



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري - قسنطينة 1

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie animale

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de

MASTER II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : **Toxicologie**

Intitulé :

Etude de l'effet anticancéreux du *Saussurea Costus*

Présenté et soutenu par :

le : 10/09/2021

Sefsouf Houneida

Habchi Marwa

Bourefa Ibtissam

Jury d'évaluation :

Président de jury :

Prof. AMEDDAH Souad - UFM, Univ Constantine1

Examinatrice :

Prof. KHELIFI-TOUHAMI Fatima - UFM, Univ Constantine1

Examinatrice :

Dr. HAMADOU Imen - UFM, Univ Constantine1

Rapporteur :

Dr. DEKDOUK Nadia - MCB, Univ Batna 2

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

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

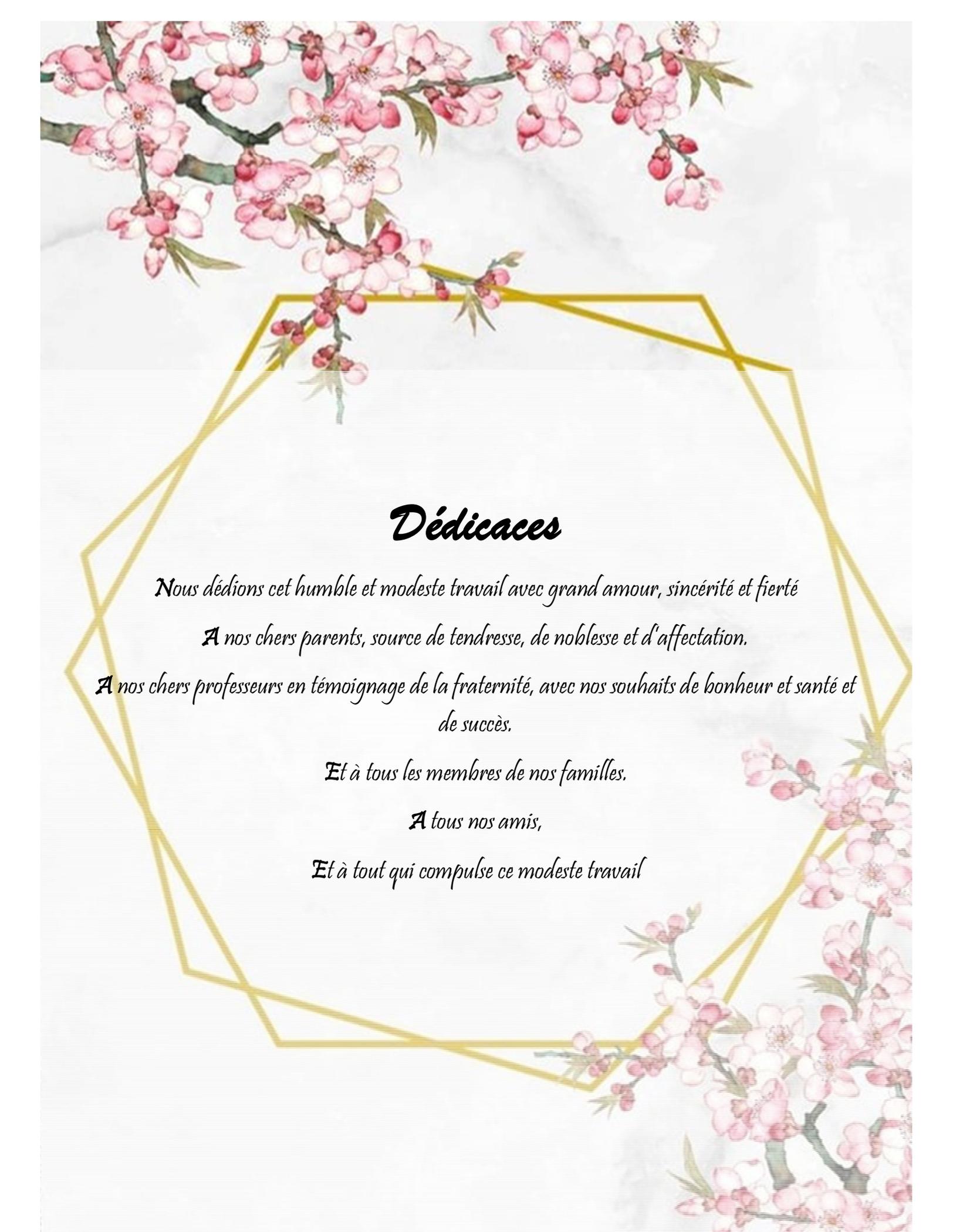
Nous exprimons nos profondes gratitude et respectueuse reconnaissance à notre encadreur

Madame DEKDOUK Nadia

Pour son encadrement, et qui ne s'est pas attardée à nos orienter et à nos encourager afin de donner le meilleur de nous-même, pour sa patience, et pour le suivi qu'elle nous a accordé durant la période de préparation de notre projet de fin d'étude.

Nous tenons aussi à remercier madame le président de jury le professeur AMEDDAH Souad ainsi que les examinatrice le Professeur KHELIFI-TOUHAMI Fatima et le Docteur HAMADOU Imene pour l'honneur qu'elles nous ont fait d'accepter de juger notre travail.

A tous le corps professoral et administratif de la faculté de sciences du la nature. Nous adressons des remerciements particuliers pour la qualité de l'enseignement qui nous ont été dispensés.



Dédicaces

Nous dédions cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté

A nos chers parents, source de tendresse, de noblesse et d'affection.

A nos chers professeurs en témoignage de la fraternité, avec nos souhaits de bonheur et santé et de succès.

Et à tous les membres de nos familles.

A tous nos amis,

Et à tout qui compulse ce modeste travail

Sommaire

Résumé

Abstract

الملخص

Introduction

Chapitre 1 : Généralités Sur Le Cancer

1.1. Définition	4
1.2. Facteurs activateurs de la cancérogenèse	4
1.3. Etapes de la carcinogenèse.....	5
1.4. Gènes impliqués dans les carcinogenèses.....	6
1.4.1. Oncogènes	6
1.4.2. Gènes suppresseurs de tumeurs.....	7
1.4.3. Gènes intervenants dans le système de réparation de l'ADN	8
1.5. Caractères généraux des cellules cancéreuses	8
1.6. Dommages à l'ADN.....	9
1.6.1. Causes des dommages à l'ADN	11
1.7. Progression tumorale et cycle cellulaire.....	13
1.8. Traitement.....	14
1.8.2.1. Enzymothérapie.....	17
1.8.2.2. Traitements complémentaires	17
1.8.2.3. La phytothérapie.....	17

Chapitre 2: Phytochimie du *Saussurea costus*

2.1. Taxonomie	19
2.1.1. Classification taxonomique.....	19
2.1.2.Synonymes.....	20
2.1.3. Noms vernaculaires	20
2.1.4. Nom pharmaceutique de la drogue (racines)	20
2.1.5. Description botanique.....	20
2.1.6. Habitat	22
2.2. Phytochimie du <i>Saussurea costus</i>	23
2.2.1. Phytocomposants des racines du <i>S.costus</i>	23

2.2.1.1. Terpènes	24
2.2.1.2. Flavonoïdes	27
2.2.1.3. Anthraquinones	28
2.2.1.4. Autres.....	28
2.2.2. Constituants de l'huile essentielle de <i>S.costus</i>	29
2.3. Pharmacologie du <i>Saussurea costus</i>	31
2.3.1. Utilisation traditionnelle de la plante	31
2.3.2. Usage thérapeutique du <i>Saussurea costus</i>	32
Chapitre 3: Activité anticancéreuse du <i>Saussurea costus</i>	
3.1. Effet anticancéreux des extraits du <i>Saussurea costus</i>.....	35
3.1.1. Induction de l'apoptose	35
3.1.2. Inhibition de l'invasion et des métastases.....	35
3.1.3. Inhibition du cycle cellulaire	36
3.2. Effet anticancéreux des molécules bioactives	36
3.2.1. Effet anticancéreux des sesquiterpènes lactones.....	36
3.2.2. Effets anticancéreux du costunolide.....	36
3.2.2.1. Inhibition de la progression du cycle cellulaire.....	37
3.2.2.2. Modulation des microtubulines	38
3.2.2.3. Activité anti-telomerasique	38
3.2.2.4. Induction de l'apoptose par voie intrinsèque dépendante de la mitochondrie	39
3.2.2.5. Induction de l'apoptose par voie extrinsèque via le récepteur de la mort.....	40
3.2.2.6. Voie du stress du réticulum endoplasmique.....	40
3.2.2.7. Inhibition des métastases et invasion cancéreuse	41
3.2.2.8. Inhibition de l'angiogenèse	41
3.2.2.9. Effet synergique avec les autres anticancéreux	42
3.2.2.10. Effet sur la différenciation des cellules tumorales	42
3.2.3. Dehydrocostus lactone (DHC).....	42
3.2.3.1. Induction de l'apoptose par inhibition du TrxR1	42
3.2.3.2. Induction de l'apoptose par la production du stress du RE.....	43
3.2.3.3. Induction de l'apoptose via la voie mitochondriale.....	43
3.2.3.4. Effet antiprolifératif.....	44
3.2.3.5. Effet synergique avec les autres anticancéreux	44
3.2.4. Cynaropicrine.....	45
3.2.5. Saponosides tritérpeniques du <i>Saussurea costus</i>	45
3.2.6. Anthraquinones du <i>Saussurea costus</i>	45
3.2.7. Shikokiols du <i>Saussurea costus</i> et leur effet anticancéreux	45

3.3. Mécanismes d'action anticancéreuse et relation structure -effet45

3.3.1. Relation structure-effet 45

3.3.2. Mécanismes biochimiques anticancéreux des STL du S.costus..... 47

 3.3.2.1. Inhibition de la transcription des facteurs et l'expression des gènes 48

 3.3.2.2. Inhibition de la voie de signalisation de MAPK 49

 3.3.2.3. Induction du stress oxydant..... 49

 3.3.2.4. Modulation de l'activité des microtubules 50

 3.3.2.5. Modulation du cycle cellulaire et inhibition de la prolifération 50

 3.3.2.6. Induction de l'apoptose..... 51

Références Bibliographiques

Listes des figures et des tableaux

Figure 1: Les interactions des produits environnementaux avec les gènes et le cancer.....	5
Figure 2: Rôle du stroma dans la progression tumorale.....	6
Figure 3: Rôle de la p53.....	7
Figure 4 : Les caractéristiques des cellules cancéreuses	8
Figure 11: fleur et racines séchées de <i>Saussurea costus</i>	22
Figure 12 : La distribution du <i>S. lappa</i> en Inde	23
Figure 13 : La structure chimique des monoterpènes du <i>S.costus</i>	24
Figure 14 : La structure chimique des sesquiterpènes lactones type guaiane du <i>Saussurea costus</i>	25
Figure 15 : La structure chimique des sesquiterpènes lactones type eudesmane du <i>Saussurea costus</i>	26
Figure 16: La structure chimique des sesquiterpènes lactones type germacrene du <i>Saussurea costus</i>	26
Figure 17 : La structure chimique des flavonoïdes.....	28
Figure 18: structure chimique du costunolide	37
Figure 19 : Structure chimique de (1) Groupement α -méthylène- γ -butyrolactone ; (2) costunolide ; (3) DHC	46
Figure 21 : Mécanisme d'action anticancéreuse de costunolide.....	48
Figure 22 : Inhibition de la voie du NF- κ B par le costunolide.....	49
Figure 23 : Mécanisme d'action de la mort cellulaire par apoptose et génération d'ERO induite par le costunolide	50
Figure 25 : Mécanismes moléculaires de l'apoptose induite par le costunolide et la DHC	52
Tableau 1: Dommages à l'ADN dus à des causes endogènes naturelles dans les cellules des mammifères	12
Tableau 2: Les thérapies utilisées dans les traitements de cancer et leur principe	16
Tableau 3: Composition de l'HE du <i>S.costus</i>	29
Tableau 4: Utilisation traditionnelle du <i>S.costus</i> en Inde et au Pakistan	31
Tableau 5: Les effets thérapeutiques du <i>Saussurea costus</i>	32
Tableau 6: Effets du costunolide sur le cycle cellulaire.....	37
Tableau 7: Les effets apoptotiques du costunolide.....	39
Tableau 8: Effet anti-angiogénique induit par le costunolide in vitro.	41
Tableau 9: Effet antiprolifératif induit par la DHC.	44

Résumé

Saussurea costus (Falc.) Lipschitz, syn. *Saussurea lappa* C.B. est l'une des plantes de la médecine traditionnelle. Ses grosses racines en forme de doigts, et son huile étaient utilisés depuis plus de 2000 ans dans le traitement de plusieurs maladies et problèmes de santé. En effet ces deux drogues sont constitués de centaines de composants phytochimiques tels que les monoterpènes, les flavonoïdes, les anthraquinones, les mono- sesqui- et triterpènes, les alcaloïdes, les lignanes etc. et qui leur confèrent plusieurs propriétés thérapeutiques à savoir anti-inflammatoires, spasmolytiques, antimicrobiennes, antifongiques, antiulcéreuses. Plusieurs études ont montré la capacité de certains de ces composants à combattre différentes lignées de cancers humains, y compris le costunolide et la dehydrocostus lactone, deux sesquiterpènes lactones qui constituent les composants majoritaires des racines du *Saussurea costus*. Leur effet requies la présence du groupement α -méthylène- γ -lactone pour pouvoir exercer leurs effets cytotoxiques et cytostatiques. La réaction de ce groupement avec les protéines cellulaires à groupement thiols aboutit à un dérèglement voire une inhibition de molécules et processus nécessaires à la survie, la multiplication et la prolifération des cellules tumorales. Entraînant un déséquilibre de la balance redox, via l'inhibition du TrxR1 enzyme clef dans le maintien de l'homéostasie redox, ou par génération directe et accrue d'ERO, le costunolide et la dehydrocostus lactone aboutissent à la mort cellulaire par induction de l'apoptose. Les effets du costunolide et de la dehydrocostus lactone s'étendent pour toucher également d'autres processus et molécules et qui forment un réseau de communication et d'interaction intra- et extracellulaire, tels que le NF- κ B, la MAPK, le VEGFR et la p53. Engendrant ainsi l'inhibition des voies de signalisation et l'abolition du passage de différents messages primordiaux pour la survie cellulaire et l'inhibition des processus requis pour l'invasion tumorale. En conclusion : Les molécules bioactives du *Saussurea costus* possèdent des activités anticancéreuses puissantes, cytotoxiques et cytostatiques à la fois, laissant songer à les utiliser pour créer de nouveaux Principes actifs antitumoraux plus efficaces.

Mots clefs :

Saussurea costus, effet anticancéreux, costunolide, dehydrocostus lactone, α -méthylène- γ -lactone

Abstract

Saussurea costus (Falc.) Lipschitz, syn. *Saussurea lappa* C.B. is one of the plants of traditional medicine. Its large finger-shaped roots and oil have been used for over 2000 years in the treatment of many diseases and health problems. Indeed these two drugs are made up of hundreds of phytochemical components such as monoterpenes, flavonoids, anthraquinones, mono- sesqui- and triterpenes, alkaloids, lignans etc. and which give them several therapeutic properties namely anti-inflammatory, spasmolytic, antimicrobial, antifungal, antiulcer. Several studies have shown the capacity of some of these components to fight different lines of human cancers, including costunolide and dehydrocostus lactone, two sesquiterpenes lactones which constitute the major components of the roots of *Saussurea costus*. Their effect requires the presence of the α -methylene- γ -lactone group to be able to exert their cytotoxic and cytostatic effects. The reaction of this group with cellular proteins with thiol groups results in a deregulation or even an inhibition of molecules and processes necessary for survival, the multiplication and proliferation of tumor cells, resulting in an imbalance of the redox balance, via inhibition of the key enzyme TrxR1 in the maintenance of redox homeostasis, or by direct and increased generation of ROS, costunolide and dehydrocostus lactone lead to cell death by induction of apoptosis. The effects of costunolide and dehydrocostus lactone extend to also affect other processes and molecules and which form a network of intracellular and extracellular communication and interaction, such as NF- κ B, MAPK, VEGFR and p53. Thus causing the inhibition of signaling pathways and the abolition of the passage of various essential messages for cell survival and the inhibition of the processes required for tumor invasion. In conclusion: The bioactive molecules of *Saussurea costus* have powerful anticancer activities, cytotoxic and cytostatics at the same time, leaving to consider using them to create new principles active antitumor more effective.

Keywords :

Saussurea costus, anticancer effect, costunolide, dehydrocostus lactone, α -methylene- γ -lactone.

الملخص

إن نبات *Saussurea costus* (Falc.) Lipschitz والمعبر عنها بنبات *Saussurea lappa* C.B تعتبر واحدة من نباتات الطب التقليدي. حيث استعملت كل من الجذور والزيت لعلاج الكثير من الأمراض والمشاكل الصحية، وذلك منذ ما يزيد عن 2000 سنة. تتميز عددا من المكونات الفيتو كيميائية منها: flavonoïdes ، anthraquinones ، mono- sesqui- triterpenes ، و alcaoloïdes ، و lignanes التي تكسبها عددا من الخصائص العلاجية منها المضادة للأكسدة ، والمضادة للكائنات المجهرية ، والمضادة للفطريات ، والمضادة للقرحات . لقد أوضحت العديد من الدراسات قدرة بعض المركبات الأكثر انتشارا بجذور *Saussurea costus* منها: costunolide ، dehydrocostus lactone ، sesquiterpènes lactones على محاربة سلالات من سرطانات عدة التي تصيب الإنسان، حيث يتطلب أثرها المميت والمثبط للتكاثر الخلوي على وجود α -méthylène- γ -lactone ، و يسمح تفاعلها مع المجاميع الثيولية بحدوث خلل قد يشمل تثبيط الجزيئات والتفاعلات الضرورية لبقاء ، وتضاعف ، وانقسام الخلايا الورمية ، مما يؤدي إلى خلل التوازن الريدوكسي، وذلك عن طريق تثبيط إنزيم TrxR1 الضروري للثبات الريدوكسي، أو عن طريق الانتاج المباشر والمتزايد للأنواع الأوكسجينية النشطة . ويسمح كل من مركب costunolide ، ومركب dehydrocostus lactone بالموت الخلوي عن طريق الموت المبرمج. وبإمكانهما أن يؤثر في تفاعلات وجزيئات الشبكة الأندوبلازمية ، والتداخلات الداخل والخارج الخلوية منها NF- κ B ، MAPK ، و VEGFR ، و p53. كما يحفز على تثبيط مسالك النبا وإلغاء انتقال مختلف الرسائل الأولية الضرورية للبقاء الخلوي وتثبيط التفاعلات الضرورية للغزو الورمي. كخلاصة: فإن الجزيئات النشطة لنبات *Saussurea costus* تشمل عددا من الأنشطة القوية المضادة للسرطان القاتلة والمثبطة للتكاثر في ذات الوقت وهذا يسمح بالتفكير لاستعمالها في تصنيع جزيئات نشطة جديدة أكثر فعالية ضد السرطان.

الكلمات المفتاحية

Saussurea costus ، الأثر المضاد للسرطان ، costunolide ، dehydrocostus lactone ، α -méthylène- γ -lactone

Liste des abréviations

ABC : ATP Binding Cassette

Akt : Protéine Kinase B

AP-1 : Protéine Activatrice 1

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ASK 1 : Apoptosis signaling-Regulating Kinase 1

ATF 4, ATF6: Activating Factor 4 And 6

Bad: Bcl-2–Associated death promoter Protein

Bax: Bcl-2–Associated X Protein

Bcl-2: B-Cell lymphoma 2

Bcl-Xl: B-Cell lymphoma-Extra Large

BFGF: Basic Fibroblast growth Factor

Bip : Binding Immunoglobulin protein

CCl₄ : Tétrachlorure De Carbone

Cdc2 : Gene Régulateur Du Cycle Cellulaire

CDK : Kinases Dépendantes Des Cyclines

CHOP: C/EBP Homologous protein

CINC: Cytokin-Induced neutrophil chemo-Attractant

C-Myc: C-Myelocytomatos isoncogene product

COX-2: Cyclooxygenase 2

CTC : Circuling tumor cells

CTL : Lymphocytes T Cytotoxiques

DGAT : Diacyl glycerol acyl transferase

DHC : Dehydrocostus Lactone

ECM : Matrice Extracellulaire

EGFR: Epidermal growth Factor Receptor

Elf-2 α : Eukaryotic Initiation Factor 2 Alpha

EMT: Epithelial mesenchymal Transition

ERK: Extracellular Signal Regulated Kinase

FADD: FAS-Associated protein with death domain

GADD 153: Growth arrest-DNA Damage Inducible protein

GSK-3 β : Glycogene Synthase Kinase-3 β

HDAC1 : Histone Désacétylase 1

hTERT : Transcriptase Inverse Telomerasique

ICAM-1 : Intracellular Adhesion Molecule-1

IKK : I κ b Kinase

iNOS : Synthase Du Monoxyde D'azote Inductible

IRE1: Inositol-Requiring protein 1

IRE-1 α : Inositol Requiring enzym

I κ b: Inhibitor κ b

JNK: C-Jun NH₂-Terminal Kinase

KDR/Flk-1 : Régulateur Du VEGF

MAPK : Mitogen-Activated protein Kinase

Mc TN : Microtentacles

Mdm2 : Murine Double Minute 2

MEC : Matrice Extra Cellulaire

MEK: MAPK/ERK Kinase

MET: Mesenchymal –Epithelial Transition

MMP : Métalloprotéinases De La Matrice

mTOR: Mechanistic target Of Rapamycin

NF-1 : Neurofibromatose De Type 1

PAI 1 : Plasminogen activator inhibitor 1

PAI 2: Plasminogen activator inhibitor 2.

