitrices médianes (IC₅₀) de l'extrait de la plante et de la vitamine C ont

II.2.2. ETUDE STATISTIQUE

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test t Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :

ns ; $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative.

* ; $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative.

** ; $0,05 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative.

*** ; $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

II.3. RESULTATS ET DISCUSSIONS

II.3.1. Les dosages réalisés *in Vitro*

II.3.1.A. Dosage des composés phénoliques et flavonoïdes totaux.

Tableau 09 : La teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes dans les extraits hydro alcoolique des quatre plantes, wraq zitoun (W), Alanda (A), Chendgoura (Ch) et Borstoum (B).

	Extrait W (Wraq zitoun)	Extrait A (Alanda)	Extrait Ch (Chendgoura)	Extrait B (Borstoum)
Polyphénols	161,66 ± 1,154 µg (EAG/mg Ext).	140 ± 2 µg (EAG/mg Ext).	43 ± 1 µg (EAG/mg Ext).	20 ± 0,816 µg (EAG/mg Ext).
Flavonoïdes	14,09 ± 0,089 µg QE/mg Ext	6,80 ± 0,78 µg QE/mg Ext	6,32 ± 0,221 µg QE/mg Ext	1,60 ± 0,181 µg QE/mg Ext

Les résultats de dosage des polyphénols révèlent que l'extrait hydro alcoolique des plantes W, A, Ch et B présentent une richesse en composés phénoliques égale à 161,66 ; 140 ; 43 et 20 µg d'équivalent d'acide gallique/mg de l'extrait (EAG/mg Ext) respectivement. Par contre l'évaluation quantitative des flavonoïdes montre que l'extrait wraq zitoun contient une

quantité plus ou moins importante en flavonoïde égale à 14,09 μg d'équivalent de quercétine/mg d'extrait. Les extraits des plantes Alanda et Chendgoura contiennent presque la même quantité mais elles sont moins faibles que l'extrait W. En revanche, l'extrait de la plante Borstoum contient une petite quantité de flavonoïdes comparant à l'extrait W.

II.3.1. A.1. Le piégeage du radical DPPH

Tableau 10 : l'IC₅₀ des quatre extraits étudiés.

DPPH	Extrait w(warek zitoun)	Extrait A (alanda)	Extrait ch (chendgoura)	Extrait b (borstoum)
IC 50 ($\mu\text{g/ml}$)	44,98 \pm 3,90 $\mu\text{g/ml}$	32,37 \pm 0,42 $\mu\text{g/ml}$	136,99 \pm 31,03 $\mu\text{g/ml}$	398,64 \pm 3,72 $\mu\text{g/ml}$

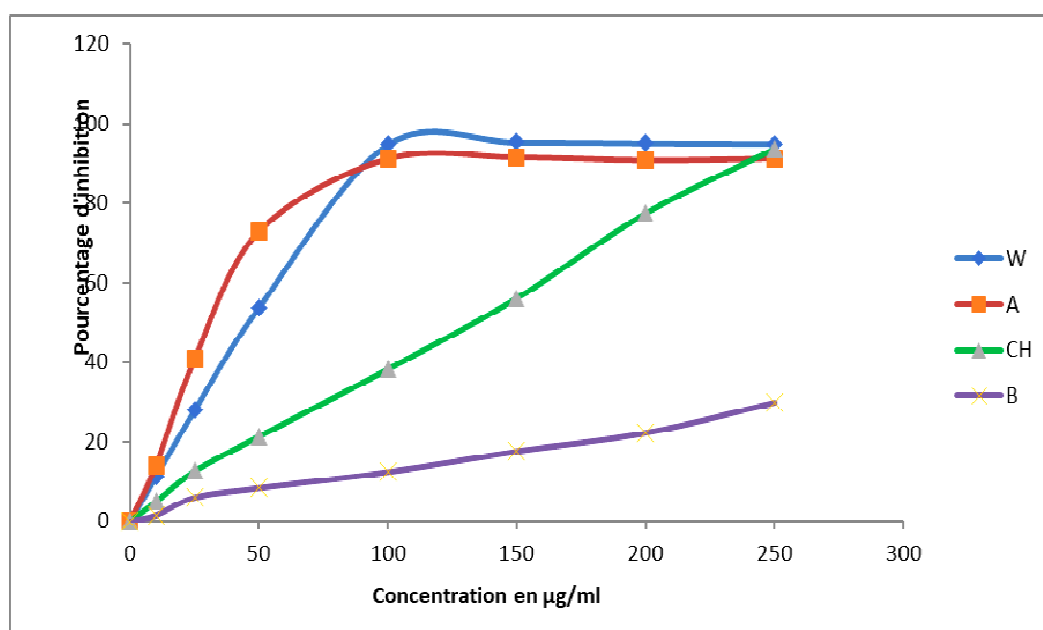


Figure 27 : Pourcentage d'inhibition du radical DPPH des extraits testés. les valeurs sont des moyennes \pm SD (n = 3).

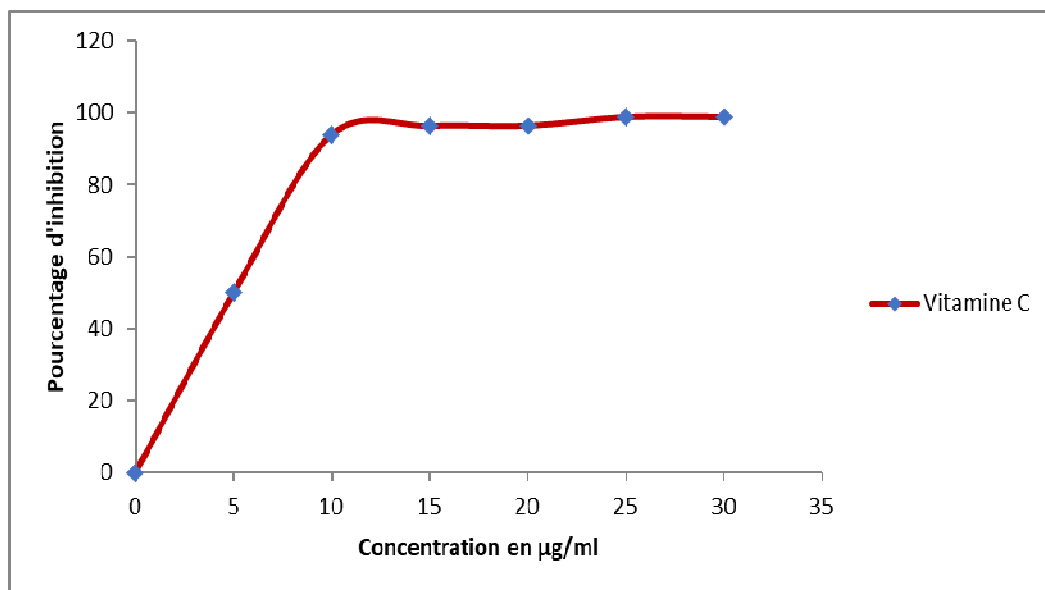


Figure 28 : L'activité antiradicalaire de la vitamine c vis à vis du radical libre DPPH. Les valeurs sont des moyennes \pm SD (n = 3).