PARP: Poly (ADP-Ribose) Polymerase

PERK: Protein Kinase RNA (PKR)-Like endoplasmic reticulum Kinase

Pi3K: Phosphoinositide 3 Kinase

PKCδδ: Protein Kinase Cδ

PTKs Protein Tyrosine Kinases

PTP1B: Protein-Tyrosine Phosphatase 1B

PTZ: Pentylénetétrazole, Agent Convulsivant

Rb :Retinoblastoma

STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

STL: Sesquiterpenes Lactones

TGF-B: Transforming growth Factor B

TIMP: Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase

TIMP-2: Recoinay Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2

TPA: 12-O-Tetra-Decanoylphorbol-13-Acetate

TRAF2: TNF Receptor associated Factor 2

Trxr1: Mammalian thioredoxine reductase

UPA : Urokinase Type Plasminogène Activateur

Upar : Urokinase Type Plasminogène Activateur Receptor

UPR : Unfolded protein response

VEGF : Facteur De Croissance Endotholiale Vasculaire

VEGF: Vascular endothelial growth Factor

WT1: Wilm's Tumor1

XBP-1: X-Box Binding Protein 1

Introduction

Introduction

Le cancer, une croissance anormale de cellules est la seconde cause de mortalité globale, et est responsable d'environ 0.6 millions de mort en 2018. De progrès significatifs ont été faits pour le diagnostic et le traitement anticancéreux impliquant des approches multidisciplinaires de la chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie etc. (**Shati *et al.* ,2020 ; Liu *et al.* ,2019**).

Les anticancéreux conventionnels ciblent les défauts de réparation des dommages à l'ADN et l'instabilité génétique des cellules cancéreuses. Toutefois, la plupart des anticancéreux ne sont pas des médicaments à effet spécifique sur les cellules néoplasiques étant donné qu'ils touchent également les cellules saines. De plus, certaines cellules de tumeurs malignes ont développé des mécanismes pour échapper à l'apoptose provoquée par les anticancéreux actuels, par le biais de différents mécanismes. D'où la nécessité de rechercher de nouvelles molécules et de développer de nouvelles démarches en utilisant les données de biologie moléculaire pour cibler d'autres molécules et mécanismes clés dans la survie des cellules cancéreuses, ou exploiter leur manque en certains protéines (**Albert *et al.* , 2002**).

Au fil des siècles, les plantes constituaient une source excellente en principes actifs pharmaceutiques. Utilisés d'abord en médecine traditionnelle ces composés ont rejoint l'industrie pharmaceutique soient à l'état brut ; semi-synthétique ou constituant un modèle pour créer de nouveaux produit avec des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques améliorées. De tels composés sont utilisés pour combattre le cancer. Beaucoup de composants utilisés dans la chimiothérapie, tels que les alcaloïdes de Vinca, le Paclitaxel, la Comptothécine, et l'Etoposide, étaient à l' origine dérivés d'une source végétale, et les plantes restent considérées comme la majeure source pour le développement de nouveaux anticancéreux (**Janecka *et al.* ,2012**).

La racine du *Saussurea costus* fut connue des grecs et des arabes, elle a été introduite en Europe par des médecins arabes et s'appelait « arabian costus ». Dioscoride a déclaré : « le meilleur est celui qui est frais, de couleur claire, compact et de texture ferme, sec, non vermoulu, dépourvu d'une odeur âcre et qui a un gout chaud et mordant ».Les auteurs arabes ont décrit le

Introduction

costus comme un « (OUD) importé d'Inde, une drogue bien connue à l'odeur douce avec laquelle les femmes et les nourrissons étaient fumigés, il est diurétique, bénéfique pour la fièvre quartane en tisane, et pour le rhumatisme, les déflexions et la peste lorsque le patient se fait fumigé avec. Et pour la lèpre et le vitiligo quand il est appliqué comme liniment, il fait tanner les intestins, expulse les gaz, fortifie l'estomac, et le cœur et il fait partie composante des parfums ». Ils l'ont utilisé pour traiter le rhumatisme, le hoquet persistant, et les parasites intestinaux. Razi a recommandé l'huile de costus pour les paresthésies et les tremblements (Akbar, 2020).

Connu depuis 2000 ans, le *S.costus* était toujours présent seul ou en combinaison, dans la médecine traditionnelle indienne et pakistanaise (Ayurveda, Unani, et Siddha). Il est utilisé en Ayurveda pour embellir le teint et traiter les problèmes de peau : leucodermie, démangeaisons, teigne, lèpre, etc., pour soulager la toux et le rhume, traiter la fièvre quarte et la fièvre typhoïde, soulager le hoquet persistant, etc. En Unani le *S.costus* est utilisé pour ses vertus carminatives, aphrodisiaques, vermifuges, toniques etc. (Nadda *et al.* ,2020; Pandey *et al.* ,2007).

Saussurea lappa a été introduit en Chine à travers Guanzhou durant la Dynastie Liang depuis, la plante a été largement utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise et tibétaine pour ses vertus thérapeutiques (troubles de menstruations, fièvre, pour renforcer la circulation sanguine, soulager les douleurs, booster l'énergie (Qi), traiter les arthrites rhumatismales et comme agent hémostatique (Akbar, 2020). En médecine traditionnelle tibétaine il faisait partie composante de 71 formulations parmi 175 inscrites dans le « *Handbook of traditional tibetan medicine* » et est utilisé pour traiter les problèmes inflammatoires chroniques (Nadda *et al.* ,2020 ; Pandey *et al.* ,2007).

Pour révéler sa composition chimique, maintes études ont été faites depuis 1950 sur le *S.costus*. En effet plusieurs phytoconstituants ont été isolés de ses racines notamment des terpènes dont les sesquiterpènes lactones responsables de ses effets bénéfiques sur la santé humaine (Zahara *et al.* ,2014).

Ces composants peuvent-ils être employés dans le traitement du cancer et constituer ainsi de nouveaux candidats efficaces dans la chimiothérapie ? Et par quel(s) mécanisme(s) agissent-ils ?

Introduction

Dans ce manuscrit nous avons essayé d'établir une revue bibliographique dédiée à la plante *Saussurea costus*. Ce manuscrit est présenté en trois chapitres plus au moins complémentaires ; (i) un premier chapitre consacré aux généralités sur le cancer ; (ii) le deuxième chapitre est consacré à la phytochimie du *Saussurea costus* ; et enfin le troisième chapitre concerne les activités anticancéreuses de la plante.

Chapitre 1 : Généralités sur le cancer

Chapitre 1 : Généralités sur le cancer

1.1. Définition

Le cancer est une maladie génétique, caractérisé par une prolifération cellulaire incontrôlée (Cattaly *et al.* ,2004).

La création d'un cancer est appelée cancérogenèse ou tumorigenèse, un processus par lequel les cellules normales sont transformées par des cellules cancéreuses (Helena *et al.* ,2020).

1.2. Facteurs activateurs de la cancérogenèse

Les facteurs carcinogènes qui augmentent le risque de cancer sont multiples :

1. **Les carcinogènes chimiques**, comme les produits chimiques environnementaux (Figure 1) (Jeffrey *et al.* ,2018), l'amiante et le Cadmium (Sultandyo, 2010).
2. **Les carcinogènes physiques**, comme les rayonnements UV solaires ou artificiels, les radiations ionisantes, les rayons X, la radioactivité (Royal *et al.* ,2008 ; Yakymenko *et al.* ,2010).
3. **Les carcinogènes biologiques**, comme les parasites (*Schistosoma haematobium*) (Khurana *et al.* ,2005) ; et les virus tels que le VHB, le VHC, le virus du papillome humain (VPH) (Tsaïet *et al.* ,1997), et le virus d'Epstein-Barr (EBV) (Zur Hausen , 2006).

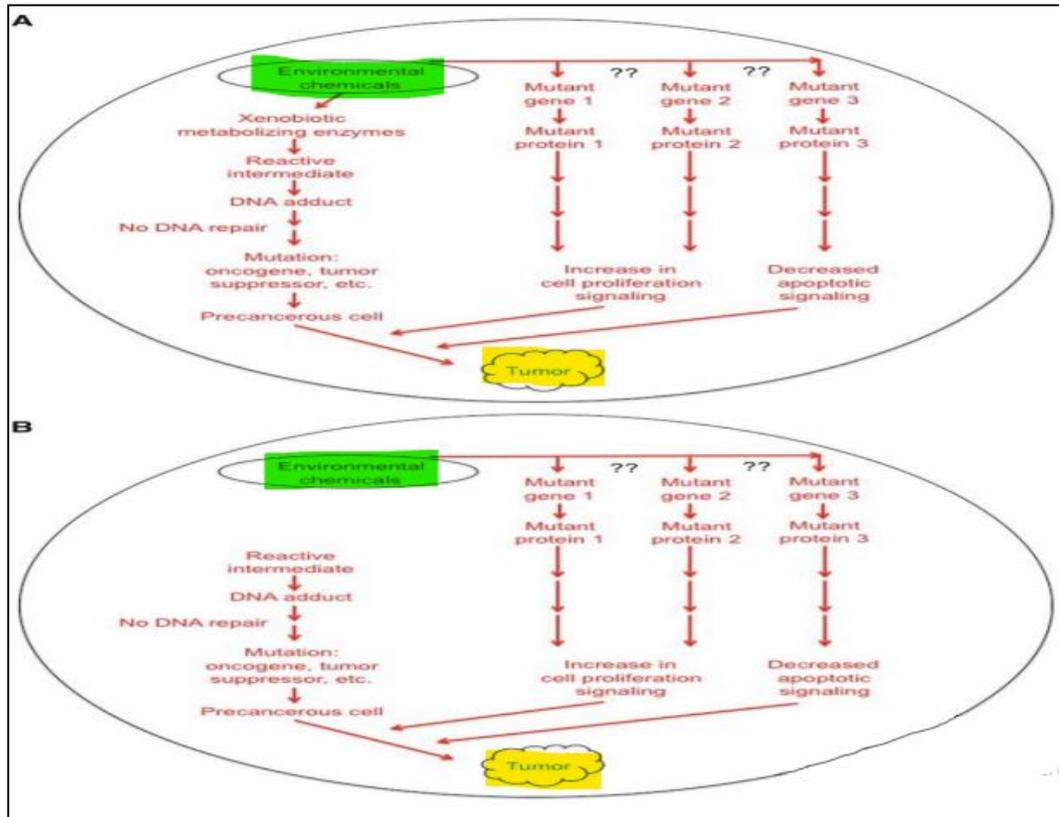


Figure 1: Les interactions des produits environnementaux avec les gènes et le cancer (Geffrey *et al.*, 2018).

1.3. Etapes de la carcinogénèse

On distingue trois étapes :

- **L'initiation** : C'est la première étape du développement de cancer, au cours de laquelle des changements dans le matériel génétique de la cellule la rendent maligne (Gacques, 2020). L'irréversibilité du gène sera transmise aux cellules filles et persistera dans l'organisme (Henry *et al.*, 1993).
- **La promotion** : C'est la deuxième étape, résultat d'un faisceau d'interactions entre les cytokines et leurs récepteurs. Cela perturbe l'hémostase tissulaire et les lignées cellulaires altérées (Tubiana, 2008).
- **La progression** : indique le stade auquel les cellules malignes, sous l'influence de la nouvelle mutation du gène, envahiront de nouveaux tissus pour former des métastases (Pairon, 2015).

le stroma et la matrice extracellulaire subissent des changements importants au cours de la tumorigenèse et de la propagation du cancer (Caroline *et al.*, 2016). (Figure 2)

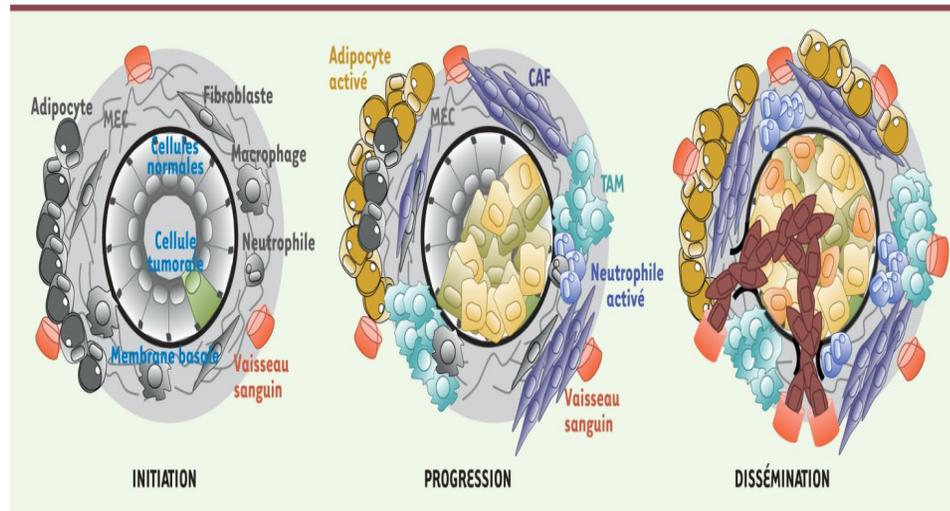


Figure 2: Rôle du stroma dans la progression tumorale (Caroline *et al.*, 2016).

1.4. Gènes impliqués dans les carcinogénèses

Les trois types des gènes liés aux maladies cancéreuses sont :

- Les oncogènes.
- Les gènes suppresseurs.
- Les gènes de réparation d'ADN.

1.4.1. Oncogènes

Les oncogènes sont les dérivés de gènes cellulaire normaux appels : proto- oncogènes codant pour des protéines qui stimulent la division du cycle cellulaire, mais les formes mutées appelées oncogènes. Ces derniers provoquent une hyperactivité des protéines stimulatrices, ce qui fait les cellules prolifèrent excessivement (Xu *et al.*, 2021).

1.4.2. Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs étaient appelés aussi « anti-oncogène » leur absence ou leur dysfonctionnement favorise l'apparition de cancer et leur présence joue le rôle d'inhibiteurs de la division cellulaire (Xuning *et al.*, 2014).

Actuellement, plus de 20 gènes suppresseurs de tumeurs sont connus. Quelques gènes codent pour des facteurs de transcription, tel que p53 et WT1, d'autres sont utilisés pour réguler le cycle cellulaire comme la Rb et la p16 ou participer dans la régulation du système de transmission (NF- κ B) (Xuning *et al.*, 2014).

1.4.2.1. Suppresseur de tumeur p53

La protéine p53 est un facteur de transcription dont l'effet principal est de bloquer le cycle mitotique de la cellule (Romane, 2020). (Figure 3)

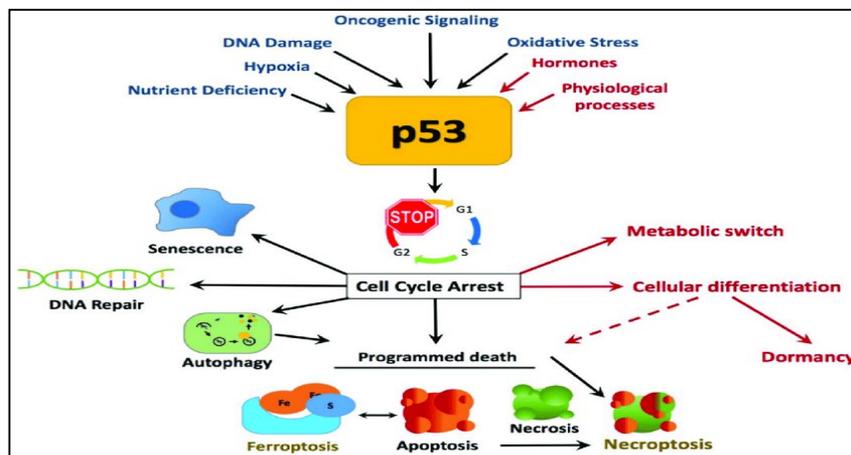


Figure 3: Rôle de la p53 (David *et al.*, 2018).

Les changements les plus courants de p53 dans les cancers humains sont des mutations ponctuelles de mauvais sens dans les séquences codants des gènes. Plus de 90% des mutations ponctuelles rapportées jusqu'à présent sont regroupées entre les exons 4 et 10 et sont localisées dans les domaines de liaison à l'ADN de la protéine p53 (Bérond et Soussi, 1998).

1.4.3. Gènes intervenants dans le système de réparation de l'ADN

Il existe des systèmes dans nos cellules qui permettent des changements génomiques induits par des carcinogènes ou lors de la réplication normales de l'ADN (Héron, 2009).

Lorsque ces systèmes échouent, le résultat est l'une des nombreuses mutations qui peuvent affecter des génomes entiers et en particulier des gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (Héron, 2009).

Les anomalies dans le mécanisme de réparation de l'ADN peut assurer la perturbation du génome et aboutir à des tumeurs cancéreuse (Linderman *et al.*, 2018).

1.5. Caractères généraux des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses se caractérisent toutes par une résistance accrue à la mort cellulaire, une insensibilité envers les signaux antiprolifératifs, un échappement de la destruction par le système immunitaire, ainsi qu'une prolifération illimitée et chaotique indépendante des signaux de prolifération. Elles sont capables de créer de nouveaux vaisseaux sanguins et induire l'angiogénèse et migrer pour toucher d'autres organes et former des métastases. Ceci est dû principalement à l'instabilité génomique menant entre autres à une dérégulation des métabolismes énergétiques (Hanahan *et al.*, 2011) (Figure 4).

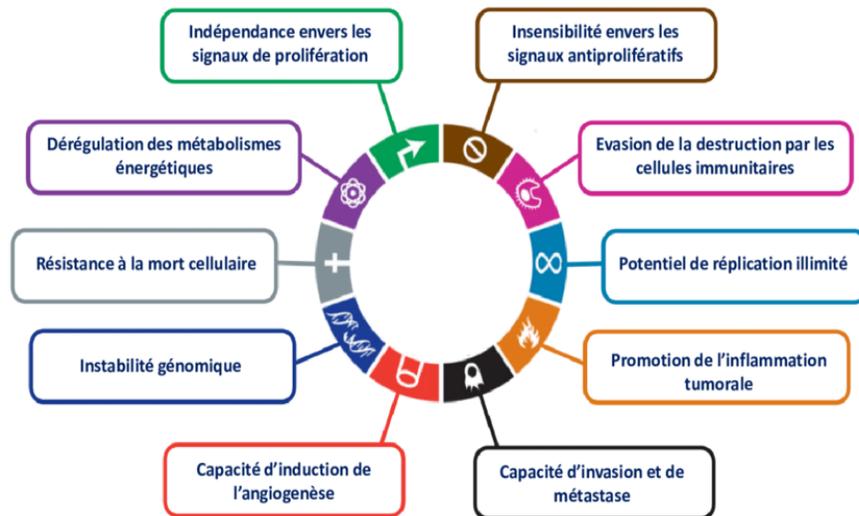


Figure 4 : Les caractéristiques des cellules cancéreuses (Hanahan *et al.*, 2011).

1.6. Dommages à l'ADN

Les dommages à l'ADN sont souvent un changement dans la structure de base de l'ADN (Goetsch, 2010). Ils donnent lieu à des mutations qui peuvent affronter une progression vers le cancer. Les lésions ainsi générées sont de nature très diverses peut être :

- Bases altérées ou perdues.
- Une perturbation à une base d'ADN (dimères de thymines).
- Cassures simples ou double brin.