Dans le test du piégeage des radicaux libres DPPH « 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl », les antioxydants réagissent avec une couleur violette foncé du DPPH ayant un électron libre non apparié ; et la convertissent en couleur jaune, présentant une capacité de don d'hydrogène dépendante de la concentration.

Avec des techniques spectrophotométriques, et sous une absorbance (DO) lue à 515nm, et à partir des valeurs obtenues par les formules données, on a pu calculer le pourcentage du piégeage du radical DPPH, ainsi le traçage des courbes montrant la variation de cette inhibition en fonction de différentes concentrations présentées sur la (figure 27).

Nous avons ainsi déterminé graphiquement la concentration correspondante à 50% d'inhibition (IC50).

En comparant l'IC50 des quatre extraits étudiées, avec celle de la Vitamine C (5 µg/ml), on remarque que l'extrait possède une activité anti radicalaire. Donc il a une capacité de piéger le radical DPPH.

II.3.1. A.2. L'évaluation de la peroxydation lipidique (LPO) in vitro

L'évaluation des capacités de l'extrait à inhiber la peroxydation lipidique (non enzymatique réalisée dans le jaune d'œuf, et excitée par le FeSO₄) est illustrée dans (la figure 29).

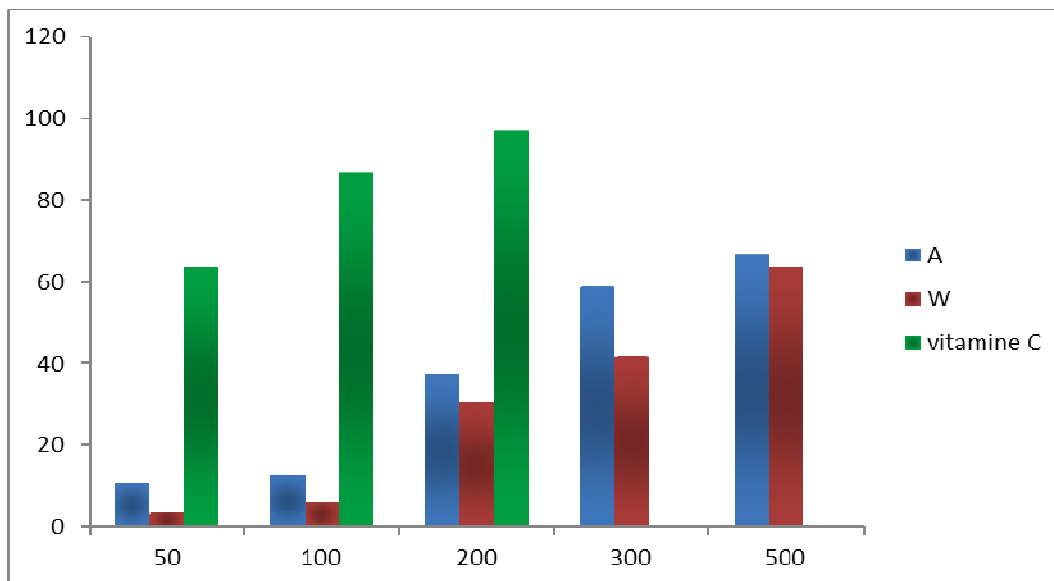


Figure 29 : Histogramme comparatif d'inhibition de la peroxydation lipidique par les extraits brute et la vitamine C. Les valeurs sont des moyennes \pm SD (n = 3).

Les résultats illustrés dans la figure montrent une diminution dose-dépendante de la peroxydation lipidique. Cette diminution a été observée avec les extraits des deux plantes (A, W) présentant une IC₅₀ = (230,48 \pm 6,05 ; 375,59 \pm 15,39) respectivement, alors que celle de la vitamine C est égale à (20 \pm 0,17 μ g/ml). Donc le pourcentage d'inhibition % des extraits A, W et la vitamine C sont (10,70% \pm 2,39 ; 3,39% \pm 0 et 63,9 % \pm 1,44) respectivement.

✓ En comparant avec la Vit. Ce résultat montre que les deux extraits ont une faible capacité d'inhiber la peroxydation lipidique.

Conclusion

L'Algérie présente une valeur patrimoniale extraordinaire est constitué un site remarquable par leur diversité, mais cette richesse reste toujours inventorier. Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques.

Dans notre étude nous avons analysé la relation entre les principaux facteurs de risque et de prévention cités dans la littérature et le risque de diabète et de cancer. Dans l'étude épidémiologique cas-témoins réalisée montre que le développement de ces deux maladies dans notre population peut être associé à l'âge, aux habitudes alimentaires, au mode de vie et habitudes toxiques. Et pour l'étude réalisée *in vitro*, l'estimation de la concentration des polyphénols et des flavonoïdes a montré que l'extrait *aqueux* des quatre plantes étudié est riche en ces composés, ainsi que le test du DPPH a validé sa capacité à piéger les EROs. Or que l'inhibition de la peroxydation lipidique et le maintien de la stabilité membranaire ont été absolument bien constaté vis-à-vis l'influence de ces extraits.

Les perspectives de notre étude sont encore nombreuses, en vue de l'intérêt de ce sujet, il nous semble donc intéressant d'améliorer et de valoriser notre champ de recherche envers l'inventaire le plutôt possible des plantes médicinales qui possèdent des effets thérapeutiques antidiabétiques et anticancers. Ainsi que l'identification des molécules bioactives naturellement présentes dans ces plantes dans l'espoir de développer des substances potentiellement efficaces dans le traitement du diabète et de cancer et qui intervenant dans ces effets hypoglycémiant, antioxydant et anti hémolytique ainsi que faire un plan performant dans la prise en charge des diabétiques et des cancéreux au moindre coût.

Résumé

La phytothérapie est une pratique ancestrale, souvent adoptée par des patients souffrants de pathologies chroniques ou lourdes, cas du diabète et du cancer. Dans le but d'étudier la nature et la fréquence d'usage des plantes médicinales utilisées par les diabétiques et les cancéreux, une étude épidémiologique et statistique a été menée auprès de 116 patients diabétiques et 69 patients cancéreux consultant au niveau des hôpitaux et/ ou polyclinique de la wilaya de Constantine, et 198 témoins sains ne présentant aucune pathologie. Il s'agit d'une étude transversale, descriptive qui s'est étendue sur une durée de 3 mois (Mars, avril, Mai 2019).