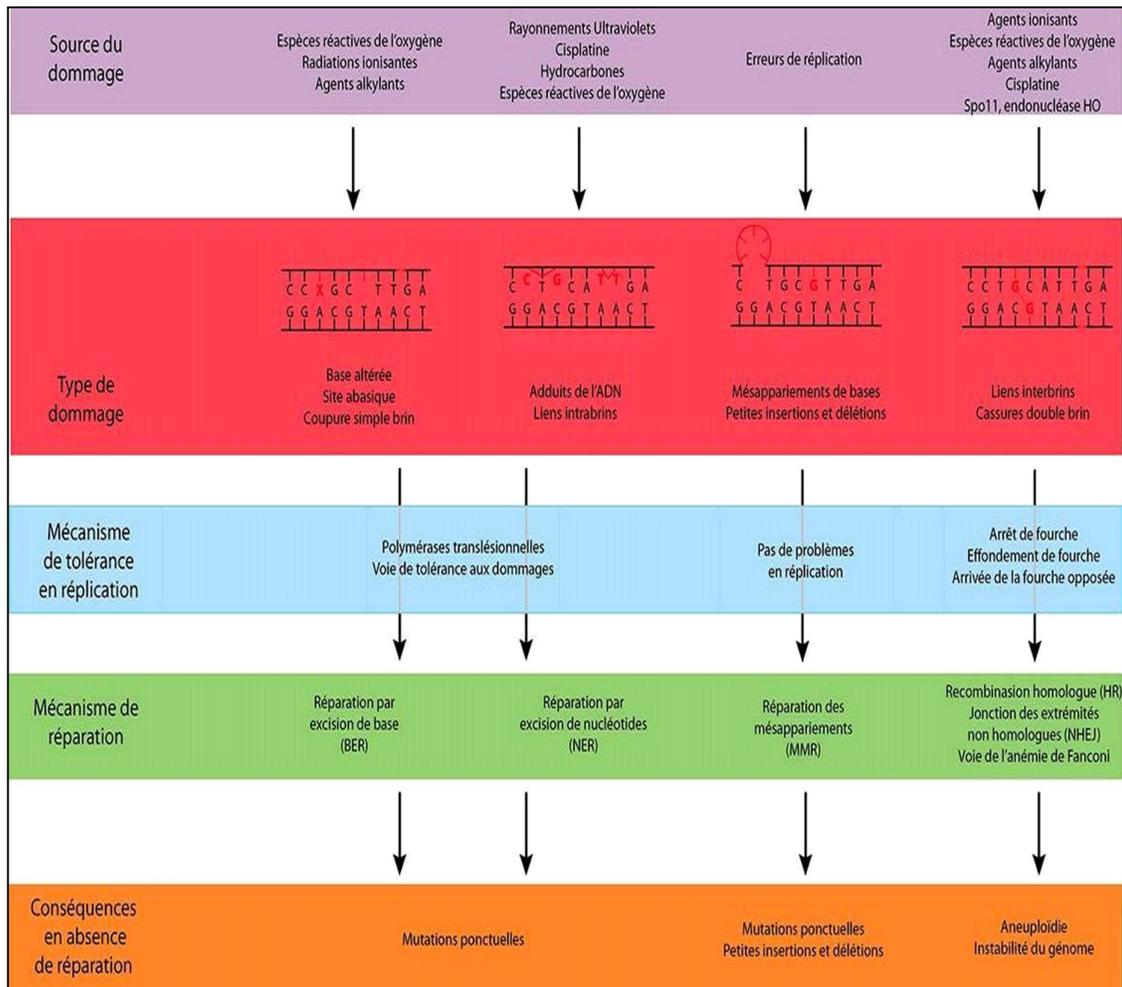


Figure 5 : Sources de dommages à l'ADN et les mécanismes de tolérance et de réparation correspondants (Houtgraaf *et al*, 2006)

Lorsque l'ADN portant une base altérée est répliqué, une base incorrecte peut souvent être insérée en face du site de la base endommagée dans le brin complémentaire, et cela peut devenir une mutation lors du prochain cycle de réplication (**Yokota, 2000**).

Les cassures double brin de l'ADN peuvent également être réparées par un processus de réparation imprécis conduisant à des mutations. Ces mutations peuvent être évitées si des systèmes de réparation d'ADN précis reconnaissent les dommages à l'ADN comme des structures anormales et réparent les dommages avant la réplication (**Karp, 2010**) (**Figure 5**). (**Houtgraaf et al. ,2006**).

Les dommages à l'ADN se produisent à la fois dans les cellules prolifératives en réplication et les cellules différenciées. Si les dommages à l'ADN ne sont pas réparés en raison d'une expression inadaptée d'un gène de réparation de l'ADN, cela augmente le risque de cancer.

En revanche, lorsque des dommages à l'ADN se produisent dans des cellules non proliférantes et ne sont pas réparés en raison d'une expression inadaptée d'un gène de réparation de l'ADN, les dommages peuvent s'accumuler et provoquer un vieillissement prématuré (**Gregg et al. ,2011**) (**Figure 6**).

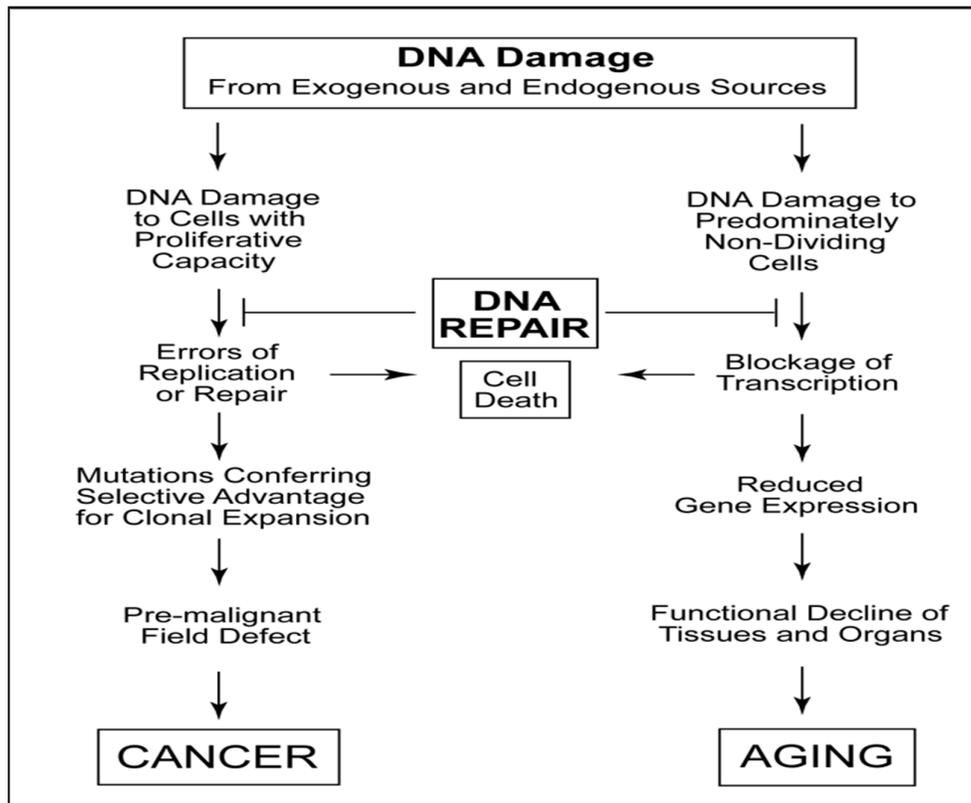


Figure 6 : Les rôles des dommages à l'ADN et de la réparation de l'ADN dans le cancer et le vieillissement (Gregg *et al.* ,2011).

1.6.1. Causes des dommages à l'ADN

Certains dommages à l'ADN dus à des causes endogènes naturelles dans les cellules de mammifères en raison de molécules réactives produites par le métabolisme ou par des réactions hydrolytiques dans les milieux cellulaires aqueux chauds. Certains types de dommages endogènes et leurs taux d'occurrence sont indiqués dans le (Tableau1) (Spano *et al.* ,2000).

Tableau 1 : Dommages à l'ADN dus à des causes endogènes naturelles dans les cellules des mammifères (Spano *et al.* ,2000).

Domage à l'ADN	Taux d'occurrence signalé
Oxydants	86000 par cellule par jour chez le rat 10000 par cellule par cellule par jour chez l'homme.
Produits spécifiques de dommages oxydant 8-hydroxyguanine, 8- hydroxydeoxyguanosine ,5-hydroxyméthyl- uracile	2800 par cellule par jour chez l'homme 34800 par cellule par jour chez la souris.
Dépurination	10000 par cellule pendant une période de génération de 20 heures 13920 par cellule par jour (580 /cellule/h).
Dépyrimidination	500 pyrimidines par cellule pendant une période de génération 20 h.
Rupture à un seul brin	55200par cellule par jour (2300/cellule / h).
Rupture double brin	~10 par cycle cellulaire chez l'homme.

Cependant, certains agents exogènes endommageant l'ADN, tels que ceux de la fumée de tabac (Cunningham *et al.* ,2011). Les rôles de la mutation de la lignée germinale et de la mutation somatique directement induite dans le cancer sporadique sont également indiqués (Bernstein *et al.* ,2002) (Figure7)

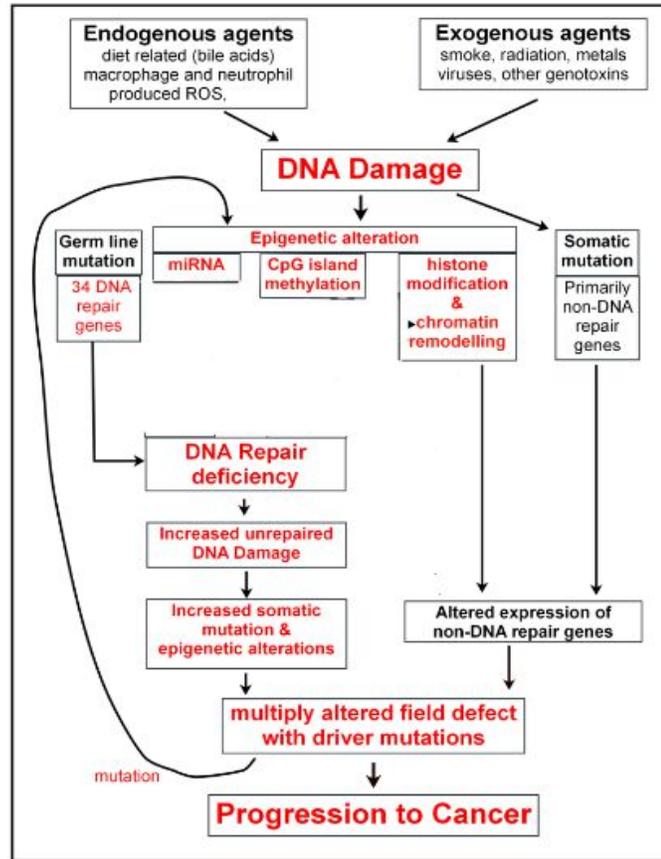


Figure 7 : Agents causants les dommages à l'ADN et progression vers le cancer (Bernstein *et al.*, 2002).

1.7. Progression tumorale et cycle cellulaire

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule-mère donne deux cellules-filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Le « cycle cellulaire » est essentiellement constitué de deux temps, l'interphase, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués, et la mitose, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent entre les deux cellules filles. En réalité, à côté de ce cycle de division chromosomique, existent un cycle cytoplasmique, un cycle centrosomique, un cycle nucléolaire, un cycle de l'appareil de Golgi. Tous ces événements sont interdépendants et parfaitement couplés (Meijer, 2003)

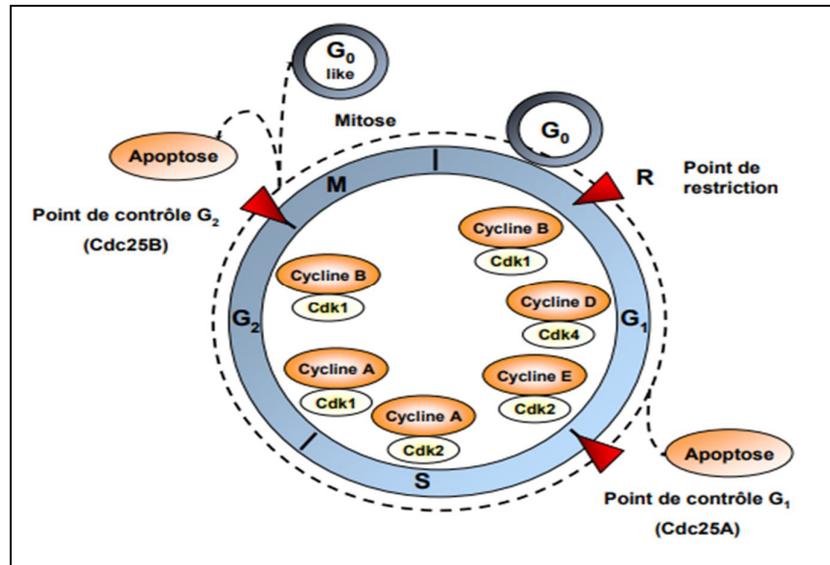


Figure 8 : Le cycle cellulaire : G₁ : synthèse des molécules nécessaires à la division cellulaire (désoxyribonucléotides, enzymes ...), il n'y a pas de réplication de l'ADN (cellule diploïde). S : réplication de l'ADN, la cellule 2n devient 4n (tétraploïde). G₂ : la cellule met en place les protéines du fuseau mitotique. Il y a séparation des deux centrosomes. M : mitose (Maillet, 2002).

Le dérèglement des systèmes gérant et contrôlant l'avancement du cycle cellulaire est à l'origine de la prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses (Maillet, 2002).

Les éléments clés des événements majeurs du cycle cellulaire sont les enzymes à activité protéine kinase, les CdK. Les Phosphatases Cdc25A, B et C déphosphorylent et activent les complexes CdK/cycline. Les Cdc25A permettent le passage de G₁ en S (activation de Cdk2-cycline E), alors que le Cdc25B autorise la transition de G₂ en M (activation de Cdk1-Cycline B). Les Cdc25A et Cdc25B sont surexprimées dans de nombreux cancers (Karp, 2010).

Il existe des anomalies du gène p53 dans 2/3 de cancers (mutations, délétions) entraînant la suppression du point de vérification de G₁ et donc de la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques (Mini *et al.*, 2008).

1.8. Traitement

Le traitement des cancers constitue l'un des aspects les plus complexes de la prise en charge médicale. Les plans thérapeutiques prennent en compte le type de cancer, notamment son emplacement, son stade et ses caractéristiques génétiques, ainsi que les caractéristiques

spécifiques de la personne traitée (Moreeet *al.* ,2001), où le but des médiateurs anticancéreux est de détruire les cellules tumorales, par interférence avec une ou plusieurs cibles pharmacologiques tels que :

- le matériel génétique (ADN, ARN).
- les protéines.
- le fuseau mitotique.
- les voies de signalisation durant les différentes phases du cycle cellulaire (Morel *et al.* ,2010).

Les molécules anticancéreuses peuvent interférer avec l'ADN de trois manières différentes (Piccart *et al.* ,2003):

- par liaison à l'ADN (agents alkylants).
- en interférant avec les systèmes de réparation de l'ADN (intercalants, inhibiteurs de topo-isomérases).
- par blocage de la biosynthèse des constituants de l'ADN (antimétabolites).

Les autres agents anticancéreux sont les particules qui troublent le fuseau mitotique, et empêchent la division cellulaire (Piccart *et al.* ,2003) (Figure 9).

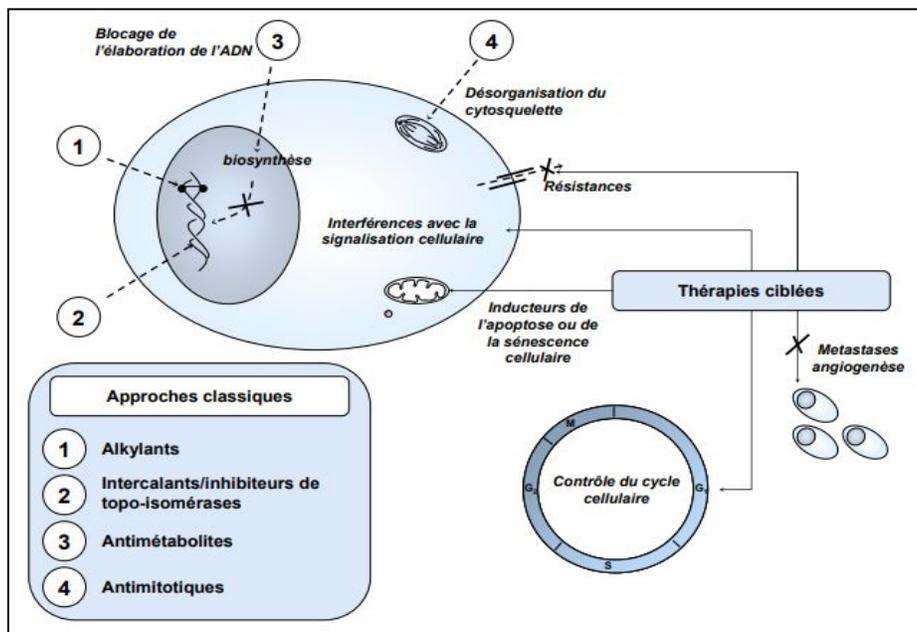


Figure 9: Les cibles des agents anti tumoraux (Piccart *et al.* ,2003)

Il existe deux grands types de traitements :

- Traitement par les méthodes classiques.
- Traitement alternatives.

Six thérapies sont applicables : La chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, la photothérapie et la chimiothérapie (**Khiati, 2010**). (**Tableau 2**)

Tableau 2: Les thérapies utilisées dans les traitements de cancer et leur principe

Traitements locorégionaux		Les Traitements systémiques	
Thérapie	Principe	Thérapie	Principe
La Chirurgie	Le principe est de retirer la tumeur et les cellules cancéreuses. Elle est utilisée dans environ 80 % des cas. (Morere et al. ,2001)	L'hormonothérapie	Il s'agit des médicaments qui soit bloquent la production hormonale, soit s'opposent à son action. L'hormonothérapie est utile uniquement si le cancer est hormono-sensible ref...
La Radiothérapie	Tous les types de radiothérapie sont basés sur l'ionisation. (Bhide et al. ,2010). Les particules émises (électrons, photons X ou γ , protons) interagissent avec l'eau des cellules pour former des espèces réactives de l'oxygène (ERO), provoquant la destruction des cellules adjacentes de la région irradiée.	L'immunothérapie	L'immunothérapie a pour but de stimuler les défenses immunitaires pour qu'elles puissent à nouveau agir contre les cellules tumorales et les détruire soit par administration des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes ,soit en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire (Murphy, 2010; Mckhann et al. ,1980).
La photothérapie dynamique des tumeurs	L'interaction des molécules chimiques photo-sensibilisantes (Detty et al, 2004) ; comme le porphimère sodique ou des chlorines, des bactériochlorines, ou des téxaphyrines (Park, 2007)et d'autre part de la lumière à une certaine longueur d'onde (spectre UV et visible) produisent des radicaux libres oxygénés (Chaleix, 2003; Gachard-Bouty, 2003) et entraîner la mort des cellules tumorales (Gachard-Bouty, 2003).	La Chimiothérapie	Traitement général qui consiste à administrer des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses par différentes voies (orale, intrapéritonéale intramusculaire...) mais la plus courante est la voie intraveineuse (Bernardes-genisson et al, 2003)

			Ces médicaments ont soit des effets cytotoxiques, soit des effets cytostatiques.
--	--	--	--

1.8.2. Traitements alternatifs

1.8.2.1. Enzymothérapie

En cancérologie, les enzymes protéolytiques, ou fibrinolytiques, ont un intérêt non négligeable : elles sont capables de fragiliser les tumeurs en digérant le réseau de protéines, appelées fibrines, que les cellules cancéreuses ont fabriqué pour empêcher le système immunitaire de les attaquer (**Mc Nurlan et al. ,1989**).

Outre la fragilisation de la tumeur, les bénéfices de l'enzymothérapie sont multiples :

- Amélioration de l'efficacité du système immunitaire.
- Elimination des déchets cellulaires plus efficace (action de digestion des enzymes).
- Diminution du risque métastatique.
- Amélioration de la tolérance de certains traitements anticancéreux

1.8.2.2. Traitements complémentaires

Les traitements complémentaires ne sont pas des traitements anti-cancéreux. Ils ont pour but d'atténuer les troubles causés par le développement du cancer et/ou par les effets secondaires des traitements. Ce sont principalement des antalgiques, des anti-infectieux et des antiémétiques.