Le but des informations requises par les trois questionnaires (les deux premiers destinés aux patients diabétiques et cancéreux et le troisième est destiné à quinze herboristes se trouvant au niveau de la wilaya de Constantine) et d'avoir la liste des différentes plantes médicinales les plus demandées et utilisées dans le traitement des deux cas pathologiques). Ces données ont été traitées et analysées par le logiciel *Graph Pad Prisme version 7*. L'approche bibliographique a permis d'identifier les plantes les plus utilisées et de compléter leurs informations nécessaires. Les plantes ont été répertoriées dans des tableaux, regroupant l'identification des plantes par leurs noms scientifiques, les parties utilisées, les modes d'utilisation et la fréquence d'usage.

D'autre part, des expériences ont été réalisées *in vitro*, pour évaluer l'activité antioxydante (piégeage de DPPH et inhibition du LPO) .De plus, cette activité est fortement corrélée avec les teneurs en flavonoïdes et en phénols totaux.

Mots clé : plantes médicinales, cancer, diabète, étude épidémiologique et statistique, Constantine. Antioxydante.

Abstract

Herbal medicine is an ancestral practice, often adopted by patients suffering from chronic diseases, cases of diabetes and cancer. In order to study the nature and frequency of use of medicinal plants used by diabetic and cancer patients, an epidemiological and statistical study was conducted in 116 diabetic patients, 69 cancer patients consulting at several Hospitals and / or polyclinic in the wilaya of Constantine, and 198 healthy controls with no pathology. This is a cross-sectional, descriptive study that lasted for a period of 3 months (March, April, and May 2019).

The information required through three kinds of questionnaires (the first two are for diabetic and cancer patients and the third is for fifteen herbalists at the wilaya of Constantine. whose goal is: to have the list of the different most requested and used medicinal plants in the treatment of the two pathological cases). These datas were processed and analysed by the *Graph Pad Prisme software version 7*. The bibliographic approach allowed to identify the most used plants and to complete their necessary information's. The plants have been listed in tables, grouping together the identification of plants by their scientific name, the parts used, the directions for use and the frequency of use.

On the other hand, experiments were conducted *in vitro* to evaluate antioxidant (DPPH trapping and LPO inhibition). Moreover, these activities are strongly correlated with the flavonoid and total phenol contents.

Key Word : medicinal plants, cancer, diabetes, Constantine, Antioxidant.

الملخص

طب الأعشاب هو ممارسة منذ القدم، وغالبًا ما يتم تبنيها من قبل المرضى الذين يعانون من الأمراض المزمنة أو المستعصية مثل حالات السكري والسرطان. فمن أجل دراسة طبيعة وتواتر استخدام النباتات الطبية، أجريت دراسة وبائية وإحصائية على 116 مريض بالسكري و69 مريض بالسرطان يتشخصون في عدة مستشفيات و/أو عيادة متعددة الخدمات بولاية قسنطينة بالإضافة إلى 198 شاهدة لا يشكو من أي مرض. استمرت هذه الدراسة الوصفية المستعرضة لمدة 3 أشهر (مارس، أبريل، ماي 2019)

تم جمع المعلومات من خلال ثلاثة أنواع من الاستبيانات (الأول خاص بمرضى السكري والثاني لمرضى السرطان والثالث مخصص لخمسة عشر عشاب على مستوى ولاية قسنطينة. والغرض من ذلك هو: الحصول على قائمة مختلف النباتات الطبية الأكثر طلبًا واستخدامًا في علاج كل من الحالات المرضية). تمت معالجة هذه المعطيات وتحليلها بواسطة برنامج *Graph Pad Prisme version* بحيث يسمح النهج البيولوجي بتحديد النباتات الأكثر استخدامًا واستكمال المعلومات اللازمة. كما تم إدراج النباتات في الجداول، حيث تم تجميعها معًا لتحديد 7 حسب اسمها العلمي والأجزاء المستخدمة لها وطرق الاستعمال وتكرار الاستخدام.

في هذا السياق، أجريت دراسة في المختبر لتقييم تأثير بعض النباتات المضادة لمرض السكري، والمضادة للسرطان، كمضادات للأكسدة.

أشارت اختبارات مضادات الأكسدة التي أجريت في المختبر لاقتناص جذر ال (DPPH وتثبيط LPO)، يرتبط هذا النشاط بقوة مع محتويات الفلافونويد والفينول الكلي.

المفردات الاستدلالية: نباتات طبية، مرض السكري، السرطان، دراسة وبائية وإحصائية، قسنطينة، مضادات الأكسدة

-A-

- Abayomi S.(2010).**Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique.In Karthala (Ed) .109,7,57-98.
- Abd-elkader M, Kassem F, Abdallah R.(2003).**Two alkaloids from *Ephedra aphylla* growing in Egypt.Natural Product Sciences.9,2,52.
- Abdulaziz A, Al-qarawi E.(2010).**Maintenance of *Ephedra alata* Seeds Viability via Storage Containers.American Journal of Plant Sciences.1,2,138-146.
- Abou-elhamd H.M, El-sayed M.A, Hegazy M.E, Helaly S.E, Abeer M.E, Naglaa S.M.(2010).**Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*.Rec Nat Prod.4,1,25.
- Abourashed E.A, El-alfy T.I, Abir K.W.(2003).**Ephedra in Perspective.A current Review Phytother Res.17,8,703-712.
- Abu-irmailehand B, Afifi F.(2003).**Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbes.J Ethnopharmacol.89,4,193.
- Aftab A, Asif H, Mohd M, Shah A, Abul K, Siddique N.A, Zoheir A.(2013).**A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb.Asian Pac J Trop Biomed.3,5,337–352.
- Aimé-genty N.(1997).**La cellule : Dictionnaire encyclopédique.Edition Vuibert.23,1,54-80.
- Al-achi A.(2005).**Herbs that affect blood glucose Levels.Women's Health in Primary Care.8,7,325-330.
- Allalli H, Benmahdi H, Dib A, Tabti B, Ghalem S, Benabadji N.(2008).**Phytothérapie of diabète in west Algeria.Asian Journal of Chemistry.20,4,2701-2710.
- Al-qarawi A, Elsayed-fath A, Hashem A.(2012).**Effect of *Ephedra alata* on nucleic acids and nitrogen metabolism of seedborne aspergillus flavus.Pak J Bot.44,1,425-428.
- Al-shamaony L, Al-khazraji M.S, Twaij H.A.(1994).**Hypoglycemic effects of Artemisia herba-alba : effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals.J Ethnopharmacol.43,3,167-171.
- Anchala I, Paranagama K, Charitha P, Goonasekara L.(2019).**Medicinal plants commonly used against cancer in traditional medicine formulae in Sri Lanka.Saudi Pharmaceutical Journal.xxx,xxxx,xxx.
- Arayne M.S, Sultana N, Bahadur S.S.(2007).**The Berberis story : *Berberis vulgaris* in therapeutics.Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.20,1,83-92.
- Ardailou R.(2002).**La thérapie génique : sa place actuelle et son avenir.La Revue de Médecine Interne.23,679-682.