1.8.2.3. La phytothérapie

Elle correspond à l'utilisation des plantes dites « médicinales » pour traiter les pathologies bénignes (**Chabosseau et Derbré, 2016**). A côté des anticancéreux d'origine naturelle comme le taxol ou la daunorubicine (première génération) et de ceux dérivés de produits naturels, dits de deuxième génération (taxotère et navelbine), une troisième génération de produits naturels est en émergence (**Monneret, 2010**). En effet, depuis 2005 et jusqu'à 2010, cinq nouveaux médicaments issus de produits naturels ont reçu une autorisation de mise sur le marché dont deux sont des inhibiteurs de la kinase mTOR (**Monneret, 2010**). C'est le cas aussi des constituants du *Saussurea costus* qui possèdent également d'autres mécanismes anticancéreux.

Chapitre 2 : Phytochimie du Saussurea costus

Chapitre 2 : Phytochimie du *Saussurea costus*

2.1. Taxonomie

Fut décrit pour la première fois par Folcner en 1841 qui l'est baptisé *Aucklandia costus*, dans « Les Annales Et Magazines De L'histoire Naturelle », à l'honneur du Lord Auckland. Joseph Decaisne l'a décrit en nom d'*Aplotaxis lappa* en se basant sur la collection Jacquemont du Cachemire. En 1947, Carl Heinrich Schultz lui a transféré avec beaucoup d'autres espèces du genre *Aplotaxis* vers le genre *Saussurea* et a reconnu *Aplotaxis lappa* Decne. comme synonyme de *Saussurea lappa* Sch. Big. En 1891, Kuntze a utilisé le terme *Theodorea* comme le nom correct de ce genre, à l'honneur de Theodore de Saussure. En 1964, le nom *Saussurea costus* a été accepté comme le nom correct de *Theodorea costus* (Kasana et al. ,2018).

2.1.1. Classification taxonomique

La classification du costus est mentionné ci-dessus (Zahara et al. ,2014) :

Règne : *Plantae*

Sous-règne : *Virideplantae*

Infra- règne : *Streptophyta*

Division : *Tracheophyta*

Sous-division : *Spermatophytina*

Infra-division : *Angiospermae*

Classe : *Magnoliopsida*

Superordre : *Asteranae*

Ordre : *Asterales*

Famille : *Asteraceae*

Genre : *Saussurea*

Espèce : *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch ; 1964

2.1.2. Synonymes

Saussurea lappa C.B. Clarke (Kasana *et al.*, 2018 ; Nadda *et al.*, 2020 ; Wei *et al.*, 2014).

Aucklandia costus Falc. (Nadda *et al.*, 2020 ; Wei *et al.*, 2014).

Aucklandia lappa Decne. (Kasana *et al.*, 2018 ; Nadda *et al.*, 2020 ; Wei *et al.*, 2014).

Aplotaxis lappa Decne. (Kasana *et al.*, 2018).

Theodorea costus Kuntze. (Kasana *et al.*, 2018).

2.1.3. Noms vernaculaires

En Inde : Kut (Gujrati), Kur (Bengali), Postkhai (Kashmiri), Sepuddy (Malayalam), Kot (Punjabi), Kushta (Sanskrit), Kostum (Tamil), Kustam (Telgu), Kushta (Marathi), Koshta (Kannada) and Kuth (Hindi) (Kirtikar et Basu, 2001).

Autres : En chinois : Mu Xiang, Yunmuxiang ; en anglais : arabian costus, kutroot ; en arabe : القسط الهندي ; en français : costus, costus élégant ; en ourdou : qust ; en perse : qust, Koosht-i-shirin ; en allemand : Indischekostuswurzel, Practigekostwurz ; en japonais : Mokko (Akbar, 2020 ; Nadda *et al.*, 2020 ; Pandey *et al.*, 2007 ; Tabata *et al.*, 2015).

2.1.4. Nom pharmaceutique de la drogue (racines)

Le nom pharmaceutique des racines est *Radix Saussurea* (Madhavi *et al.*, 2012).

2.1.5. Description botanique

Saussurea costus (Falc.) Lipschitz est une plante vivace, dressée pubescente sa tige robuste droite et fibreuse (Akbar, 2020), mesure de 01 à 02 mètre de haut et porte des feuilles charnues, alternes, lobées et irrégulièrement dentées, scabreuses au-dessus et glabres au-dessous, auréolées, triangulaires et larges à la base mesurant 0.5 à 1.25m de long avec un pétiole

ailé. Elles deviennent plus petites et rondes au sommet et brièvement pétiolées avec deux lobes qui enserrant presque la tige (Nadda *et al.* ,2020; Pandey *et al.* ,2007).

Les capitules florales dépourvues de pédoncule sont d'un pourpre bleuté a presque noir, dures, arrondies, de 2.4 à 3.9 cm de diamètre, elles se regroupent souvent en amas axillaires des feuilles ou en extrémité, en nombre de 02- 05 (Nadda *et al.* ,2020 ; Pandey *et al.* ,2007). (Figure 10)

Les bractées nombreuses, sont ovales ou lancéolées, rigides et glabres, longuement pointues, courbées en arrière, et de couleur violette, pubescentes quand elles sont encore jeunes, glabres à maturité (Akbar, 2020 ; Pandey *et al.* ,2007).



Figure 10 : La partie florale du *Saussurea costus* (Zahara *et al.* ,2014).

La corolle (ensemble des pétales) d'environ 2 cm de long, tubulaires, de couleur bleu pourpre ou presque noire, dépourvues d'étamines, les anthères ont une queue fimbriée (finement et irrégulièrement découpée, frangée) (Pandey *et al.* ,2007).

Les akènes (fruits) courbés, comprimés, d'environ 8 mm de long ont une extrémité rétrécie avec une nervure sur chaque face. Le Pappus est brun doublement plumeux (Pandey *et al.* ,2007). Les racines robustes d'un brun foncé terne ou grisé, mesurent jusqu'à 40-60 cm de

long (Akbar, 2020 ; Hassan et Masoodi, 2020 ; Zahara *et al.* ,2014), elles sont chaudes amères ou sucrées, piquantes, d'une odeur très caractéristique (Pandey *et al.* ,2007; Zahara *et al.* ,2014).

Les racines séchées, grosses et épaisses, ont une forme de doigts mesurent de 8 à 12 cm de long sur 1 à 3 cm de diamètre (Hassan et Masoodi, 2020) jusqu'à 5.5 cm (Khan *et al.* ,2013) rétrécies au centre et parfois striées (Hassan et Masoodi, 2020). (Figure 11)

La coupe longitudinale montre un épiderme externe mince, une partie ligneuse poreuse interne de couleur plus claire présentant de fines stries radiales (Abdelwahab *et al.* ,2019). Les parties utilisables sont les racines séchées et l'huile essentielle (Zahara *et al.* ,2014).



Figure 51 : fleur et racines séchées de *Saussurea costus* (Liu *et al.* ,2012).

2.1.6. Habitat

Saussurea costus est une plante indigène de l'Inde et du Pakistan et est cultivé en Chine et en Népal (Hajra ,1988 ; Hajra *et al.* ,1995 ; Kuniyal *et al.* ,2005 ; Butola et Samont, 2010). Il pousse dans les pentes humides de l'Himalaya à une altitude de 2500 à 3500 m, jusqu'à même 4000 (Butola et Samant, 2010) au-dessus de la mer. Il se trouve aussi en Cachemire, Jammu, la vallée Kichenganga, et est cultivé en Tamil Nadu et Uttar Pradesh en Inde. Au Pakistan on le trouve dans la région Kaghan et Azad Kashmir (Hajra 1988 ; Pandey *et al.* ,2007). (Figure 12)



Figure 62 : La distribution du *S. lappa* en Inde (Pandey *et al.* ,2007).

Bien que la plante soit originaire des régions tempérées et froides de l'Asie, elle se cultive aussi au nord de l'Amérique et en Europe (kita *et al.* ,2004).

2.2. Phytochimie du *Saussurea costus*

Plusieurs phytoconstituants ont été isolés des racines du *S.costus* notamment des terpènes qui leur confèrent des effets bénéfiques sur la santé humaine mais elles contiennent aussi des anthraquinones, des saponosides tritérpéniques, des flavonoïdes, des alcools polyènes et des alcaloïdes et dont certains ont doués aussi de propriétés thérapeutiques (Zahara *et al.* ,2014).

2.2.1. Phytoconstituants des racines du *S.costus*

Les racines du *S.costus* contiennent plusieurs molécules biologiquement actives, y compris les terpènes, les lignanes, les phytostérols, les alcaloïdes, les anthraquinones etc. Cependant elles sont notamment riches en sesquiterpènes lactones et en flavonoïdes qui sont largement les responsables des effets pharmaceutiques (Zhang *et al.* ,2014).

2.2.1.1. Terpènes

a. Monoterpènes

On cite : le phellandrene (1), l'Anéthol (2), le thymol (3), le citronellyl propionate (4), l'estragole (5), l' α -Thujene (6), l' α -Pinene (7), le camphene (8), l' β -Pinene (9), le camphre (β), le myrcene (11), le sabinene (12), le p-Cymene (13), le limonene (14), 1,8 le cineol (15), l' γ -Terpinene (16), l' α -Terpinolene (17), le linalool (18), la menthone (19), le citronellal (20), le terpinen-4-ol (21), la cryptone (22), l' α -Terpineol (23), l'ocimene (24) etc. qui ont été extraits des racines de *S. lappa*. (Chang et Kim ,2008 ; Gwari *et al.* ,2013) (Figure 13)

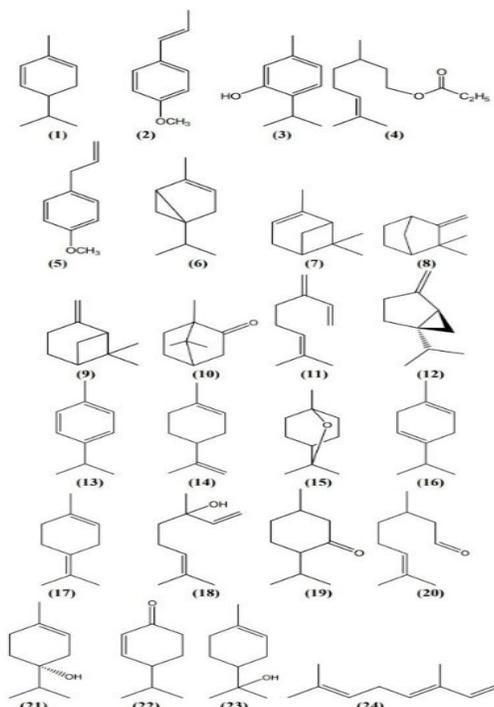


Figure 73 : La structure chimique des monoterpènes du *S. costus* (Singh *et al.* ,2017).

b. Sesquiterpènes lactones

Les sesquiterpènes lactones sont des métabolites secondaires biologiquement très actives, elles ont un caractère lipophile et constituent une large fraction du groupe des terpenoïdes (Drew *et al.* ,2009 ; Ghantous *et al.* ,2010 ; Modzelewska *et al.* ,2005 ; Rodriguez *et al.* ,1976).

Le *Saussurea costus* est très riche en sesquiterpènes lactone qui sont les guaianolides (environ 50%), les eudesmanolides (40%) et les germacrenes (Singh *et al.*, 2017) :

Les sesquiterpènes lactones de type guaiane sont : le dehydrocostus lactone (25) , l'iso-zaluzanine (26), la zaluzanine C (27), la 11 β , 13- dihydro-3-epizaluzanine C (28), la cynaropicrine (29) , la lappalone (30) la saussureamine B (31), la saussureamine C (32), la 12-methoxy-dihydrodehydrocostus lactone (33), la mokko lactone (34), la 11,13 dihydroglucoaluzanine C (35), l'isodehydrocostus lactone (36) le saussurealdehyde (37), l'isodehydrocostuslactone-15-aldehyde (38), la 11,13-epoxydehydrocostus lactone(39), la 11,13-epoxyisozaluzanine C (40), la 11, 13-epoxy-3-ketodehydrocostus lactone (41) , la 4 β -methoxy-dehydrocostus lactone(42), la 15-hydroxydehydrocostus lactone (43), et la lappadilactone (44) etc. (Singh *et al.*, 2017). (Figure 14)

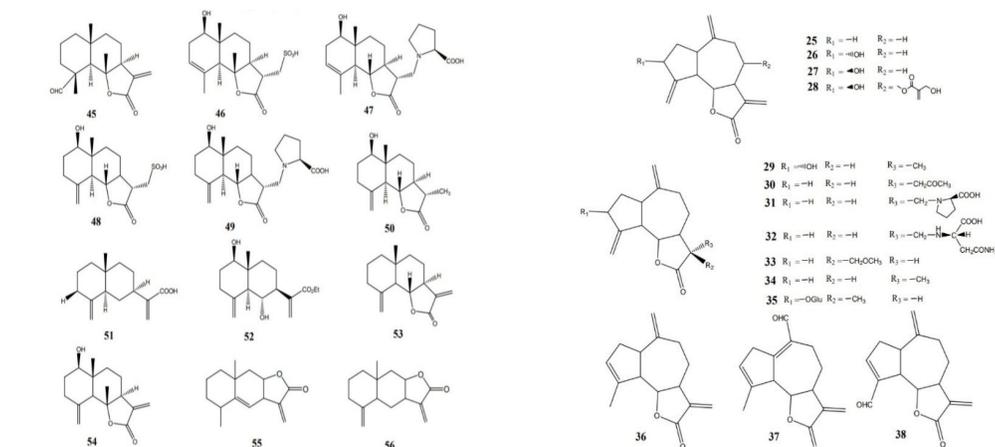


Figure 84 : La structure chimique des sesquiterpènes lactones type guaiane du *Saussurea costus* (Singh *et al.*, 2017).

Les sesquiterpènes lactones de type eudesmane sont : le saussureal (45), la 13-Sulfodihydro santamarine (46) , la saussureamine D (47) , la 13- sulfodihydroreyosine (48) , la saussureamine E (49) , la 11 β , 13- dihydroreyosine (50), la reynosine (51) ,l'acide β -costique(52) ,l'acide 1 β ,6 α - dihydroxycostique éthyl ester(53) , l' α -cyclocostunolide (54), l'alantolactone (55), l'isoalantolactone(56), le β -cyclocostunolide(57), le magnolialide (58), le

4 β -hydroxyendesin-11(13)-en-12-al (59), le 4 α -hydroxy-4 β - methyl-dihydrocostol (60), l' α -costol (61), l'acide isocostique (62), la santamarine (63), l'arbusculine A (64), la colartine (65) etc. (Singh *et al.*, 2017). (Figure 15)

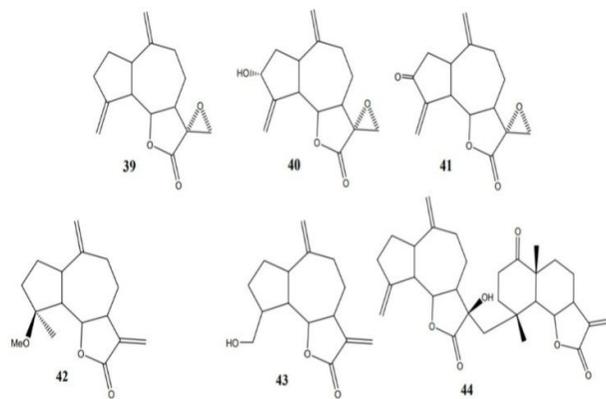


Figure 95 : La structure chimique des sesquiterpènes lactones type eudesmane du *Saussurea costus* (Singh *et al.*, 2017).

Les sesquiterpènes lactones de type germacrene sont : le dihydrocostunolide (66), le costunolide (67), le saussureamine A (68), le 12-methoxy dihydrocostunolide (69), le costunolide 15-o- β -d-glucopyranoside (70) (Singh *et al.*, 2017). (Figure 16)

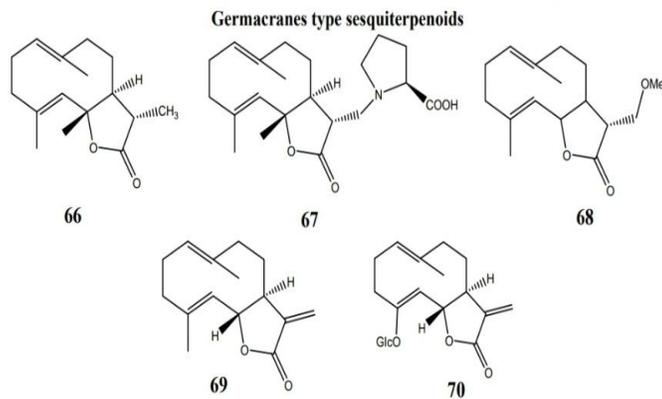


Figure 106: La structure chimique des sesquiterpènes lactones type germacrene du *Saussurea costus* (Singh *et al.*, 2017).

c. Tritèrenes

Les tritèrenes contenus dans le *Saussurea costus* sont : le 3β -acétoxy-9(11)-baccharene, l' α -amyrine (Yang *et al.*, 1997 a,b), l' α -amyrine-eicosanoate (Robinson *et al.*, 2010) et les saponosides tritèreniques dont l'acide betulinique et son ester méthylique (Choi *et al.*, 2009 ; Zahara *et al.*, 2014) qui possèdent un caractère amphiphile (Jean, 2009).

2.2.1.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes isolés du *Saussurea costus* comportent deux types : ceux avec un seul substituant glucosidique qui sont : la luteolin-7-O- β -D-glucoside, la rutine et l'apigenin-7-O- β -D-glucoside (Alaagib et Ayoub, 2015). Et ceux avec plusieurs substituants glucosidiques, et qui sont rares, tels que ceux qui renferment 03 sucres en C3 (Rao *et al.*, 2007) qui sont (Figure 17) :

-KSR1 : 3' [(3R)-3-Acetoxy-5,5-dimethylcyclopent-1-en-1-yl]-4'-O-methylscutellarein 7-O-(β -O-6'''-O-acetylglucopyranosyl-(13)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside (71).

-KSR2 : Kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranoside 7-O-(6'''-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside (72),

-KSR3 : Kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-(6' α '-O-caffeoyl)galactopyranoside 7-O-(β -D-6'''-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-[β -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside. (73)

-KSR4 : Kaempferol 3-O- α -L-(2 α ', 3 α '-(E)-di-p-coumaroyl) rhamnoside 7-O-(6'''-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside. (74) (Hassan et Masoodi, 2020; Singh *et al.*, 2017).

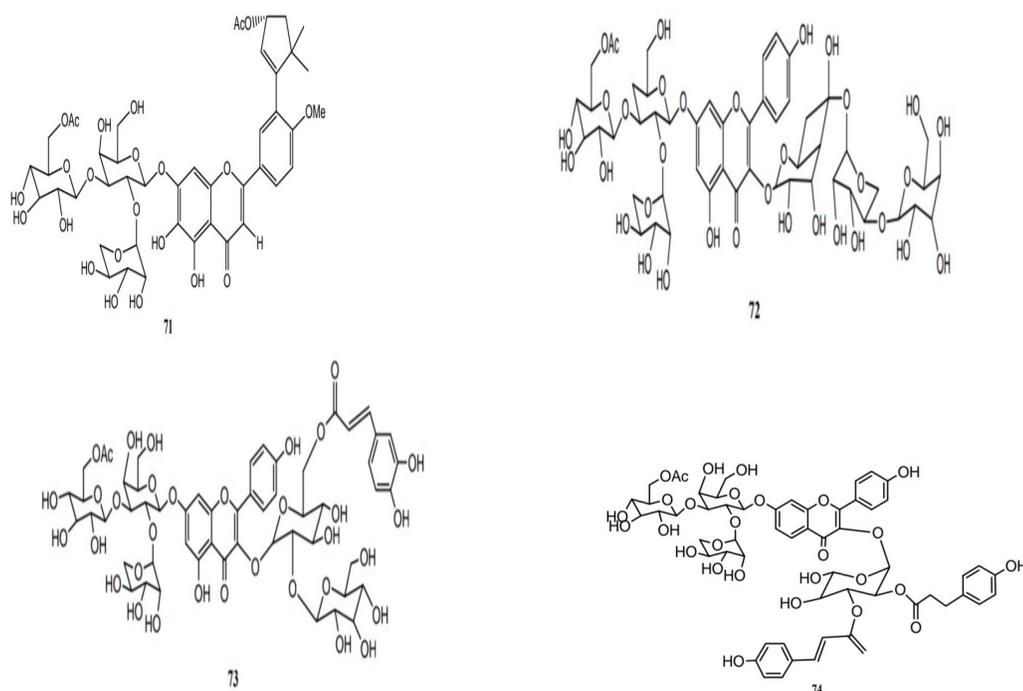


Figure 117 : La structure chimique des flavonoïdes (Singh *et al.* ,2017).

2.2.1.3. Anthraquinones

Le *S.costus* contient 3 anthraquinones (Singh *et al.* ,2017 ; Zahara *et al.* ,2014) : l'aloë-emodin-8-o-β-D-glucopyranoside, le rhein-8-o-β-D—glucopyranoside, et le chrysophanol ou acide chrysophanique : c'est un dérivé anthracénique contenant 2 groupements cétones liés au noyau central benzénique. Sa formule chimique est C₁₅H₁₀O₄, il est peu soluble dans l'eau et il forme des solutions aqueuses jaunes qui virent vers le rouge en présence d'une base ou l'acide sulfurique concentré (Yusuf *et al.* ,2019).

2.2.1.4. Autres

On cite les shikokiols (Jung *et al.* ,1998) ; lesphytosterols : le lappastérol, 3-epilappastérol, le β-sitostérol, le daucostérol, la pregnenolone, le lappanestérol (Singh *et al.* ,2017) ; et l'acide chlorogénique, un acide phénol ester de l'acide caféique et de l'acide quinique, et qui prévient l'oxydation (Zahara *et al.* ,2014 ; Singh *et al.* ,2017).

2.2.2. Constituants de l'huile essentielle de *S.costus*

Appelée l'huile de costus, de couleur jaune pâle voire brune, elle est extraite à partir des racines. Dans une étude récente plus de 39 composés ont été isolés de cette huile, essentiellement la DHC (46.75%) et le costunolide (9.26%) (Zahara *et al.* ,2014). La proportion de ces différents constituants diffère selon le chimiotype, l'écotype, l'humidité, la température, la phyto-période, et les irradiations et la phénophase. (Zahara *et al.* ,2014 ; Liu *et al.* ,2012). (Tableau 3) (Liu *et al.* ,2012)

Tableau 3: Composition de l'HE du *S.costus* (Liu *et al.* ,2012)

Composant	%
α -pinene	2.47
β -pinene	1.47
α -phellandrene	0.23
D-limonene	0.34
β - phellandrene	0.22
1,8-cineol	1.36
γ -terpinene	0.14
Linalool	0.25
δ - terpineol	0.11
4-terpineol	1.81
α -terpineol	0.35
<i>Trans</i> -cinnamaldehyde	0.52
Safrole	0.19
α -copaene	0.62

β-elamene	0.29
Dihydro-α-ionone	1.21
β-caryophellene	1.15
α-ionene	2.49
<i>Trans</i>-α-bergamotene	0.37
Geranylacetone	0.78
Paeonol	1.04
γ-curcumene	0.13
α-curcumene	4.33
β-selinene	0.40
<i>Trans</i>- β-ionene	1.32
α-selinene	2.79
α-elemol	0.35
<i>Trans</i>-nerolidol	0.29
Spathulenol	2.31
Caryophyllene oxyde	0.77
Viridiflorol	1.10
γ-gurjunene	0.20
γ-eudesmol	0.53
β-eudesmol	1.32
(<i>Z</i>)-α-santalol	0.25
8-cedren-13-ol	5.06

B-costol	0.21
DHC	46.75
Costunolide	9.26

2.3. Pharmacologie du *Saussurea costus*

2.3.1. Utilisation traditionnelle de la plante

Les racines du *Saussurea costus* ont été largement utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter les maladies avec un syndrome inflammatoire tel que la gastrite, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme et les bronchites. Dans la partie Sud du Cachemire, de l'Himalaya, et du Pendjab, les racines sont utilisées aussi pour traiter les dysenteries, les maux de tête, la rage des dents, et les problèmes de peau (Amara *et al.* ,2017). (Tableau 4)

Tableau 4: Utilisation traditionnelle du S.costus en Inde et au Pakistan

Partie utilisée	Problème/ maladie	Méthode d'utilisation	Référence
Racines en poudre	Maux d'estomac	La poudre est prise avec de l'eau ou appliquée en cataplasme sur le ventre avec l'huile de moutarde	Kumar et Kumar ,1989 ; Kala et Manjerker, 1999
Racines en poudres	Hémorroïdes	en association avec d'autres plantes	Bapalal ,1998
Racines en poudre/ racines complètes	Maux de tête	En cataplasme	Pandey <i>et al.</i> ,2007
Racines en poudre	Douleurs lombaires ou thoraciques	Prises avec du lait ou en cataplasme	Pandey <i>et al.</i> ,2007
Racines	Rhumatismes et douleurs articulaires	Chauffées dans le Ghee et prises avec du lait	Pandey <i>et al.</i> ,2007
Racines en poudre	Rhume et toux	Prises avec de l'eau tiède	Pandey <i>et al.</i> ,2007
Racines	Angine	Mastication des racines	Pandey <i>et al.</i> ,2007

Chapitre 2 : Phytochimie du *Saussurea costus*

Racines	Asthénie	Fumées en Hookah (un narguilé oriental)	Pandey et al. ,2007
Racines en poudre	Hoquet	Ingérées	Kapoor, 2001
Racines en poudre	Rash cutané /allergie	En cataplasme après chauffage dans une huile ou le Ghee	Shah, 1982
Racines en poudre fine	Pustules	Frottée sur la partie concernée	Pandey et al. ,2007
Huile essentielle	Gale	/	Pandey et al. ,2007
Racines en poudre	Convulsions	Prise avec du miel	Pandey et al. ,2007
Racines	Fièvre typhoïde	Prises en décoction	Nautiyal et al. ,2003

2.3.2. Usage thérapeutique du *Saussurea costus*

Les recherches phytochimiques ont montré que les STL, constituant les composants les plus réactifs du *Saussurea lappa*, ont plusieurs activités pharmacologiques y compris l'effet antispasmodique, anti-inflammatoire, immunomodulateur, antioxydant et antimicrobien etc. (Liu et al. ,2020). (Tableau 5)

Tableau 5: Les effets thérapeutiques du *Saussurea costus*.

Effet thérapeutique	Molécules impliquées	Mécanisme d'action	Reference
Effet anti-inflammatoire	Cynaropicrine Santamarine Costunolide DHC Saussureamines A et B	Inhibition des cytokines pro-inflammatoires dont le NO, le TNF- α , le CINC et l'IFN- γ	Wei et al. ,2014
Effet antiulcéreux	Flavonoïdes Costunolide et DHC	Diminution de l'acidité gastrique	Sutar et al. ,2011 Matsuda et al. ,2000
Effet antispasmodique	Extrait méthanoïque du <i>Saussurea costus</i>	Diminution des contractions du jéjunum du lapin, spontanées ou induites par l'atropine, en bloquant les canaux calciques	Gilani et al. ,2007
Effet hepatoprotecteur	Santamarine, la reynosine, le costunolide, la	Inhibition de l'expression du TNF- α et l'oxyde nitrique (NO) par les macrophages activés	Elsayed et al. ,2015 Wei et al. ,2014

Chapitre 2 : Phytochimie du *Saussurea costus*

	dehydrocostus lactone et les saussureamines		
Effet antidiabétique et contre l'obésité	Acide betulinique et son ester méthylique la Mokko lactone et la dehydrocostus lactone Acide betulinique et d'autres constituants du <i>S.costus</i> le Zaluzanine C et le 9 α -(OH)-guaian-4(15), β (14), 11(13)-triene-3, 12, olide	Forte activité inhibitrice de la PTP1B Inhibition du DGAT.	Choi et al. ,2009 ; Li et al. ,2006 Choi et al. ,2009
Effet hypolipidémiant	Extrait aqueux du <i>S.costus</i>	Réduction du taux sérique du cholestérol et des TG chez le lapin	Upadhyay et al. ,1994
Effet sur le système respiratoire	DHC, costunolide et Alantolactone	Inhibition de la dégranulation des mastocytes des rats (RBL-2H3) <i>in vitro</i> à une concentration de 10 μ M.	Nadda et al. ,2020
Effet anti-infectieux	Costunolide et les flavonoïdes isolés des racines du <i>S.costus</i> KSR1 KSR2 KSR3 et KSR4 Activité inhibitrice de l'huile essentielle de <i>S.lappa</i> (riche en flavonoïdes) Costunolide et la DHC ont	Puissant effet antifongique Activité significative sur <i>C. albicans</i> dose dépendante, et sur les bactéries Gram(+) Effet supprimeur de la production et l'expression de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) par les cellules de l'hépatome humain Hep3B, d'une manière dose-dépendante	Liu et al. ,2021; Rao et al. ,2007 Abdelwaheb et al. ,2019 Chen et al. ,1995
Effet immunomodulateur	Moccolactone, DHC et d'autres STL guaianolides du <i>S.costus</i> .	Inhibition de la fonction cytotoxique des CTL, et induction de l'ICAM-1.	Yuuya et al. ,1999

Chapitre 3 : Activité anticancéreuse du S.costus

Chapitre 3 : Activité anticancéreuse du S.costus

3.1. Effet anticancéreux des extraits du *Saussurea costus*

La présence d'une mixture de plusieurs composants a un effet thérapeutique ou préventif dans les plantes médicinales, et qui travaillent en synergie, fournit quelques avantages par rapport aux molécules purifiées. En effet les extraits à partir de plantes auront cette propriété d'effet synergique (Shati *et al.* , 2020).

3.1.1. Induction de l'apoptose

Liu *et al.* ont montré que les extraits du *S. lappa* ont induit de manière significative, l'apoptose chez les cellules AGS du cancer gastrique, les cellules du cancer prostatique humain, pulmonaire humain, ovarien humain, du colon, du sein et du col de l'utérus humain (Liu *et al.* ,2021).

Il s'agit que l'extrait à l'hexane du *S.costus* et son majeur composant la dehydrocostus lactone (DHC) inhibaient la croissance des cellules et induisaient l'apoptose en augmentant les taux cellulaires des protéines pro-apoptotiques : BAX, Bak, Bok, Bik, Bmf, et T-Bid, et clivaient les caspases 8, 9, 7 et 3 ainsi que la PARP. Ils induisaient aussi l'apoptose des cellules du cancer autonome hormono-independant de la prostate DU-145 et inhibaient leur prolifération (Choi *et al.* ,2005 ; Kim *et al.* ,2008 ; Kanno *et al.* ,2008).

Une autre étude a montré que les extraits des feuilles de *S.costus* possèdent une forte activité anticancéreuse ($IC_{50} < 2.6 \mu\text{g/ml}$) à l'égard de différents types cellulaires de cancers humains (Shati *et al.* ,2020).

3.1.2. Inhibition de l'invasion et des métastases

La dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire (ECM), qui constitue une barrière biochimique et mécanique pour le mouvement et donc de l'invasion des cellules tumorales requiert des protéinases extracellulaires, dont les métalloprotéinases de la matrice MMP. Selon une étude récente, le *Saussurea lappa* inhibait la transcription de cette enzyme à travers l'inhibition de l'activation en amont du NF- κ B par les cytokines. L'extrait éthanolique

du *Saussurea costus* abolie aussi l'expression de la MMP-9 induite par le TPA, un oncogène et un activateur sélectif de la protéine kinase C (CPK) et des cytokines, par blocage de la voie de signalisation du NF- κ B, induisant ainsi une inhibition de l'invasion des cellules du cancer du sein humain MCF-7 (Kim *et al.*, 2014).

3.1.3. Inhibition du cycle cellulaire

Dans le cadre de la recherche de nouvelles drogues efficaces contre le carcinome hépatocellulaire ou HCC, Lin *et al.* ont testé le VOSL, le costunolide et la DHC sur les lignées hépato-cancéreuses SMMC-7721 et Hep3B. Ils ont trouvé que ces composants ont inhibé significativement la prolifération, l'invasion et la migration des deux lignées, perturbé leurs cycles cellulaires en induisant leur arrêt en phase S et/ou G2/M, et provoqué leur apoptose *in vitro*. Lin *et al.* ont constaté que le VOSL et ses constituants costunolide et DHC ont inhibé significativement la voie de signalisation de l'EGFR par abolition des voies MEK/p38 et Pi3K/Akt sans influencer l'activation de l'ERK. Ces composants ont aussi exercé un effet anticancéreux sur les xénogreffes des cellules, MCF-7 du cancer du sein et SMMC-7721 de l'HCC. Il faut noter que le VOSL a maintenu la survie des souris xénogreffées (Lin *et al.*, 2016).

3.2. Effet anticancéreux des molécules bioactives

3.2.1. Effet anticancéreux des sesquiterpènes lactones

Constituant la majeure partie des composants des racines du *Saussurea lappa*, la dehydrocostus lactone (DHC) et le costunolide sont de loin les molécules les plus actifs de la plante (Zhang *et al.*, 2014).

3.2.2. Effets anticancéreux du costunolide

La propriété anticancéreuse du costunolide a été identifiée pour la première fois dans un modèle de carcinogénèse intestinale de rat induit par l'azoxyméthane (Kawamori *et al.*, 1995 ; Mori *et al.*, 1994) (Figure 18). Et était confirmé par une étude ultérieure utilisant une lignée modèle de cellules cancéreuses de la cavité buccale du hamster induite par le DMBA. Suite à ces deux expériences *in vivo* des efforts considérables ont été consacrés pour comprendre le mécanisme responsable de l'activité anti tumorale du costunolide (Chaturvedi, 2011 ; Rasul *et al.*, 2012).

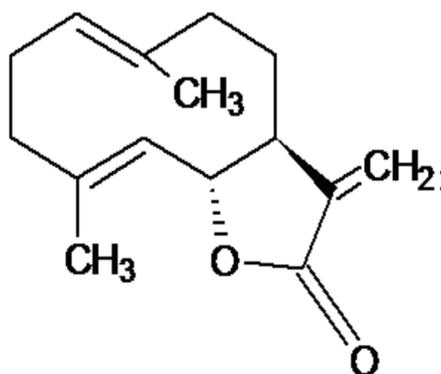


Figure 128: structure chimique du costunolide (Rasul *et al.*, 2012).

3.2.2.1. Inhibition de la progression du cycle cellulaire

Il a été trouvé que le costunolide induit l'arrêt du cycle cellulaire de différents types de cellules cancéreuses et donc leur prolifération en suivant plusieurs mécanismes aboutissant à la modulation des cyclines et des CDK, selon la nature du tissu en question (Liu *et al.*, 2011 ; Hua *et al.*, 2016) (Tableau 6).

Tableau 6: Effets du costunolide sur le cycle cellulaire.

Type cellulaire	Effet sur la progression du cycle cellulaire	Référence
Cellules du carcinome squameux des poumons Cellules Fca-109 du cancer de l'œsophage squameux	Blocage de G1/S, d'une manière dose dépendante, par une régulation positive de l'expression de p53 et la p21	Hua <i>et al.</i> , 2016 ; Guo <i>et al.</i> 2014
Cellules du cancer du sein MDA-MB-231 (mutant p53 et dépourvues de récepteurs à l'œstrogène)	Inhibition en G2/M via l'inhibition du cdc2 et la cycline B1 et en boostant l'expression de la p21 ^{waf1}	Choi <i>et al.</i> , 2012
Cellules K562	Inhibition en G2/M par élévation du taux de la p21 ^{waf1} et l'expression réduite de la cycline B1 et de la CDK2	Kim et Choi 2019
Cellules du cancer du sein MCF-7 et MDA-MB-231	Abolition du cycle cellulaire en phase G2/M des cellules du cancer du sein via l'activation de l'expression de la p53 et la p-14-3-3 et l'inhibition de celle du c-Myc, p-Akt, et la p-BID.	Peng <i>et al.</i> , 2017

Cellules de l'hépatome humain HA22T et VGH	Blocage en mitose suite à la régulation positive du signal des chk2/cdG25c/Cdk1/ et cycline B1	Liu et al. ,2011
Cellules du cancer de la prostate humaine PC-3, DU-145, et LNCaP	Abolition du cycle cellulaire en phase G1 par association de la p21 avec le complexe CDK2, via l'inhibition de l'activité de ce dernier et la phosphorylation du Rb.	Hsu et al. ,2011

3.2.2.2. Modulation des microtubulines

Dans le contexte du cancer, la famille de tubulines constituent une cible de la chimiothérapie qui détruit la dynamique du fuseau mitotique provoquant ainsi l'arrêt de la mitose et la mort cellulaire. **Bocca et al.** ont prouvé que le costunolide interagissait avec les protéines des microtubules et inhibait la croissance des cellules du cancer du sein humain MCF-7. Après un traitement au costunolide les microtubulines apparaissent comme un fin réseau de fibres denses (**Bocca et al. ,2004**).

Le costunolide provoque une réduction notoire des tubulines detyronisées, et la fréquence de la formation des Mc TNs dans de multiples types de cancer du sein invasif. Et de ce fait, la prévention de l'attachement des cellules cancéreuses au tissu endothélial et par conséquent une abolition de l'invasion (**Whipple et al. ,2013 ; Kassuya et al. ,2009**).

3.2.2.3. Activité anti-télomérasique

Une étude a montré que le costunolide a une activité inhibitrice dose-dépendante sur la croissance des cellules des lignées du cancer du sein : MCF-7 (exprimant le gène naturel de la p53) et MDA-MB-231 (contenant le gène mutant p53) (**Choi et al. 2005**). Cette activité est due à la régulation négative qu'exerce le costunolide sur l'expression du hTERT et la diminution de la transcription des facteurs c-Myc et Sp1 (**Kanno et al. ,2008 ; Choi et al. ,2005**). De même pour les cellules B de la leucémie humaine (NALM-6) par réduction de l'ARNm de l'hTERT (**Zhung et al. ,2018; Lin et al. ,2015 ; Rasul et al. ,2012 ; Kanno et al. ,2008**).

L'inhibition de l'hTERT pourrait induire l'apoptose, dans les cellules du gliome humain (Choi *et al.* ,2005) et les cellules du carcinome hépatocellulaire humain HepG2/C3A, PLC/PRF15 et A172/U87MG (Tahtouh *et al.* , 2015).

3.2.2.4. Induction de l'apoptose par voie intrinsèque dépendante de la mitochondrie

En augmentant le potentiel de la membrane mitochondriale, suite à une génération accrue d'ERO, le costunolide induit le relargage du cytochrome C dans le cytosol et donc il déclenche une cascade enzymatique de caspases (Lin *et al.* ,2015 ; Madhavi *et al.* ,2012; Zahara *et al.* ,2014). Ceci se traduit par l'inhibition de la Bcl-2, l'induction du Bax et la mort des cellules par apoptose (Tableau 7)

Tableau 7: Les effets apoptotiques du costunolide.

Type cellulaire	Mécanisme d'action apoptotique	Référence
Cellules du cancer de la prostate humaine PC3 et DU-145	Inhibition de la Bcl-2, induction du Bax et la mort des cellules par apoptose	Kim <i>et al.</i> ,1991
Cellules de la leucémie K562 et HL-60		Cai <i>et al.</i> ,2018 Lee <i>et al.</i> ,2001
Cellules du cancer gastrique SGC-7901		Rasul <i>et al.</i> ,2013 ; Hua, Zhang <i>et al.</i> ,2016
Cellules du cancer de la vessie T24		Rasul <i>et al.</i> ,2013
Cellules du carcinome ovarien MPSC19T, A278OPT, et SK-OV-3PT		Yang <i>et al.</i> ,2011
Cellules du carcinome squameux des poumons		Guo <i>et al.</i> ,2014
Cellules du cancer ovarien OWA42-A multirésistantes aux anticancéreux, et les cellules épithéliales de l'endométriome humaine 11Z et 12Z		Kim <i>et al.</i> ,2011
Cellules du cancer de l'œsophage Eca-109	Augmentation de l'expression de la protéine Bax, diminution de celle de la protéine Bcl-2, et activation de la caspase-3 et la poly-ADP-ribose polymérase (PARP)	Hua, Sun <i>et al.</i> ,2016

Cellules de la leucémie humaine U937,	Activation de la JNK, stimulation de la phosphorylation de Bcl-2 et la translocation de la Bax vers les mitochondries	Choi et al. ,2009
Cellules SK-MES-1	Activation de l'expression de la p53et clivage de la caspase-3	Hua et al. ,2016
Cellules du cancer de la vessie T24	Atténuation de l'expression de la survivine	Rasul et al. ,2013

3.2.2.5. Induction de l'apoptose par voie extrinsèque via le récepteur de la mort

Les voies de signalisation extrinsèques initiant l'apoptose impliquent des interactions avec les récepteurs membranaires de la mort tel que le Fas. La fixation des ligands à ces récepteurs entrainera une cascade de réaction aboutissant à l'activation auto catalytique de la pro-caspase-8 et la mort cellulaire (**Lin et al. ,2015**). L'induction de l'apoptose dans les cellules du cancer de sein humain dépourvues du récepteur à l'œstrogène par le costunolide, implique l'activation du Fas, la caspase -8, et -3, et la dégradation du PARP sans perturbation du potentiel membranaire de la mitochondrie ni de l'expression des protéines Bcl-2 et Bax (**Choi et al. ,2012**). Le costunolide augmente également la phosphorylation du FADD à la serine 194, menant à la mort des cellules b de la leucémie humaine NALM-6 (**Kanno et al. ,2008**).