- Aronne G, Demicco V.(2004).**Hypocotyl features of *Myrtus communis* (Myrtaceae): a many-sided strategy for possible enhancement of seedling establishment in the Mediterranean environment. *Botanical Journal of the Linnean Society*.145,2,195–202.
- Arvy M, Gallouin F.(2003).**Epices aromates et condiments. *Belin Ed*.11,2,216-219.
- Asgarpanah J, Roohi E.(2015).**Phytochemistry and pharmacological properties of *Equisetum arvense L.* *Journal of medicinal plant research*.6,21,88-101.
- Auberval N.(2010).**Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydant d'origine naturelle. *Alternative Medicine Review*.257,23,7001-7012.
- Auckland A.(2008).**Surgery adjuvant therapy beneficial for cervical cancer. *Inpharma weekly*.1,6,23-33.
- Azzi R.(2013).**Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ;Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. *Biologie Biochimie*.45,5,123-472.

-B-

- Baby J, Jini D.(2013).**Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and it's medicinal potency. *Asian Pac J Trop Dis*.3,2,93–102.
- Bahare S, Stojanovi Z.R, Mateji J, Sharifi-rad M, Nanjangud V, Kumar A, Martins N, Sharifi-rad J.(2019).**The therapeutic potential of curcumin : A review of clinical trials. *European Journal of Medicinal Chemistry*.163,527-545.
- Baldé N.(2006).**Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa: an example from Guinea. *International Journal of Green Pharmacy*.24,7,147-150.
- Banerjee A, Dasgupta N, De B.(2005).***In vitro* study of antioxidant activity of *Syzygium cumini* fruit. *Food Chemistry*.90,727–733.
- Basile A, Biziato D, Sherbet G.V, Comi P, Cajone F.(2008).**Hyperthermia inhibits cell proliferation and induces apoptosis : Relative signaling status of P53, SI 00A4, and Notch in heat sensitive and resistant cell lines. *Journal of Cellular Biochemistry*.14,5,103-212.
- Bekhouche K, Ozen T, Boussaha S, Koldas S, Yenigun S, Lassed S, Demirtas I, Benayache F, Benayache S, Zama D.(2018).**Anti-oxidant, DNA-damage protection and anti-cancer properties of n-butanol extract of the endemic *Perralderia coronopifolia*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*.13,82-89.
- Beloued A.(2001).**Les plantes médicinales d'Algérie.6^{ème} édition.masson.59-67,124.

- Benarba B, Gorbachev A, Aoues A, Meddah B, Vazquez A.** (2015). Use of medicinal plants by breast cancer patients in Algeria. *Excli Journal*.14,1164-1166.
- Benarba B, Gorbachev A, Aoues A, Meddah B, Vazquez A.**(2012). *Aristolochia longa* aqueous extract triggers the mitochondrial pathway of apoptosis in BL41 Burkitt's lymphoma cells. *International Journal of Green Pharmacy*.49,45,287-311.
- Benavente-garcía O, Castillo J, Lorente J, Ortuño A, Del-rio J.**(2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea L.* leaves. *Food Chemistry*.68,4,457-462.
- Benhammou N, Bekkara F.A, Panovska T.K .**(2009). Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*. *Comptes Rendus Chimie*.12,12,1259-1266.
- Benkhniguel O, Ben-akka F, Salhi S, Fadli M, Douira A, Zidane L.**(2014). Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la région d'Al Haouz-Rhamna (Maroc). *Journal of Animal & Plant Sciences*.23,1,3539-3568.
- Benkhniguel O, Zidane L, Fadli M, Elyacoubi H, Rochdi A, Douira A.**(2011). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraa Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Bot Barc*.53,191-216.
- Bennaghmouch.**(2001). Étude pharmacologique de *d'Ajuja Iva*. *Masson*.59,284.
- Bershtein L, Poroshina T, Zimarina T, Tsyrlina E, Zhil-tsova E, Kovalevskii A, Bhandari P.R.**(2015). *Crocus sativus L.* (saffron) for cancer chemoprevention: A mini review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.5,2,81-87.
- Bezza L, Mannarino A, Fattarsi K, Mikail C, Abou L, Hadji-minaglou F, Kaloustian J.**(2010). Chemical composition of the essential oil of *Artemisia herba-alba* issued from the district of Biskra (Algeria). *Bio Med Centra*.8,5,277-281.
- Bhutya R.**(2011). *Ayurvedic Medicinal Plants of India*. Scientific Publishers.1,7,54-98.
- Bleicher-bardeletti F, Duclos B, Vamecq J.**(2014). *Biochimie*.Dunod.513,470.
- Blumental Y, Jérémie B, Driessen M.**(2008). *Gynécologie-obstétrique*. Edition Estem. 55,3,152-367.
- Bosquet F, Hartemann-heurtier A.**(2004). Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Emc-Endocrinologie*.1,1,55-65.
- Boukerker H, Salemkour N, Nouasria D, Benyakhlef B, Nacereddine S, Chalabi K, Nouidjem Y, Belhamra M.**(2016). La végétation steppique au profit de la phytothérapie dans la région d'el bayadh. *Journal Algérien des Régions Arides (JARA) CrstrAano*.13,61-73.

Bouzid A, Chadli R, Bouzid K.(2016).Étude ethnobotanique de la plante médicinale *Arbutus unedo L.* dans la région de Sidi bel abbés en Algérie occidentale. *Phytothérapie*. 57,8,65-75.

Buyschaert M.(2006).Diabétologie clinique.3ème édition.De Boeck.33,134.

Braca A, De-tommasi N, Di-bari L, Pizza C, Politi M, Morelli I.(2001).Antioxydant principles from *Bauhinia terapotensis*. *Journal of Natural products*.64,892-895.

Bruneton J.(2009).Pharmacognosie : plantes médicinales. *phytochimie*.15,4,652-798.

-C-

Cai W, Niu G, Chen X.(2007).Multimodality imaging of the HER-kinase axis in cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.35,186-208.

Casamayou A.(2011).Le safran : l'or rouge des épices. *Annagramme Ed*.79,21,351-947.

Cascella M, Palma G, Barbieri A, Bimonte S, Amruthraj N.J, Muzio M.R, Del-vecchio V, Rea D, Falco M, Luciano A, Arra C, Cuomo A.(2017).Role of *Nigella sativa* and It's constituent thymoquinone on chemotherapy-induced nephrotoxicity: evidences from Experimental Animal Studies. *Nutrients*.9,6,104-109.

Cefalu W.T, Buse J.B, Tuomilehto J, Fleming G.A, Ferrannini E, Gerstein H.C, Kahn S.E.(2016).Update and next steps for real world translation of interventions for type 2 diabetes prevention: reflections from a diabetes care editors expert eorum. *Diabetes Care*.39,7,1186–1201.

Cefalu W.T, Wang Z.Q.(2008).Efficacy of dietary supplementation with botanicals on carbohydrate metabolism in humans. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*.8,3,78–81.

Center M.M, Jemal A, Lortet-tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F .(2012).International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology*.61,6,1079–1092.

Chabner B.A, Roberts T.G.(2005).Timeline : chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews of Cancer*.5,65-72.

Chabosseau S, Derbré S.(2016).Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actualités Pharmaceutiques*.55,552,45-49.

Chavarro J.E, Stampfer M.J, Hall M.N, Sesso H.D, Ma J.A.(2008).Prospective study of fishintake in relation to prostate cancer incidence and mortality. *The American Journal of Clinical Nutrition*.88,5,1297-1303.

Cherif M, Muhammad S, Aqeel A, Shakeel A.K.(2009).Partlal characterization of bacteriocin like inhibitory substance from *bacillus subtilis* BS15 a local soil isolate.Pak J Bot.43,4,2195-2199.

Chevallier A.(2001).Encyclopedia of médicinal plants dorling kindersiey limited. Londres.15,7,95-132.

Coetz P, Ghedir K.(2012).Phytothérapie antiinfectieuse.Springer.54,2,143-201.

Cross A.J, Peters U, Kirsh V.A, Andriole G.L, Reding D, Hayes R.B, Sinha R.A. (2005).Prospective study of meat and meatmutagens and prostate cancer risk.Cancer Research.65,24,11779-11784.

-D-

Dey-lucey M.D, Anoja S, Attele D.D.S, Chun-su yuan M.D.(2002).Alternative therapies for type 2 diabetes.Alternative Medicine Review.7,1,45-58.

Drofler H.P, Roselt G.(1989).The dictionary of healing plants.Blandford Press.19,25,547-571.

Dunn S.E, Kari F.W, French J, Leininger J.R, Travlos G, Wilson R, Barrett J.C.(1997).Dietary restriction reduces insulin-like growth factor I levels, which modulates apoptosis, cell proliferation, and tumor progression in p53-deficient mice.Cancer Research.57,21,4667-4672.

Dupont F, Guignard Y.(2007).Botanique Les familles de plantes.16 éme edition .Elsevier Masson.54,67.

-E-

El-hilaly Y, Adil T, Zafarh M, Badiaa L.(2007).hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects of continuous intrave nous infusion of a lyophilised aqueous extract of *ajuga iva* L schreber whole plant in streptozotocin-induced diabetic rats.Acute hypoglycemic.20,4,261-268.

El- hilaly Y, Lyoussi B.(2002).Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats.Journal of Ethnopharmacology. 80,2,109–113.

Engelman J.A.(2009).Targeting PI3K signalling in cancer : opportunities, challenges and limitations.Nat Rev Cancer.9,550-562.

Evans W.C.(2009).Trease and evans' pharmacognosy : elsevier health sciences fleming TPDR for herbal medicines.Medical Economics Company.616,435-461.

-F-

- Farah I.O, Begum R.A.(2003).**Effect of *Nigella sativa* and oxidative stress on the survival pattern of MCF-7 breast cancer cells.Biomedical Sciences Instrumentation.39,359-364.
- Fezan H.(2008).**Études de quelques plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et du diabète : deux maladies émergentes en Côte d'Ivoire. Sciences & Nature.5,1,39-48.
- Foretz M, Benoit V.(2014).**Les nouvelles promesses de la metformine Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action.Médecine/Sciences.30,82-92.
- Fournier D, Lejeune F, Tourte Y.(2010).**Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France.1^{er} édition.Omnibus.879,892.

-G-

- Gavamukulya Y, Hany F.W, El-shemy A.(2017).***Annona muricata* : is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard.Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.10,9,835–848.
- Gann P.H, Hennekens C.H, Sacks F.M, Grodstein F, Giovannucci E.L, Stampfer M.J.(1994).**Prospective study of plasma fattyacids and risk of prostate cancer.Journal of the National Cancer Institute.86,4,281-286.
- Gaube G, Camille A, Ziegler R.F, Romualdo J.P, Calil B.J, Gilberti H, Hübscher L, Bauermann L.(2019).**Antidiabetic effects of *Olea europaea L.*leaves in diabetic rats induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin.Journal of Ethnopharmacology.23,5,1-7.
- Sa G , Das T .(2008).**Anti cancer effects of curcumin : Cycle of life and death.Bio Med Centra.3,1,14.
- Gazdar A.F, Brambilla E.(2011).**Preneoplasia of lung cancer.Cancer Biomark.9,385-396.
- Germosén-robineau L, Weniger B, Carballo A, Lagos-witte S.(1996).**Pharmacopée végétale caribéenne : Saint-Domingue.1^{er} edition.176,198.
- Gigon F, Lejeune R.(2010).***Huile d'olive, Olea europaea L.*Phytothérapie.8,2,129–135.
- Gongabc H.Y, Liud G.H, Xiaoying L.Z.(2004).**Analysis of essential oils of *Origanum vulgare*from six production areas of China and Pakistan.Botanical Journal of the Linnean Society.24,1,25-32.
- Gonzalez M.V, Coque M, Herrero M.(1996).**Pollen-pistil inter action in kiwi fruit (*Actinidia deliciosa* ,Actinidiaceae).Amer J Bot.83,148-154.
- Ghourri M.(2013).**Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète au sahara Marocain (Tan-Tan).Journal of Animal and Plant Sciences.17,1,2388-2411.

- Grimaldi A.(2009).**Traité de diabétologie.2 éme édition.Flammarion Médecine-Sciences.892-995.
- Greche H, Ennabili A.(2007).**Recherches sur les plantes aromatiques et médicinales.Journal of Cardiac Failure.19,3,255–257.
- Green P.S.(2002).**A revision of *Olea L.*Kew Bulletin.57,7,91-140.
- Guéritat J.(2015).**Exercice physique et progression du cancer de la prostate : effets combinés avec la prise d'antioxydants naturels ou la radiothérapie externe : identification de voies de signalisation redox-dépendantes.Université de Rennes.82,101.

-H-

- Halimi S.(2005).**Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2.La presse Médicale.34,18,1287-1292.
- Hartmann A.(2007).**From waste products to ecochemicals : fifty years research of plant secondary metabolism.Phytochemistry.68,281,2846-2851.
- Hartemann A, Grimaldi A, Andreeli F, Bosquet F, Bourron O, Ciangura C, Halbron M, Jacqueminet S, Masseboeuf N, Sarchon C.(2013).**Guide pratique du diabète .5éme Edition. Elsevier Masson.294,978.
- Hegazi G.A, El-lamey T.M.(2011).***In vitro* production of Some phenolic compounds from *Ephedra alata Decne* J.Appl Environ Biol Sci.1,8,158-163.
- Helambe S, Dande R.(2015).**Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum L.*).An Overview.2,4, 976-822.
- Hezir B.(2012).**Les plantes medicinales et diabete de type 2 (a propos de 199 cas).Médecine générale.14,5,12-54.
- Hmamouchi M.(1999).**plantes alimentaires, aromatiques, condimentaires, médicinales et toxiques au Maroc.Actualités Pharmaceutiques.108,2,196.
- Hobbs C. (1996).**Ginseng : The Energy Herb.Botanica Press Loveland Connecticut.36,6,17-21.
- Horn F, lindenmeier G, Grillhosl C, Berghold M.I, Silke S.N, Munster B.(2005).**Biochimie humaine.Flammarion Medicine Sciences.596,257-592.
- Hudaberdi M.(2004).**Pan introduction of *Origanum vulgare L.*Science & Technology Publishing House Publ.13,7,333-335.
- Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B.(2008).**Dairy products dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observationalstudies.Nutrition and Cancer.60,4,421–441.