3.2.2.6. Voie du stress du réticulum endoplasmique

Le stress du réticulum endoplasmique RE peut déclencher l'apoptose en activant la voie de signalisation de l'UPR. Le costunolide activait l'IRE-1 α , une protéine membranaire qui réside au niveau du RE, et ainsi, il stimulait davantage la JNK par recrutement des molécules adaptatrices TRAF2 et ASK 1 chez les cellules cultivées de la lignée A549 de l'adénocarcinome pulmonaire (**Wang et al. ,2016**).

Un mécanisme similaire de l'induction du stress du RE, médié par les ERO et établi par le costunolide, conduit à l'expression de la Bip et l'IRE α ; et l'activation de la voie JNK, aboutissant ainsi à l'apoptose des cellules de l'ostéosarcome humain U205 (**Zhang et al. ,2016**).

Des études récentes ont montré que le système thioredoxine/ thioredoxine réductase (TrxR1) provoque la résistance des cellules tumorales à l'apoptose induite par le stress oxydant. L'analyse par résonance plasmonique de surface et l'étude d'amarrage moléculaire ont révélé

que le costunolide interagissait directement avec la TrxR1 via son atome d'oxygène de sa lactone avec la Gln-494 de la TrxR1, inhibant ainsi son activité. Ce qui mène à une explosion en ERO, induction du stress du RE ERO-dépendant, activant ainsi les caspases et l'altération du Bcl2/Bax et menant à l'apoptose des cellules du cancer du côlon HCT-116, SW-620 et H-29 (Kim & Choi, 2019 ; Liu *et al.* ,2021).

3.2.2.7. Inhibition des métastases et invasion cancéreuse

L'expression des deux molécules clé impliquées dans l'invasion et la migration des tumeurs la MMP-9 et -2, a été diminuée par le costunolide, entraînant ainsi une inhibition significative de l'invasion des cellules du neuroblastome humain NB-39 ; et les cellules du sarcome mou TE-671, SW-872, et SW982 (Lohberger *et al.* ,2013; Tabata *et al.* ,2015).

Par le même mécanisme, il a provoqué l'inhibition de l'invasion et la migration des cellules du cancer du sein MDA-MB-231 induite par le TNF- α par épuisement du p-IKK, p-IKB et p65 nucléaire dans la voie de signalisation NF- κ B ; et la diminution subséquente de l'expression de la MMP-9 (Hassan et Masoodi, 2020 ; Kim et Choi, 2019 ; Kim *et al.* ,2019).

3.2.2.8. Inhibition de l'angiogénèse

L'angiogénèse tumorale a un rôle clé dans la croissance tumorale et la formation de métastases (Hoeben *et al.* ,2004 ; Liekens *et al.* ,2001) et les agents anti-angiogéniques ont été considéré comme agents thérapeutiques puissants pour le traitement des cancers (Griffen & Molema, 2000). Le costunolide exerce un effet anti-angiogénique par inhibition sélective de la prolifération des cellules endothéliales induite par le VEGF. (Tableau 8).

Tableau 8: Effet anti-angiogénique induit par le costunolide in vitro.

Type cellulaire	Effet sur l'angiogénèse	Référence
Cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC)	Inhibition de la chimiotaxie et la migration induite également par le VEGF	Jeong <i>et al.</i> ,2002
Cellules NIH 3T3 surexprimant le complexe KDR/Flk-1	Inhibition, d'une manière dose dépendante, l'autophosphorylation du complexe KDR/Flk-1, induite par le VEGF	Jeong <i>et al.</i> , 2002
Cellules du cancer gastrique AGS, le cancer du côlon (CoCo-2), et du foie (HepG2 et C3A)	Forte réduction de la sécrétion et le taux de l'ARN _m du VEGF, diminution significative de	Mahfouz <i>et al.</i> ,2017

	l'expression et le taux des récepteurs VEGFR1 et VEGFR2	
--	---	--

In vivo, le test d'angiogenèse utilisant les micropoches cornéennes de souris montre que la néo-vascularisation de la cornée des souris induite par le VEGF a été significativement inhibée par le costunolide (Hassan & masoodi, 2020 ; Kim et Choi, 2019).

Rasul *et al.* , 2013 et Saraswati *et al.* , 2018, ont rapporté que le costunolide supprimait la réponse inflammatoire angiogénique par l'atténuation de plusieurs composants du tissu pro-vasculaire, le poids humide, le recrutement des macrophages (activité du NAG), déposition du collagène, et les taux de VEGF, IL-1B, IL-6,IL-17, TNF- α , et TGF- β dans le modèle spongieux sub-cutané murin (Rasul *et al.* , 2013 et Saraswati *et al.* , 2018).

3.2.2.9. Effet synergique avec les autres anticancéreux

Il a été trouvé que le costunolide a inhibé potentiellement la croissance des cellules des lignées du cancer de l'ovaire (MPSC1, A2780, ET SK-OV-3) résistantes aux sels de platine (Lin *et al.* ,2015) ; a stimulé l'apoptose induite par l'Imatinib[®] des cellules K562, en modulant les récepteurs des cellules B (Bcr/abl) et la voie de signalisation STAT5 ; et a rendu les cellules K562 plus sensibles à la doxorubicine, en inhibant l'activité PI3 K/Akt (Cai *et al.* ,2019).

3.2.2.10. Effet sur la différenciation des cellules tumorales

Jeon *et al.* ont révélé que la différenciation des ostéoblastes induite par le costunolide a été régulée par l'expression de l'hème oxygénase dépendante de l'ATF 4, dans les cellules souches mésenchymateuses provenant d'embryons de souris. Par conséquent, le costunolide peut être considéré comme un inducteur puissant de la différenciation des cellules cancéreuses (Jeon *et al.* ,2017).

3.2.3. Dehydrocostus lactone (DHC)

3.2.3.1. Induction de l'apoptose par inhibition du TrxR1

La TrxR1 est omniprésente dans toutes les cellules vivantes et elle est surexprimée dans les cellules tumorales. C'est un agent critique dans la régulation Redox, la prolifération cancéreuse, l'apoptose et les métastases (Yang *et al.* ,2016).

Isolée à partir de l'extrait méthanolique du *S.lappa*, la DHC a montré une activité inhibitrice à l'égard de la TrxR1 pure à une IC₅₀ de 2.24µM. La DHC a montré aussi une notoire cytotoxicité vis-à-vis des cellules du carcinome cervical humain Hela avec une IC₅₀ de 12µM, en inhibant la TrxR1 et en provoquant ainsi une accumulation accrue des ERO et une apoptose par la suite. L'interaction DHC – TrxR1 pourrait s'avérer utile pour comprendre le mécanisme d'action anti-tumoral de celle-ci (Woods *et al.* ,2013).

3.2.3.2. Induction de l'apoptose par la production du stress du RE

La DHC a été testée *in vitro* sur les cellules non différenciées PLC/PRF/5 (p53-mutantes, K-Ras- mutantes- HBV intégré) et les cellules HepG2 différenciées ; du carcinome hépatocellulaire et *in vivo*, en utilisant des xénogreffes des cellules PLC/PRF/5 sur des souris. La DHC a stimulé de nombreux facteurs induisant le stress du RE , y compris l'élévation du taux cytosolique du Ca²⁺, l'activation de l'ERK1/2 et de la p38 ; la phosphorylation du PERK et de l'eIF-2α, le raccourcissement de l'ARNm du XBP-1 et l'activation de la caspase-4 ; conduisant ainsi au déclenchement de l'UPR et à la mort des cellules test par apoptose, *in vitro* et *in vivo* (Hsu *et al.* ,2009).

Hung *et al.* ont trouvé que l'apoptose induite par la DHC dans les cellules du carcinome pulmonaire A549 et NCI-H460 suit le même mécanisme, caractérisé par un changement du taux calcique intracellulaire, la phosphorylation des PERK, et l'activation de la caspase -4. Le relargage du Ca²⁺ provoque la production d'ERO et donc une amplification de la libération des ions calciques aboutissant à l'activation de la p38, la JNK, l'ERK1 et 2 (Hung *et al.* ,2010).

3.2.3.3. Induction de l'apoptose via la voie mitochondriale

Kim *et al.* ont montré que la DHC peut induire l'apoptose d'une manière dose-dépendante des cellules du cancer de la prostate DU145, par activation de la PARP et des caspases -8, -9, -7 et -3 et en augmentant l'expression des protéines pro-apoptotiques (Kim *et al.* ,2008). Dans une autre étude, il a été montré que la DHC provoque la libération du cytochrome C mitochondrial via la régulation positive de l'expression du Bax et de la p53 en aval. Aboutissant ainsi à la mort par apoptose des cellules du cancer de l'ovaire SK-OV-3. De même pour les cellules de la leucémie HL-60, la DHC y induit une apoptose par la diminution du potentiel membranaire de la mitochondrie, l'induction des caspases -8 et -3 et par l'inhibition de la voie de signalisation du NF-κB (Oh *et al.* ,2004).

3.2.3.4. Effet antiprolifératif

Il s'est avéré que la DHC peut inhiber la prolifération de différents types de cellules cancéreuses soit par inhibition de la progression de leur cycle cellulaire, en affectant les protéines régulatrices telles que la CDK, p21, cdc2 etc. ; soit en exerçant un effet anti-angiogénique en inhibant la voie du mTOR/Akt/GSK-3 β /Cycline D1 ; soit en inhibant l'invasion des cellules tumorales et la survenue des métastases. (**Tableau 9**)

Tableau 9: Effet antiprolifératif induit par la DHC.

Effet exercé	Type cellulaire	Mécanisme	Référence
Inhibition de la progression du cycle cellulaire	Cellules du cancer de l'ovaire humain SK-OV-3	Arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M par régulation positive de l'expression de la p21, et négative de celle de la CDK1 et les cyclines A et B deux protéines qui régulent la transition à la phase G2/M	Choi <i>et al.</i> ,2009
	Cellules du sarcome humain des tissus mous	Diminution de l'expression de la CDK 2, cdc2 (CDK1) et de la cycline B1	Lohberger <i>et al.</i> ,2013
	/	Inhibition de la progression de la phase S du cycle cellulaire par induction des inhibiteurs de la CDK et stimulation de la voie d'inhibition des cyclines	Kuo <i>et al.</i> ,2009 ; Kretschmer <i>et al.</i> ,2012
Effet anti-angiogénique	/	Abolition de la voie du mTOR/Akt/GSK-3 β /Cycline D1 (cette abolition mène à un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1)	Hassan et Masoodi ,2020
Inhibition des métastases et de l'invasion cellulaire	Cellules tumorales de la prostate humaine	Inhibition du potentiel de la membrane mitochondriale et la stimulation de la sécrétion du TIMP-2	Cai <i>et al.</i> ,2018

3.2.3.5. Effet synergique avec les autres anticancéreux

Kretschmer *et al.* ont montré que la DHC peut inhiber la croissance de 3 types de cellules chimiorésistantes (IC₅₀ < 10 μ g/ml) par réduction de l'expression de l'ABCB1/MDR1, et ABCG2/BCRP1 (**Kretschmer *et al.* ,2012**).

3.2.4. Cynaropicrine

Cho et al. ont montré l'effet cytotoxique de la cynaropicrine (CYN) sur les cellules de la leucémie humaine. La CYN a potentiellement inhibé la prolifération cellulaire des lignées cancéreuses Jurkat-T, U937 et Eo1-1, d'une manière dose-dépendante, via l'induction de l'apoptose (**Cho et al. ,2004**).

3.2.5. Saponosides tritérpeniques du *Saussurea costus*

L'activité antitumorale des saponosides tritérpeniques du *Saussurea costus* comme l'acide bétulinique a été largement étudié, son effet s'étend sur différents types cellulaires. Il est clair que le mécanisme d'action principal impliqué est la stimulation de l'apoptose et l'inhibition de kinases accompagnées de son effet antioxydant trop marqué (**Ríos & Máñez, 2018**).

3.2.6. Anthraquinones du *Saussurea costus*

Plusieurs études ont montré que les anthraquinones comme le chrysophanol présente des propriétés anti-cancéreuses principalement par le biais de nécrose, un phénomène indépendant des caspases, et qui déclenche une réponse inflammatoire irréversible à l'égard des cellules tumorales (**Yusuf et al. ,2019**).

3.2.7. Shikokiols du *Saussurea costus*

Les shikokiols isolés à partir des racines séchées de *S.lappa* sont des C17-polyene alcools, qui ont un effet cytotoxique modéré vis-à-vis des cellules tumorales humaines dont les cellules de la lignée A549, SK-OV-3, SK-MEL-5, XF 498, et HCT 15 (**Jung et al. ,1998**).

3.3. Mécanismes d'action anticancéreuse et relation structure - effet

3.3.1. Relation structure-effet

La relation effet-structure a montré que le groupement α -méthylène- γ -lactone est nécessaire pour exercer l'effet toxique qui est réduit en présence des groupes hydroxyles (**Sun et al. ,2003**).

Les composés contenant un groupement α -méthylène conjugué avec un groupe carbonyle (une liaison α - β -insaturée sous forme de α -méthylène- γ -butyrolactone), y compris les STL du *S.costus* (**Figure19**), peuvent réagir en tant qu'accepteur Michael avec les nucléophiles comme par exemple les groupements thiol R-SH des résidus cystéines contenant dans les enzymes, les protéines fonctionnelles ainsi que le glutathion libre. Aboutissant à la formation d'adduits covalents, menant ainsi à une perturbation des macromolécules dont la GSH et de l'équilibre redox intracellulaire ainsi qu'une perte de fonctionnement enzymatique (**Kupchan et al. ,1970 a,b, 1971 ; Bastos ,1996 ; Zhang et al. ,2005 ; Arantes et al. ,2011**).

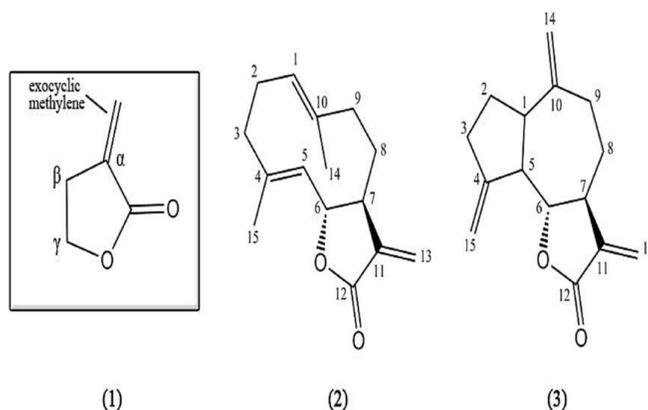


Figure 139 : Structure chimique de (1) Groupement α -méthylène- γ -butyrolactone ; (2) costunolide ; (3) DHC (**Li et al. ,2020**).

Leur mécanisme d'action est communément dû à l'addition nucléophile des thiols biologiques sur le groupement α -méthylène- γ -lactone mais cette action n'est pas sélective (**Wei et al. ,2014**) (**Figure 20**)

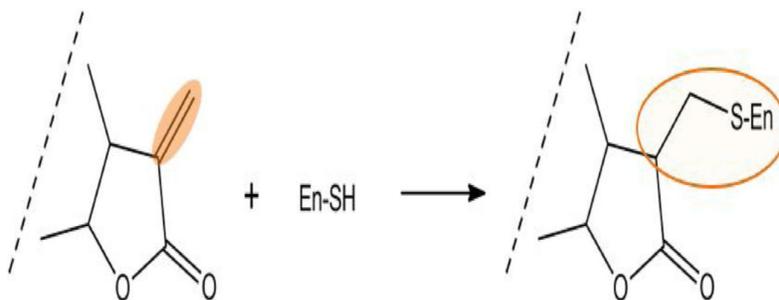


Figure 20 : Le mécanisme de réaction Michael-type entre le groupement α -méthylène- γ -butyrolactone et un nucléophile a groupement thiol (**Li et al. ,2020**).

Comme l'alkylation des groupements thiols cellulaires est une réaction cruciale entraînant la perturbation de certains processus importants dans la cellule, les agents qui peuvent les alkyler sont connus pour être des antitumoraux potentiels (**Janecka et al. ,2012**).

Les STL ont tendance à accumuler des groupements alkylants mais sur les 16 groupements d'alkyles considérés la majeure partie de la variance n'est corrélée qu'à quelques-uns, à savoir la méthylène- lactone, la lactone et la cyclopentenone. Il est évident que le groupement « enone » [O=C-C-CH₂] est le premier responsable de la cytotoxicité in vivo et in vitro (**Ghantous et al. ,2010 ; Zhang et al. ,2005 ; Sun et al. ,2003**).

Plus la molécule a plusieurs centres alkylants plus elle est efficace et cytotoxique, aussi la corrélation entre la lipophilie de la substance et sa cytotoxicité ainsi que la contribution de l'environnement chimique de la molécule cible pour un effet cytotoxique total (**Ghantous et al. ,2010 ; Zhang et al. ,2005**).

Le remplacement de la double liaison « exo » en position 13 par un groupement méthoxy et la double liaison en C-4 par un carbonyle, le costunolide perd son effet cytotoxique à l'égard des cellules Colo-205, A431, MCF-7 et A549 (**Rasul et al. ,2012**).

3.3.2. Mécanismes biochimiques anticancéreux des STL du S.costus

Les STL exercent leur effet anti-cancéreux par différents mécanismes : formation d'ERO, ciblage de la voie de signalisation NF-κB, la voie de p53 ; l'inhibition de l'angiogénèse et des métastases (**Buchele et al. ,2010 ; Ghantous et al. ,2010 ; Khan et al. ,2012 ; Kmonickova et al. ,2010 ; Liu et al. ,2010 ; Mathema et al. ,2012 ; Wen et al. ,2002 ; Yang et al. ,2011**). (Figure 21)

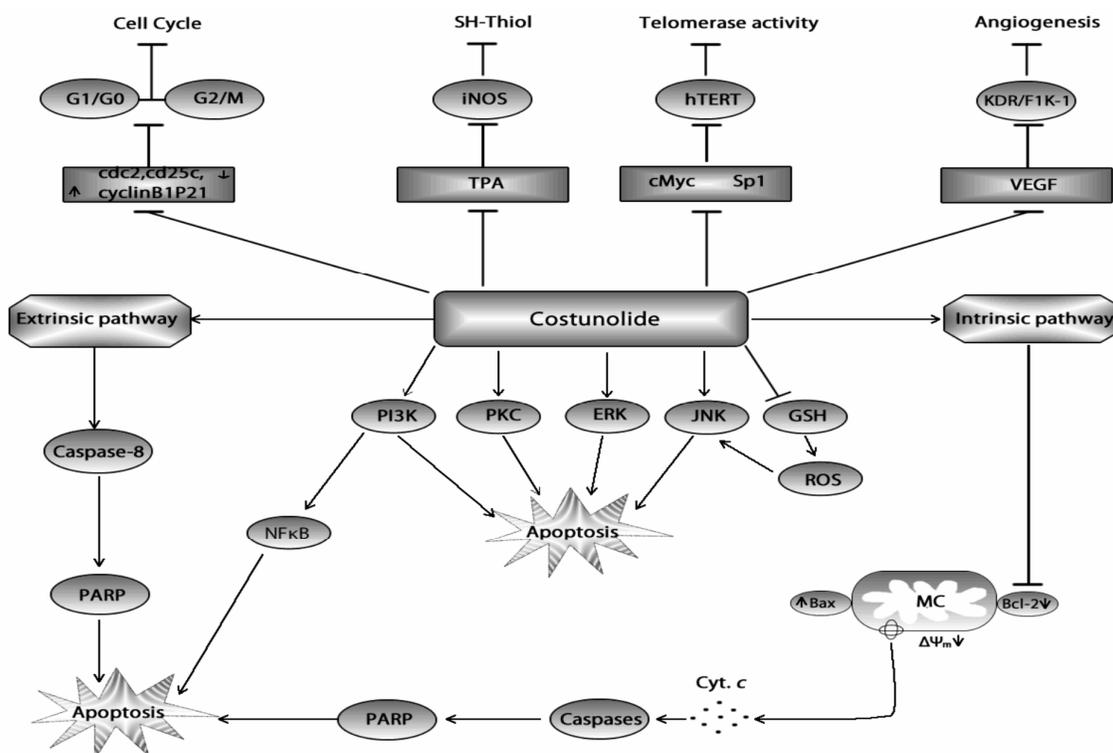


Figure 141 : Mécanisme d'action anticancéreuse de costunolide (Rasul *et al.*, 2012).