-I-

Ilioara O, Pușcaș C, Radu S.D, Olah N.K, Bogdan S, Raluca M, Ioan M, Sevastre-berghian A, Benedec D.(2013).*Origanum vulgare* ssp *Vulgare*. Chemical Composition and Biological Studies *Molecules*.23,8,20-77.

-J-

Jacquemin M, Delaporte D.(2004).Apports à la botanique et culture du ginseng. *Phytothérapie*.Springer.4,130,102-105.

Jean b.(2009).pharmacognosie phytochimie Plantes médicinales.4^{ème} édition. Lavoisier.32,566.

Jin R.J, Lho Y, Connelly L, Wang Y, Yu X, Saint-jean L, Case T.C, Ellwood-yen K, Sawyers C.L, Bhowmick N.A, Blackwell Y, Matusik R.J.(2008).The nuclear factor- κ B pathway controls the progression of prostate cancer to androgen-independent growth.*Cancer Research*.68,16,6762-6769.

-K-

Kemassi A, Darem S, Cherif R, Boual Z, Sadine S.(2014).Recherche et identification de quelques plantes médicinales à caractère hypoglycémiant de la pharmacopée traditionnelle des communautés de la vallée du M'Zab(Sahara septentrional Est (Algérien)).*Journal of Advanced Research in Science and Technology*.7,2,18-26.

Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul H.K.(2009).Oxidative stress in prostate cancer.*Cancer letters*.282,2,125-136.

Khare C.P.(2004).Encyclopedia of Indian medicinal plants.New York: Springes-Verlag Berlin Heidelberg.47,5,27.

Ki-joong K, lee H.I.(2010).Complete chloroplast genome sequences from Korean ginseng (*Panax schinseng* Nees) and comparative analysis of sequence evolution among 17 vascular plants.*School of Life Sciences and Biotechnology*.11,247–261.

Kim J.B, Lee K.M, Ko E, Han W, Lee J.E, Shin I.(2008).Berberine inhibits growth of the breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231.*Planta Med*.74,39,42.

Koh K.A, Sesso H.D, Paffenbarger J.r, Lee I.M.(2006).Dairy products, calcium and prostate cancer risk.*British Journal of Cancer*.95,11,1582–1585.

Kooti W, Hasanzadeh-noohi Z, Sharafi-ahvazi N, Asadi-samani M, Ashtary-larky D.(2016).Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*).*Chin J Nat Med*.14,10,732-745.

Krell J, Stebbing J.(2012).Ginger : the root of cancer therapy.*The Lancet Oncology*.13,3,235–236.

- Kubola J, Siriamornpun S.(2008).**Phenolic contents and antioxidant activities of bitter gourd (*Momordica charantia L.*) leaf, stem, and fruit fraction extracts in vitro.Food Chem.110,881-890.
- Kumar B, Koul S, Khandrika L, Meacham R, Koul H.K.(2008).**Oxidative stress is inherent in prostate cancer cells and is required for aggressive phenotype.Cancer Research. 68,6,1777–1785.
- Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane A.S.(2008).**Japan public health center-based prospective study group dairyproduct, saturatedfattyacid and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men.Cancer Epidemiology Biomarkers& Prevention.17,4,930-937.
- Kuruppu A.I, Paranagama P, Goonasekara C.(2019).**Medicinal plants commonly used against cancer in traditional medicine formulae in Sri Lanka.Saudi Pharmaceutical Journal. xxx,xxxx,xxx.
- Ksira M.(2013).**Utilisation des plantes hypoglycémiantes dans le traitement du diabète.Annales d'Endocrinologie.75,5,385-386.
- L-
- Lahlou M.(2001).**The potential effectiveness of essential oils in the control of human head lice in Morocco.International Journal of Aromatherapy.10,3,108–123.
- Lassed S, Deus C, Djebbari R, Zama D, Paulo J, Rizvanov A, Dahdouh A, Benayache F, Benayache S.(2017).**Protective effect of green tea (*Camellia sinensis L.*) Kuntze against prostate cancer: from *in vitro* data to Algerian patients. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.Special issue: "Medicinal Plants and Natural Active Compounds for Cancer Chemoprevention/Chemotherapy.1691,56,8-12.
- Leatherdale B.A, Panesar R.K.(1981).**Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela).Br Med J.6,282,1823-1824.
- Lefferts J.A, Bartels C.L, Tsongalis G.J.(2008).**Molecular oncology: current trends in diagnostics.Future Oncology.4,61-70.
- Legrand A, Scheen J.(2007).**La consommation régulière de café réduirait le risque de diabète de type 2D.Rev Med Liege.62,9,554-559.
- Lesser M.(1987).**La thérapie des vitamines et de l'alimentation: pour retrouver son équilibre collection Une approche holistique de la sante.Editeur Terre vivante.22,5,65-77.
- Li M, He Z, Ermakova S, Zheng D, Tang F, Cho Y.Y, Dong Z.(2007).**Direct Inhibition of insulin-like growth factor-i receptor kinase activity by (-)-Epigallocatechin-3-

gallate regulates cell transformation. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*.16,3, 598–605.

Loap S.(2008).Curcuma (partie I) : Phytothérapie.Springer.6,1,22–28.

Lutomski J.(1983).Das wichtigste über Knoblauch und Knoblauch-Präparate.Dtsch Apoth Ztg b.123,623-624.

-M-

Maillard C, Didier V, Servais P.(2017).Guide des cancers.Studio Lannoo Bruxelles.114-115.

Manjili M.H, Wang X.Y, Park J, Macdonald J.J, Van-schie C.A, Subject J.R.(2002).Cancer immunotherapy : stress proteins and hyperthermia.*International Journal of Hypothermia*.18,506-520.

Mansuet I.(2014).Influence des caractéristiques morphologiques et mutationnelles des carcinomes pulmonaires sur leur environnement immunitaire et leur pronostic.L'université Paris Descartes.62,7,30-44.

Marieb E.N, Katja H.(2015).Anatomie et physiologie humaines : nouveaux horizons.9^{ème} édition.581,978.

Marles R.J, Farnsworth N.R.(1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*.2,2,137–189.

Matés J.M, Perez-gomez C, Castro N.I.(1999).Antioxidant enzymes and human diseases.*Clin Biochem*.32,595-603.

Mariotti R, Nicolò G.M, Concepcion M.D, Baldoni L, Andrea R.(2010).Identification of new polymorphic regions and differentiation of cultivated olives (*Olea europaea L.*) through plastome sequence comparison.*Bmc Plant Biology* volume.10,9,210-211.

Maurice M, Iwu.(2014).Pharmacognostical profile of selected medicinal plants.*Handbook of African Medicinal Plants* CRC Press.10,3,93-98.

Mcgregor S.E, Courneya K.S, Kopciuk K.A, Tosevski C, Friedenreich C.M.(2013).Case control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk.*Cancer Causes Control*.24,3,451-461.

Meeran S.M, Katiyar S, Katiyar S.K.(2008).Berberine-induced apoptosis in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species generation.*Toxicology and Applied Pharmacology*.229,1,33–43.

Menabde G.T, Natroshvili N.D, Natroshvili T.D.(2006).Ozonotherapy for the treatment of parodontitis.*Georgian Medical News*.134,43-46.

Meng H, Hu W, Chen Z, Shen Y.(2014).Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*.10,2,133–140.

Meliani N, Dib M.E, Allali H, Tabti B.(2011).Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris L.* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*.1,6,468–471.

Miara M.D, Ait-hammou M, Hadjadj-aoul S.(2013).Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans la région de Tiaret (Algérie). *Phytothérapie*.11,206–221.

Michaud D.S, Augustsson K, Rimm E.B, Stampfer M.J, Willet W.C, Giovannucci E.A (2001).Prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes and Control*.12,6,557–567.

Migliore J, Baumel A, Juin M, Médail F.(2012).From mediterranean shores to central Saharan mountains: Key phylogeographical insights from the *genus Myrtus J.* *Biogeogr*.39,6,942–956.

Minker C.(2013).200 plantes qui veulent du bien. Larousse.448,125.

Mitrou P.N, Albanes D, Weinstein S.J, Pietinen P, Taylor P.R, Virtamo J, Leitzmann M.F.(2007).A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *International journal of Cancer*.120,11,2466-2473.

Mghezzi-habellah R, Karoune S, Kechebar M.S, Bounab H.(2016).Etude des composés phénoliques et des activités antioxydantes de l'*Acacia ehrenbergiana* de la région de Tindouf. *Journal Algérien des Régions Arides (JARA) Crstra*.34,13,56-81.

Moghadamtousi M, Fadaeinasab S, Nikzad G, Mohan H.(2015).a review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*.16,7,15625–15658.

Morandell S, Stasyk T, Skvortsov S, Ascher S, Huber L.A.(2008).Quantitative proteomics and phosphoproteomics reveal novel insights into complexity and dynamics of the EGFR signaling network. *Proteomics*.8,21,4383–4401.

-N-

Naceiri H, Jaradat N, Kachmar M.R, Abdelaziz E.D, Ouahbi A, Cherrah Y, Moulay-el Abbes F.(2019).Integrative herbal treatments of diabetes in Beni Mellal region of Morocco. *Journal of Integrative Medicine*.17,93-99.

Nortier J, Pozdzik A, Roumeguere T, Vanherweghem J.L.(2015).Néphropathie aux acides aristolochiques (« néphropathie aux herbes chinoises »). *Néphrologie & Thérapeutique*.11,7,574–588.

-O-

Osborne C, Wilson P, Tripathy D.(2004).Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer : potential diagnostic and therapeutic applications.Oncologist.9,23,361-377.

-P-

Paul S, Étienne R.(2002).Immunothérapie génique du cancer.Transfusion Clinique & Biologique.9,2,301-321.

Perlemutier L, Collin D.E, L'hortet G, Selam J.L.(2000).Diabète et maladies métaboliques.3^{ème} édition.Masson.23,86.

Peters C.M, O'neill J.O, Young J.B, Bott-silverman C.(2005).Is there an association between ephedra and heart failure a case series.Journal of Cardiac Failure.11,1,9–11.

Phillipe J, Marini M, Pometta D.(1994).Le Diabète Guide du praticien Genève.Médecine et Hygiène SA.15,3,112-134.

Platz E.A, Leitzmann M.F, Rimm E.B, Willett W.C, Giovannucci E.(2004).Alcohol intake, drinking patterns, and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. American Journal of Epidemiology.159,5,444-453.

Piorot P, Cardozo A.K, Eizirik D.L.(2008).Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. Arq.Bras.Endocrinol Metabol.52,2,156-165.

-Q-

Quezel P, Santa S.(1962).Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.Centre national de la recherche scientifique.34,2,76-80.

-R-

Rady I, Bloch C, Roxane-cherille N, Sergette B.M, Rafi A, Hadir M, Abiola S, Babatunde J, Felicite R, Noubissi K, Khalid A, El-sayed G, Chamcheu J. (2018).Anticancer properties of Graviola (*Annona muricata*) : A comprehensive mechanistic review oxidative .Medicine and Cellular longevity.39,2,147-188.

Rahmani M, Toumi-benali F, Hamel M, Dif M.(2002).Médicinale *Trigonella fonum-graecum L* (Fenugrec).Phytothérapie.10,5,964-969.

Randhawa M.A, Alghamdi M.S.(2011).Anticancer activity of *Nigella sativa* (black seed) a review.The American journal of Chinese medicine.39,6,1075-1091.

Ranasinghe P, Pigera S, Premakumara G.A, Galappaththy P.(2013).Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) : a systematic review.BMC Complement Altern Med.13,5,275-277.

Receveur O, Nkondjock N.(2003).Fish-seafood consumption, obesity, and risk of type 2 diabetes :an ecological study.diabetes and metabolism.29,8,635-642.

Robert J, Lestradet H.(1987).Particularités du diabète de l'enfant *Encycl.Med Chir Glandes Nutrition.*1,18,9-14.

Roche Y.(2010).Diabète Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique *.quotidienne.*43,6,671-722.

Rodríguez-berriguete G, Fraile B, Martínez-onsurbe P, Olmedilla G, Paniagua R, Royuela M.(2012).MAP kinases and prostate cancer.*Journal of signal Transduction.*1,9,30-42.

Roleira F.M, Varela C.L, Costa S.C, Tavares-da S.(2018).Phenolic derivatives from medicinal herbs and plant extracts : anticancer effects and synthetic approaches to modulate biological activity.*Studies in Natural Products Chemistry.*10,6,115–156.

Roskoskir J.r.(2014).The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res.*79,34-74.

-S-

Salehi B, Stojanovi Z, Mateji J, Sharifi-rad M, Nanjangud V, Kumar A, Martins N, Sharifi-rad J.(2019).The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *European Journal of Medicinal Chemistry.*163,8,527-545.

Salehi S, Fadli M, Zidane L, Douira A.(2011).Études floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc).*Lazaroa.*31,4,56-90.