3.3.2.1. Inhibition de la transcription des facteurs et l'expression des gènes

Résidant en état de repos dans le cytosol des cellules, le facteur de transcription NF- κ B est une cible majeure des STL du *S. costus* (Janecka *et al.*, 2012).

L'exposition des cellules aux cytokines (IL-1, TNF- α , ou l'EGF) une cascade d'évènements biochimiques déclenche la phosphorylation et la dégradation de l'inhibiteur du κ B (I κ B) libérant ainsi le facteur NF- κ B. Ce dernier migre vers le noyau où il stimule la traduction des protéines effectrices en liant des éléments de réponse spécifique sur la région promotrice des gènes cibles (Janecka *et al.*, 2012).

L'activation constitutive du NF- κ B est observée dans plusieurs cancers et est à l'origine de la transformation cellulaire, la prolifération, l'invasion, l'angiogenèse, et la survenue des métastases (Nam, 2006) et il est probable qu'il soit impliqué dans les résistances aux anticancéreux par régulation positive de l'expression des gènes anti-apoptotiques. Cette hyperactivation est souvent associée à une inactivation de la p53, impliquée dans la suppression des tumeurs. Les composants du *S. costus*, dont les STL, ont montré un effet inhibiteur du NF-

κ B. Ils les détériorent par alkylation ou par dégradation de son inhibiteur I κ B (Janecka *et al.*, 2012).

Ils créent une liaison covalente avec le groupe sulfhydrile des cystéines sur le site actif p65 du NF- κ B, empêchant ainsi sa liaison à l'ADN. Ce qui rend les cellules tumorales enclines à l'apoptose et deviennent plus sensibles aux effets des cytokines et anticancéreux cytotoxiques (Janecka *et al.*, 2012). (Figure 22)

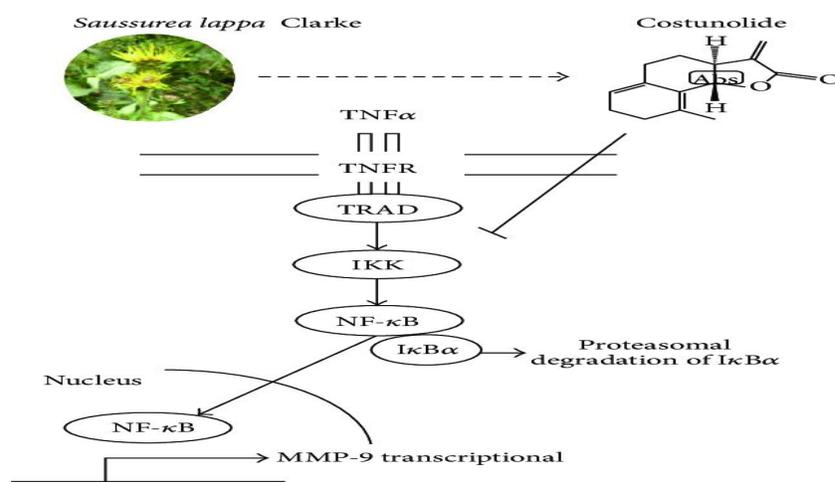


Figure 152 : Inhibition de la voie du NF- κ B par le costunolide (Choi *et al.*, 2013).

3.3.2.2. Inhibition de la voie de signalisation de MAPK

En réagissant aux stimuli extracellulaires (mitogènes, stress osmotique, choc thermique et cytokine pro-inflammatoires) les MAPK régulent de variables activités cellulaires telles que l'expression des gènes, la mitose, la différenciation, la prolifération et la survie et/ou l'apoptose de la cellule. Récemment, il a été trouvé que le costunolide active considérablement la JNK (C-Jun-Terminal kinase) en conduisant à l'apoptose de cellules cancéreuses (Janecka *et al.*, 2012).

3.3.2.3. Induction du stress oxydant

Le traitement des cellules cancéreuses au costunolide conduit à la génération d'ERO, la phosphorylation de la kinase c-Jun-N-terminale (JNK) et de la p38MAPK, l'inhibition de Bcl-2 et Bcl-Xl et l'induction de Bax, suite à la réduction du potentiel membranaire de la mitochondrie, le relargage subséquent du cytochrome C, et l'activation de la caspase -3 (Chen

et al., 2017). Ses effets sont abolis en présence d'antioxydants tels que le N-acetylcystéine (Madhavi *et al.*, 2012). L'exposition des cellules tumorales aux α -méthylène- γ -lactones aboutit à un effondrement des taux du glutathion intracellulaire in vitro et in vivo (Janecka *et al.*, 2012). (Figure 23)

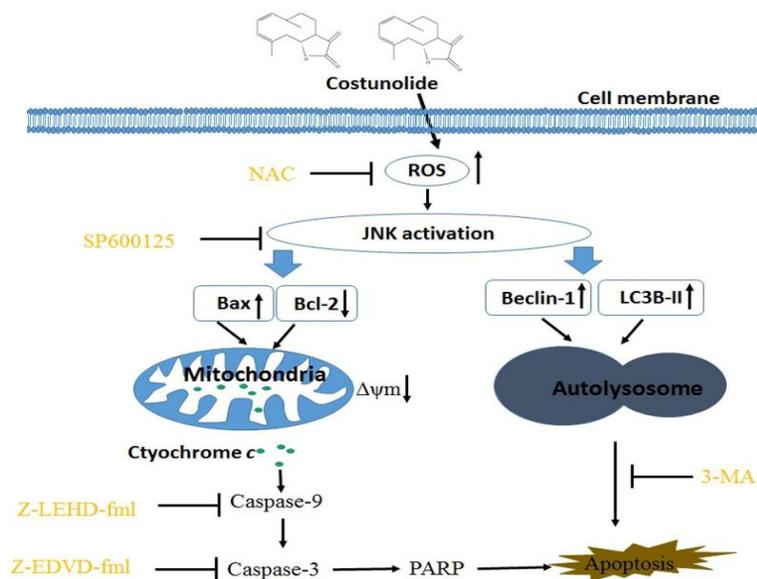


Figure 163 : Mécanisme d'action de la mort cellulaire par apoptose et génération d'ERO induite par le costunolide (Kim et Choi, 2019).

3.3.2.4. Modulation de l'activité des microtubules

Les cellules cancéreuses humaines sont caractérisées par l'accumulation des tubulines détyronisées suite à la suppression des TTL. Ceci est associé à l'agressivité accrue des tumeurs. Ces tubulines constituent une cible d'agent anticancéreux y compris les STL du *S. costus* (Janecka *et al.*, 2012).

3.3.2.5. Modulation du cycle cellulaire et inhibition de la prolifération

Une augmentation de p21 ou p27 peut être facilement associée à des changements dans l'arrêt du cycle cellulaire, y compris le blocage des phases G0/G1, S ou G2/M. Dans l'ensemble, l'activation de p53/p21/p27 est un mécanisme très courant de l'activité anticancéreuse des métabolites secondaires dans les plantes y compris le *S. costus* (Lin *et al.*, 2015). Plusieurs recherches ont rapporté que le costunolide et la DHC pourraient inhiber la progression du cycle cellulaire à travers l'allongement de la phase

G2/M, et la déplétion de la phase G0/G1 dans les cellules cancéreuses (Hung *et al.* ,2010 ; Lee *et al.* ,2014 ; Pavan Kumar *et al.* ,2016) (Figure 24)

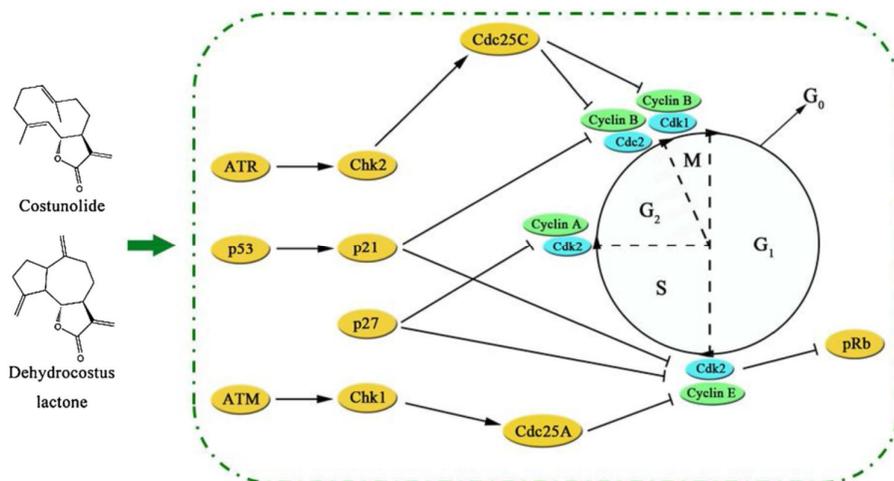


Figure 24 : Abolition du cycle cellulaire par le costunolide et la dehydrocostus lactone (Li *et al.* ,2020).

3.3.2.6. Induction de l'apoptose

La mort cellulaire programmée ou apoptose, est requise pour maintenir l'hémostasie tissulaire. Elle peut être induite principalement par la voie du récepteur à la mort et la voie mitochondriale, une signalisation défectueuse de ses deux voies aboutit à une chimiorésistance. Le costunolide et l'isocostunolide induisent l'apoptose de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, d'une manière dose-dépendante. Cette induction est associée à l'inhibition du NF- κ B, le dysfonctionnement mitochondrial et l'élévation des ERO. Plusieurs études ont montré que les protéines pro-apoptotiques de la famille des Bcl-2 ont été impliquées dans l'induction, de l'apoptose par ces composants (Janecka *et al.* ,2012). (Figure 25)

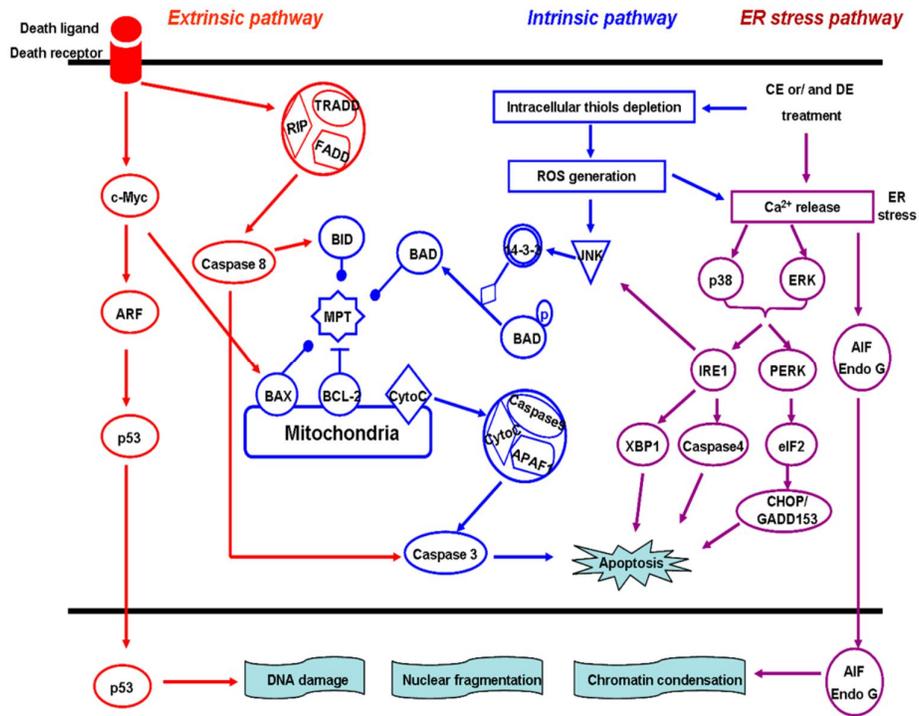


Figure 175 : Mécanismes moléculaires de l'apoptose induite par le costunolide et la DHC (lin *et al.*, 2015).

Conclusion

Le *Saussurea costus*, une plante ayurvédique, herbacée, qui se cultive spontanément dans les hauts plateaux de l'Himalaya, a occupé une place importante dans la médecine traditionnelle indienne, chinoise, pakistanaise et même tibétaine. Cette plante de quelques mètres de hauteur a attiré l'attention de plusieurs chercheurs, qui ont révélé non seulement la composition riche et complexe de la plante mais aussi ses vertus diverses pour la santé humaine.

Réputé pour être bénéfique pour combattre les maladies à composante inflammatoire, il est également efficace pour traiter les problèmes du tube gastrique, les troubles endocriniens dont le diabète et l'obésité, et encore d'autres maladies très répandues et qui constituent un lourd fardeau pour la santé humaine tel que le cancer, une maladie presque incurable qui se caractérise par une multiplication anarchique et une invasion incontrôlable vers plusieurs organes. Son traitement qui se base sur des méthodes classiques et conventionnelles (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie chimiothérapie etc.) pratiquement incompétentes requiert de nouvelles drogues ciblant d'autres molécules intracellulaires.

En effet les activités biologiques du *Saussurea costus* y compris l'effet anticancéreux sont dues majoritairement aux sesquiterpènes lactones que renferme cette plante, surtout Le costunolide et la dehydrocostus lactone et qui sont de loin les composants chimiques les plus répandus dans ses racines et même dans son huile essentielle.

En se comportant comme un accepteur Michael (réactif électrophile), ces deux composés vont alkyliser les macromolécules intracellulaires nucléophiles contenant un groupement thiol, via la fameuse liaison α, β -insaturée contenant dans le groupement α -méthylène- γ -lactone, menant ainsi à la formation d'adduits moléculaires covalents et stables. Cette réaction d'addition aboutit à un dérèglement et perturbation de plusieurs processus, voies de signalisation, enzymes (NF- κ B, TrxR1, TTL, hTERT etc.), et molécules intracellulaires (GSH), et est responsable de l'effet cytotoxique et anticancéreux du *Saussurea costus*.

En effet, la génération accrue d'ERO induite par le costunolide et la dehydrocostus lactone et le dysfonctionnement de la balance redox qui en résulte, mènent à une cascade de réactions (élévation du potentiel membranaire mitochondrial, relargage du cytochrome C, libération du calcium intracellulaire, clivage des caspases) aboutissant toutes à la mort cellulaire par apoptose.

Conclusion

Par inhibition des voies de signalisation majeures de la cellule (NF- κ B, MAPK, VEGFR-KDR/Flk-1 etc.) et interaction avec d'autres macromolécules intracellulaires, les sesquiterpènes lactones du *Saussurea costus* exercent aussi d'autres activités anticancéreuses tels que l'inhibition de la multiplication cancéreuse, l'abolition du cycle cellulaire, l'inhibition des mécanismes requis pour la croissance tumorale dont l'angiogenèse etc.

Tous ces effets significatifs sur la survie et la croissance de différentes lignées de cellules cancéreuses rendent le *Saussurea costus* une source de molécules puissantes capables de devenir de médicaments ou de molécules bases pour synthétiser de nouveaux agents anticancéreux potentiellement efficaces.

Références Bibliographiques

Abdelwahab, S. I., Taha, M. M. E., Alhazmi, H. A., Ahsan, W., Rehman, Z. U., Bratty, M. A., & Makeen, H. (2019). Phytochemical profiling of costus (*Saussurea lappa* Clarke) root essential oil and its antimicrobial and toxicological effects. *Trop. J. Pharm. Res*, 18 :2155-2160.

Akbar, S. (2020). Handbook of 200 medicinal plants: A comprehensive review of their traditional medical uses and scientific justifications. p1609-1617.

Alaagib RMO, Ayoub SMH. (2015). The Pharma Innovation Journal. 4(2):73-76 in Singh R., Chahal K. K., & Singla N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. *Journal of Pharmacognosy & Phytochemistry*, 6: 1298-1308

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Cancer treatment: present and future. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.

Amara, U., Khan, A., Laraib, S., Wali, R., Sarwar, U., Ain, Q. T., & Shakeel, S. (2017). Conservation status and therapeutic potential of *Saussurea lappa*: An overview. *American Journal of Plant Sciences*, 8(03), 602.

Amorim, M. H. R., Gil da Costa, R. M., Lopes, C., & Bastos, M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7), 559-579.

Arantes FFP, Barbosa, LCA, Maltha CRA, et al. (2011). *J Chemometr*, 25, 401–7 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7) : 559-579.

Bapalal, G., (1998). Nighantu Adarsh, vol. I. Chaukhambha Bharti Academy, Varanasi, pp. 744–745 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. *Journal of Ethnopharmacology*, 113199.

Bastos MMSM. (1996) .PhD Thesis. Porto, Portugal: Abel Salazar Institute for Biomedical Sciences, University of Porto in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7): 559-579.

Benchimol S., Pim D., & Crawford L. (1982). Radio immunoassay of the cellular protein p53 in mouse and human cell lines. *The EMBO journal*, 1(9), 1055–1062.

Bernades-Genisson V., Bernadou J., Berque-Bestel I., Brion J.D., Couquelet J., Cussac M., Debaert M., Duval O., Giorgi-Renault S., Huet J., Lacroix R., Laronze J., Laronze J.Y., Le Baut G., Loiseau P., Nuhrich A., Plat M., Poisson J., Robert-Piessard S., Tournaire-Arellano C., Uriac P. & Varache-Lembege M. (Eds.) (2003) *Traité de chimie thérapeutique - Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers* Lavoisier.

Bernstein C., Bernstein H., Payne CM., Garewal H. (2002). DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis. *Mutat Res*;511(2) 145-178.

Bérourd C., Soussi T. (1998), p53 gene mutation : Software and database, *Nucleic Acids Research*, Volume 26, Issue 1, Pages 200–204, <https://doi.org/10.1093/nar/26.1.200>.

Bhide SK .&Nutinge CM .(2010). Recent advances in radiotherapy. *BMC Med*, 8:25.

Références Bibliographiques

- Bocca, C., Gabriel, L., Bozzo, F., & Miglietta, A. (2004).** Chemico-biological Interactions, 147(1), 79–86 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Bouzabata, 2016.** Les médicaments à base de plantes en Algérie: réglementation et enregistrement. Phytothérapie, 2016: p. 1-8.
- Buchele B., Zugmaier W., Lunov O., et al. (2010).** Anal Biochem, 401, 30–7 in Amorim, M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.
- Butola, J.S., Samant, S.S., (2010).**Int. J. Plant Biol. 1, 25–29.in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Cai H., He X., Yang C. (2018).** Phytother. Res. 32: 1764–1769 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide – a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12): 2926.
- Cattley R. C., & Radinsky B. R. (2004).** Cancer Therapeutics: Understanding the Mechanism of Action. Toxicologic Pathology, 32(1_suppl), 116–121.
- Chabosseau & Derbré, 2016.** Cancer du sein : recommandations sur l’usage de la phytothérapie. Actualités Pharmaceutiques, 2016. 55(552): p. 45-49.
- Chaleix Gachard-Bouty (2003)** Synthèse et caractérisation de nouvelles porphyrines glucosylées peptidiques à motif RGD en vue de leur application en photothérapie dynamiques. Thèse de Doctorat - Limoges: Faculté des Sciences et Techniques.
- Chang KM., Kim GH. (2008).** Journal of Food Sciences and Nutrition. ; 13:128-133 in Singh R., Chahal K. K., & Singla N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. Journal of Pharmacognsy & Phytochemistry, 6 : 1298-1308.
- Chaturvedi D. (2011).** Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities, In-Opportunity, Challanges and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry. ISBN: 978-81-308-0448-4, Research Signpost, Trivandrum: 313-334.
- Chen H.C., Chou C.K., Lee S.D., Wang J.C., Yeh S.F. (1995).** Antiviral Research 27, 99–109 in Pandey M. M., Rastogi S., & Rawat A. K. S. (2007). *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. Journal of ethnopharmacology, 110(3), 379-390.
- Chen J., Chen B., Zou Z., Li W., Zhang Y., Xie J., Liu C. (2017).** Oncotarget, 8, 107701–107705 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide – a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12): 2926.
- Cho J. Y., Kim A. R., Jung J. H., Chun T., Rhee M. H., & Yoo E. S. (2004).** Cytotoxic and pro-apoptotic activities of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, on the viability of leukocyte cancer cell lines. European journal of pharmacology, 492(2-3) : 85-94.
- Choi E.J. & Ahn W.S.(2009).** Int. J. Mol. Med. 23: 211–216 in Lin X., Peng Z., & Su C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International journal of molecular sciences, 16(5), 10888-10906.
- Choi J. Y., Na M., Hyun Hwang I., Ho Lee S., Young Bae E., Yeon Kim B., & Seog Ahn J. (2009).** Isolation of betulinic acid, its methyl ester and guaiane sesquiterpenoids with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity from the roots of *Saussurea lappa* CB Clarke. Molecules, 14(1): 266-272.