Sârbu I, Ștefan N, Oprea A.(2013).Plante vasculare din România: determinator ilustrat de teren (vascular plants of Romania) victor B victor; bucharest.Romania.640,12,555-871.

Semiglazov V.(2004).Expression of estrogen receptors-I and -A, in primary breast neoplasms and tumors exposed to neoadjuvant hormonal therapy.*Bulletin of Experimental Biology & Medicine.*138,494-496.

Schlessinger J.(2002).Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor.*Cell.*110.669-672.

Shanmugam K.R, Ramakrishna C.H, Mallikarjuna K, Sathyavelu-reddy K.(2010).Protective effect of ginger in alcohol-induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats.*Ind J Exp Biol.*4,143-149.

Shen Q, Chen F, Luo J.(2002).Comparison studies on chemical constituents of essential oil from ramulus cinnamomi and cortex cinnamomi by GC-MS.*Zhong Yao Cai.*25,6,257–258.

Schlienger J.L, Lmler M.(1978).Effect of hyperammonemia on insulin-mediated glucose uptake in rats.*Metabolism.*27,2,175–183.

Sinha R, Park Y, Graubard B.I, Leitzmann M.F, Hollenbeck A, Schatzkin A, Cross A.J.(2009).Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *American Journal of Epidemiology*.170,9,1165-1177.

Sithranga-boopathy N, Kathiresan K.(2010).Anticancer drugs from *Marine flora*: An overview. *J Oncol*.21,4,186.

Slama G.(2000).Prise en charge du diabète de type 2 non insulinodépendant.Édition John Libbey Eurotext.14,63.

[Spadacio C](#), [Barros N.F.](#)(2008).Use of complementary and alternative medicine by cancer patients: systematic review. *International journal of Cancer*.42,1,158-64.

Srivastava R, Dixit K, Dharamveer S.A.(2010).*Crocus sativus L* : a comprehensive review. *Pharmacogn Rev*.4,8,200–208.

Steiner D.F, Oyer P.E.(1967).The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Pro Nath Acad Sci Wash*.57,473.

Surh Y.J.(1999).Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*. *Mutat Res*.428,2,305–327.

-T-

Tabeshpour J, Imenshahid M, Hosseinzadeh H.(2017).A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci*.20,5,557–568.

Tan Y.L, Goh D, Ong E.S.(2006).Investigation of differentially expressed proteins due to the inhibitory effects of berberine in human liver cancer cell line HepG2. *Molecular Bio Systems*.2,5,250.

Tazi I.(2013).Les médecines alternatives et complémentaires chez les patients cancéreux-encours de traitement à Marrakech, Maroc : étude prospective Complementary medicine in cancer patients under treatment in Marrakech : Morocco: a prospective study. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*.106,4,278-285.

Tchobroutsky G, Slama G, Assan R , Freychet P.(1990).Traité de diabétologie .édition pradel.91,9,2-9.

- Thornhill A.H, Ho S.Y, Külheim C, Crisp M.D.(2015).**Interpreting the modern distribution of Myrtaceae using a dated molecular phylogeny.Mol Phylogenet Evol.93,29,43.
- Torta M, Derrickson I.(2007).**principes d'anatomie et de physiologie.de boeck .4 émé édition.DE Boeck.142,978.
- Tretiakova I, Maxia L, Blaesius D, Wesselborg S.(2008).**Myrtucommulone from *Myrtus communis* induces apoptosis in cancer cells via the mitochondrial pathway involving caspase-9.J Biochem Mol Toxicol.13,1,119-131.
- Tseng M, Breslow R.A, Graubard B.I, Ziegler R.G.(2005).**Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Followup Study cohort.The American journal of clinical nutrition.81,5,1147-1154.
- Tshibangu D.S, Divakar S, Ramanathan M, Syamala G, Ngbolua K.T, Mudogo J.C, Tshilanda D.D, Misengabu N.M, Mpiana P.T.(2016).***In Vitro* Anticancer Assessment of *Annickia chlorantha* (Olive.) setten and maas stem (Annonaceae) bark from democratic republic of congo.Journal of Biosciences and Medicines.4,23-29.
- Tulunay M, Aypak C, Yikilkan H, Gorpelioglu S.(2015).**Herbal medicine use among Turkish patients with chronic diseases.Journal of Intercultural Ethnopharmacology.4,3,217.
- U-
- Ubong S, Omonkhelin J, Bolanle I.(2019).**Effects of *Parkia biglobosa* aqueous seed extract on some biochemical, haematological and histopathological parameters in streptozotocin induced diabetic rats.Journal of Ethnopharmacology.228,1-10.
- V-
- Vlajinac H.D, Marinković J.M, Ilić M.D, Kocev N.I.(1997).**Diet and prostate cancer : a case control study.European Journal of Cancer.33,1,101-107.
- Voet D, Voet J.G.(2005).**Biochimie.2 éme édition.Édition de Boeck.28-29,150.
- W-
- Wareham N.J, Byrne C.D, Williams R, Day N.E, Hales C.N.(1999).**Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes.Diabetes Care.22,262-270.
- Wazer D.E, Band V.(1999).**Molecular and anatomic considerations in the pathogenesis of breast cancer.Radiat Oneol Investig.7,1,12.

Wichtl M, Anton R.(2003).Plantes thérapeutiques : tradition pratique officinale ,science et thérapeutique.2ème édition.librairie Eyrolles.700,692.

Wu K, Yang Q, Mu Y, Zhou L, Liu Y, Zhou Q.(2012).Berberine inhibits the proliferation of colon cancer cells by inactivating Wnt/beta-catenin signaling.Int J Oncol. 41,292,8.

-Y-

Yahaya G, Hany F.W, El-Shemy A.(2017).*Annona muricata* : is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard.Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.10,9,835–848.

Yajie P, Yang G, Xiaoqing Z, Changlong Z, Xinrui W, Haimin Zhanga, Zhigang W, Ying L, Hailong Z.(2019).Antidiabetic and hepatoprotective activity of the roots of *Calanthe fimbriata* Franch.Biomedicine and Pharmacotherapy.111,60-67.

Ybert E.D.(2001).Larousse Encyclopédie des plantes médicinales identification, préparation, soin.2 éme édition.Larousse Ed.335.263.

Yue G.G, Chan B.C, Hon P.M, Kennelly E.J, Yeung S.K, Cassileth B.R, Lau C.B.(2010).Immunostimulatory activities of polysaccharide extract isolated from *Curcuma longa*.International Journal of Biological Macromolecules.47,3,342–347.

Yu Z, Lan B, Yanping Z, Rongsheng T, Minghui Z, Xiaofang Li, Jianyou S.(2019).Polysaccharides from Chinese herbal medicine for anti-diabetes recent advances .International Journal of Biological Macromolecules.121,1240-1253.

-Z-

Zargari A.(1990).Medicinal plant.Phytochemistry.57,4,79-88.