Références Bibliographiques

- Choi JH. & Lee KT.(2009).** Biol Pharm Bull. 9; 32: 1803-08 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1): 6-13.
- Choi S. H., Im E., Kang H. K., Lee J. H., Kwak H. S., Bae Y. T., ... & Kim N. D. (2005).** Inhibitory effects of costunolide on the telomerase activity in human breast carcinoma cells. Cancer letters, 227(2): 153-162.
- Choi Y. K., Cho S. G., Woo S. M., Yun Y. J., Jo J., Kim W., ...& Ko S. G. (2013).** *Saussurea lappa* Clarke-derived costunolide prevents TNF α -induced breast cancer cell migration and invasion by inhibiting NF- κ B activity. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013.
- Choi Y.K., Seo H.S., Choi H.S., Choi H.S., Kim S.R., Shin Y.C., Ko S.-G. (2012).** Cell. Biochem. 363:119–128 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12) : 2926.
- Cunningham FH., Fiebelkorn S., Johnson M., Meredith C. (2011).** A novel application of the Margin of Exposure approach: segregation of tobacco smoke toxicants. Food Chem Toxicol;49(11) 2921-2933.
- Detty M.R., Gibson S.L. & Wagner S.J. (2004)** Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy. Journal of Medicinal Chemistry 47, 3897-3915.
- Drew D., Krichau N., Reichwald K., Simonsen HT. (2009).** Phytochemistry Rev, 8, 581–99 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7): 559-579.
- Durand, R. (2020).** Implication de la voie p53 dans les syndromes d'insuffisance médullaire (Doctoral dissertation, Université Paris sciences et lettres).
- Elsayed H. R. H., Abd-Elmonem M. M., Gabr O. M., & Badria F. A. E. (2015).** *Saussurea lappa* root extract accelerates the reversion of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. Benha Medical Journal, 32(2) : 116.
- Fang Y., Li J., Wu Y., Gui J., & Shen Y. (2019).** Medical Science Monitor, 25: 3231–3237 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Foulkes WD. (2008).** Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med;359(20) 2143-2153.)
- Ghantous A., Gali-Muhtasib H., Vuorela H., et al. (2010).** Drug Discov Today, 15: 668–78 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.
- Ghantous A., Tayyoun Aa. Lteif Ga., et al. (2008).** Inter J Oncol, 32: 841–49 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.
- Gigon, F., & Le Jeune, R. (2010).** Huile d'olive, *Olea europaea* L. *Phytothérapie*, 8(2), 129-135.
- Gilani AH., Shah AJ., Yaesh S. (2007)** Phytother Res; 21(6):541-4 in Wei H., Yan L. H., Feng W. H., Ma G. X., Peng Y., Wang Z. M., & Xiao P. G. (2014). Research progress on active ingredients and pharmacologic properties of *Saussurea lappa*. Studies, 43, 48.
- Goetsch CM. (2011)** « Genetic tumor profiling and genetically targeted cancer therapy. » Seminars in Oncology Nursing;27(1):34-44. doi:10.1016/j.soncn.2010.11.005.)
- Gregg SQ., Robinson AR., Niedernhofer LJ. (2011).** Physiological consequences of defects in ERCC1-XPF DNA repair endonuclease. DNA Repair (Amst);10
- Griffioen AW., Molema G.(2000).** Pharmacol Rev. 52: 237-68 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1) : 6-13.

Références Bibliographiques

- Guo H., Zhang J., Gao W., Qu Z., & Liu C. (2014).** *Pharmaceutical Biology*, 52(9): 1141–1149 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. *Chinese Herbal Medicines*.
- Guo X. E., Ngo B., Modrek A. S., & Lee W. H. (2014).** Targeting tumor suppressor networks for cancer therapeutics. *Current drug targets*, 15(1), 2–16.
- Gwari G., Bhandari U., Andola HC., Lohani H., Chauhan N. (2013).**India. *Pharmacognosy Research*. 2013; 5:179-182 in Singh R., Chahal K. K., & Singla N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. *Journal of Pharmacognosy & Phytochemistry*, 6 : 1298-1308.
- Hajra P.K., (1988).** *Journal of ethnopharmacology*, 110(3): 379-390 in Pandey M. M., Rastogi S., & Rawat A. K. S. (2007). *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. *Journal of ethnopharmacology*, 110(3) : 379-390
- Hajra P.K., Rao R.R., Singh D.K., Uniyal B.P., (1995).**Flora of India, vol. 12. BSI, Calcutta, p. 187.inPandey M. M., Rastogi S., & Rawat A. K. S. (2007). *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. *Journal of ethnopharmacology*, 110(3): 379-390
- Hanahan D., Weinberg RA.(2011).** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- Hanh T. T. H., Cham P. T., My N. T. T., Cuong N. T., Dang N. H., Quang T. H., ... & Minh, C. V. (2021).** Sesquiterpenoids from *Saussurea costus*. *Natural product research*, 35(9): 1399-1405.
- Haskell CM., Berek JC. (2003).** Cancer treatment. 5^{ème} edition .edition W.B asunder company, pp 3-53.
- Hassan R.,& Masoodi M. H. (2020).***Saussurea lappa*: a comprehensive review on its pharmacological activity and phytochemistry. *Current Traditional Medicine*, 6(1) : 13-23.
- Hennings H., Glick AB., Greenhalgh DA, et al. (1993).** Critical Aspects of Initiation, Promotion, and Progression in Multistage Epidermal Carcinogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1993;202(1):1-8.
- Héron, J.F.(2003),** Cancérologie générale - 19/12/2003 Polycopié – Chapitre 6 - page : 1 La classification des cancers, Faculté de Médecine de Caen – France, 25p.
- Hoeben A., Landuyt B., Highley MS, Wildiers H., Van Oosterom AT., De Bruijn EA. (2004).** *Pharmacol Rev*. 56: 549-80 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 7(1): 6-13.
- Houtgraaf JH., Versmissen J., van der Giessen WJ. (2006)** A concise review of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. *Cardiovasc Revasc Med* 7 : 165-172
- Hsu JL., Pan SL., Ho YF., Hwang TL., Kung FL., Guh JH. (2011).** *J Urol*. 185: 1967-74 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 7(1): 6-13.
- Hsu Y. L., Wu L. Y., & Kuo P. L. (2009).** Dehydrocostuslactone, a medicinal plant-derived sesquiterpene lactone, induces apoptosis coupled to endoplasmic reticulum stress in liver cancer cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(2) : 808-819.
- Hua P., Sun M., Zhang G., Zhang Y., Son, G., Liu Z., Li X., Zhang X., Li B. (2016).***J. Biochem. Mol. Toxicol*. 30: 462–469 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. *International journal of molecular sciences*, 20(12): 2926.
- Hua P., Zhang G., Zhang Y., Sun M., Cui R., Li X., Li B., Zhang X. (2016).***Oncol. Lett*. 11, 2780–2786 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. *International journal of molecular sciences*, 20(12): 2926.

Références Bibliographiques

- Hung J. Y., Hsu Y. L., Ni, W. C. Tsai Y. M., Yang C. J., Kuo P. L., et al. (2010).** Lung Cancer, 68(3), 355–365 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Janecka A., Wyrębska A., Gach K., Fichna J., & Janecki T. (2012).** Natural and synthetic α -methylenelactones and α -methylenelactams with anticancer potential. Drug Discovery Today, 17(11-12) : 561-572.
- Jean B. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.). Lavoisier.
- Jeffrey M. Peters. Rfank J. Gonzalez. (2018).** The evolution of carcinogenesis: Toxicological sciences, 165 (2): 272-276.
- Jeon W. J., Kim K. M., Kim E. J., & Jang W. G. (2017).**Life Sciences, 178: 94–99 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Jeong Sj., Itokawa T., Shibuya M., Higuchi R., Miyamoto T. (2002).** Costunolide, a sesquiterpene lactone from *Saussurea lappa*, inhibits the VEGFR KDR/Flk-1 signaling pathway .cancer lett. 187 : 129-33.
- Jung J. H., Kim Y., Lee C. O., Kang S. S., Park J. H., & ImK. S. (1998).**Cytotoxic constituents of *Saussurea lappa*. Archives of pharmacal research, 21(2) : 153-156.
- Kala C.P., Manjekar N., (1999).**Taxon. Bot. 23, 177–183 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020).*Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Kanno S. I., Kitajima Y., Kakuta M., Osanai Y., Kurauchi K., Ujibe M., & Ishikawa M. (2008).**Costunolide-induced apoptosis is caused by receptor-mediated pathway and inhibition of telomerase activity in NALM-6 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(5) : 1024-1028.
- Kapoor, L.D., (2001).** Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants. CRC Press, Washington, D. C, pp. 299–300 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020).*Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Karp, (2010)** Biologie cellulaire et moléculaire. De Boeck Université.
- Kasana S., Dwivedi M. D., & Uniyal P. L. (2018).** Taxonomic Status of *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch.(*Asteraceae: Cardueae*): a critically endangered species from Himalaya, India. Pleione, 12 : 81-84.
- Kassuya C. A., Cremonese A., Barros L. F., Simas A. S., Lapa F. R., Mello-Silva R., et al. (2009).** Journal of Ethnopharmacology, 124(3):369–376 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Kawamori T., Tanaka T., Hara A., Yamahara J., Mori H. (1995).** Cancer Res.55: 1277-82 inRasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. : Bangladesh Journal of Pharmacology: 7(1): 6-13.
- Khan M., Yi F., Rasul A., Li T., et al. (2012).** IUBMB Life, 64: 783–94 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.
- Khan M.A., Alam A., Husain S., Ahmed S., & Ahmed Z. (2013).** Qust (*Saussurea Lappa* Clarke.) - A Potent Herb Of Unani Medicine: A Review.
- Khan Q. A., Peditakis P., Malakhau Y., Esmailniakooshkghazi A., Ashkavand Z., Sereda V., et al. (2018).**PLoS ONE, 13(7), e0199699 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu, D. L. (2021).

Références Bibliographiques

Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.

Khiati S. (2010). Vectorisation du cisplatine via des nanoparticules à base de nucléo lipides. Ecol doctorale des sciences de la vie et de la santé.

Khurana S., Dubey ML., Malla N. (2005). Association of parasitic infections and cancers. Indian J Med Microbiol. 23(2):74-9.

Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12) : 2926.

Kim E. J., Lim S. S., Park S. Y., Shin H. K., Kim J. S., & Park J. H. Y. (2008). Food and Chemical Toxicology, 46(12) : 3651–3658 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.

Kim E.J., Lim S.S., Park S.Y., Shin H.K., Kim, J.S., Park J.H. (2008). Food Chem. Toxicol. 46, 3651–3658 in Lin X., Peng Z., & Su C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International journal of molecular sciences, 16(5):10888-10906.

Kim H. R., Kim J. M., Kim M. S., Hwang J. K., Park Y. J., Yang S. H., Kim H J., Ryu D.G., Lee D.S., Oh H., Kim Y. C., Rhee Y. J., Moon B. S., Yun J. M., Kwon K.B., and Lee Y. R. (2014). *Saussurea lappa* extract suppresses TPA-induced cell invasion via inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 expression in MCF-7 breast cancer cells. BMC complementary and alternative medicine, 14(1) : 1-9.

Kim JH., Yang YI., Lee KT., Park HJ., Choi JH.(2011). Biol Pharm Bull. 34: 580-85 in Rasul A., Bao R., Malhi M., Zhao B., Tsuji I., Li J.,Li X.Induction of apoptosis by costunolide in bladder cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial dysfunction. Molecules(2013), 18:1418–1433 inKim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12), 2926.

Kim RM., Jeon SE., Choi Y. (1991). EuiBangRuChui. Vol 6. Seoul: Yeokang Publications; 1991, p. 38 in Zahara K., Tabassum S., Sabir S., Arshad M., Qureshi R., Amjad MS et Chaudhari SK (2014). Une revue du potentiel thérapeutique de *Saussurea lappa*-Une plante menacée de l'Himalaya. Journal de médecine tropicale de l'Asie-Pacifique :7, S60-S69.

Kirtikar K.R., Basu B.D., (2001). Orient enterprises, Uttarakhand. In Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020).*Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.

Kita Y., Fujikawa K., Ito M., Ohba H., & Kato M. (2004). Molecular phylogenetic analyses and systematics of the genus *Saussurea* and related genera (Asteraceae, Cardueae). *Taxon*, 53(3), 679-690inNadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.

Kmonickova´ E., Harmatha J., Voka´c´ K., et al. (2010). Fitoterapia, 81, 1213–19 in Amorim, M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.

KotheH.W (2007). 1000 plantes medicinales et aromatiques. terres ed.

Kretschmer N., Rinner B., Stuendl N., Kaltenegger H., Wolf E., Kunert O., Boechzelt H., Leithner A., Bauer R., Lohberger B. (2012). Planta Med. 78: 1749–1756 in Lin X., Peng Z., & Su C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International journal of molecular sciences, 16(5) : 10888-10906.

Références Bibliographiques

- Kritikar KR. & Basu BD. (1987)** Indian medicinal plants In: Compositae, 2nd Vol. International book distributors, Dehradun, pp 1420– 1423 in Madhavi M., Mallika G., Lokanath N., Vishnu M. N., Chetty C. M., & Saleem T. M. (2012). A review on phytochemical and pharmacological aspects of *Saussurea lappa*. Int. J. Life Sci. Med. Res, 2: 24-31.
- Kumar N., Kumar A., (1989).** Sachitra Ayurveda 1, 25–29 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Kuniyal C.P., Rawat Y.S., Oinam S.S., Kuniyal J.C., Vishvakarma S.C.R. (2005).** Biodiversity and Conservation 14: 1035–1045 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Kuo P.L., Ni W.C., Tsai E.M., Hsu Y.L.(2009).** Mol. Cancer Ther.8, 1328–1339 in Lin X., Peng Z., & Su C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International journal of molecular sciences, 16(5) : 10888-10906.
- Kupchan SM., Eakin MA., Thomas AM. (1971).** J Med Chem, 14: 1147–52 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.
- Kupchan SM., Fessler DC., Eakin MA., Giacobbe TJ. (1970a).** Science., 168: 376–7 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7) : 559-579.
- Kupchan SM., Giacobbe T J., Krull IS., et al. (1970b).** J Org Chem, 35: 3539–41 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M. Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7):559-579.
- Lee H. K., Song H. E., Lee H. B., Kim C. S., Koketsu M., Thi My Ngan L., et al. (2014).** PLoS One, 9(4), e95530 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Lee M-G., Lee KT., Chi SG., Park JH. (2001).** Biol Pharm Bull 2001; 24(3): 303-6 in Hassan R., & Masoodi, M. H. (2020). *Saussurea lappa*: a comprehensive review on its pharmacological activity and phytochemistry. Current Traditional Medicine, 6(1) : 13-23.
- Li Q., Wang Z., Xie Y., & Hu H. (2020).** Antitumor activity and mechanism of costunolide and dehydrocostus lactone: Two natural sesquiterpene lactones from the Asteraceae family. Biomedicine & Pharmacotherapy, 125, 109955.
- Li S., An T. Y., Li J., Shen Q., Lou F. C., & Hu L. H. (2006).** PTP1B inhibitors from *Saussurea lappa*. J Asian Nat Prod Res. 2006 Apr-May;8(3):281-6. doi: 10.1080/10286020412331286434. PMID: 16864436.
- Liekens S., De Clercq E., Neyts J.(2001).** Biochem Pharmacol.61: 253-70 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1), 6-13.
- Lin X., Peng Z., & Su C. (2015).** Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International journal of molecular sciences, 16(5):10888-10906.
- Lin X., Peng Z., Fu X., Liu C., Xu Y., Ji W., ... & Su, C. (2016).** Volatile oil from *Saussurea lappa* exerts antitumor efficacy by inhibiting epithelial growth factor receptor tyrosine kinase-mediated signaling pathway in hepatocellular carcinoma. Oncotarget, 7(48) : 79761.
- Lindeman N. I., Cagle P. T., Aisner D. L., Arcila M. E., Beasley M. B., Bernicker E. H., Colasacco C., Dacic S., Hirsch F. R., Kerr K., Kwiatkowski D. J., Ladanyi M., Nowak J. A., Sholl L., Temple-Smolkin R., Solomon B., Souter L. H., Thunnissen E., Tsao M. S., Ventura C. B., ... Yatabe Y. (2018).** Updated Molecular

Références Bibliographiques

Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 13(3), 323–358.

Liu C.Y., Chang H.S., Chen I.S., Chen C.J., Hsu M.L., Fu S.L., Chen Y.J.(2011). *Radiat. Oncol.*6, 56–63. in Lin X., Peng Z., & Su C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. *International journal of molecular sciences*, 16(5) : 10888-10906.

Liu JW., Cai M-X., Xin Y., et al. (2010). *J Exp Clin Cancer Res*, 29: 1–7 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7) : 559-579.

Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. *Chinese Herbal Medicines*.

Liu Z. L., He Q., Chu S. S., Wang C. F., Du S. S., & Deng Z. W. (2012). Essential oil composition and larvicidal activity of *Saussurea lappa* roots against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology research*, 110(6): 2125-2130.

Lohberger B., Rinner B., Stuedl N., Kaltenecker H., Steinecker-Frohnwieser B., Bernhart E., Rad E.B., Weinberg A.M., Leithner A., Bauer R. (2013). PLoS ONE, 8, e66300 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. *International journal of molecular sciences*, 20(12): 2926.

Madhavi M., Mallika G., Lokanath N., Vishnu M. N., Chetty C. M., & Saleem T. M. (2012). A review on phytochemical and pharmacological aspects of *Saussurea lappa*. *Int. J. Life Sci. Med. Res*, 2: 24-31.

Mahfouz N., Tahtouh R., Alaaeddine N., El Hajj J., Sarkis R., Hachem R., Raad I., Hilal G. (2017) PLoS ONE, 12, e0179202 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. *International journal of molecular sciences*, 20(12): 2926.

Maillet M. (2002). *Biologie Cellulaire Abrégés*. 9^{ème} édition.

Mathema VB., Koh Y-S., Thakuri BC., Sillanpa“a” M. (2012). *Inflammation*, 35: 560–5 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7): 559-579.

Matsuda H., Toguchida I., Ninomiya K., et al. (2003). *Bioorg Med Chem*; 11(5):709-15 in Wei H., Yan L. H., Feng W. H., Ma G. X., Peng Y., Wang Z. M., & Xiao P. G. (2014). Research progress on active ingredients and pharmacologic properties of *Saussurea lappa*. *Studies*, 43, 48.

Mc Nurlan M.A. &Garlick P. (1989). Influence of nutrient intake on protein turnover. *Diab. Metab. Rev.*, , 5, 165–189 (régulation nutritionnelle).

Meijer, L. (2003). Le cycle cellulaire et sa régulation. *Oncology.*, 5, 1-16.

Modzelewska A., Sur S., Kumar S., Khan S. (2005). *Curr Med Chem Anti- Cancer Agents*, 5: 477–99 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7):559-579.

Moreau M. (2006). Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques. 321.

Morel N.,Eustache F., Lange M., Joly F., Giffard B. ; (2010). L'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : l'exemple du cancer du sein. *Revue de neuropsychologie*, 2: 250-254 .

Morere JF., Mornex F., Piccart M., Nabholz JM. (2001).thérapeutique du cancer. edition spinger, pp 5-18.

Références Bibliographiques

- Mori H., Kawamori T., Tanaka T., Ohnishi M., Yamahara J. (1994).** Cancer Lett. 83: 171-75 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1): 6-13.
- Moulder D., Hatoum D., Tay E., Lin Y., M McGowan E. (2018).** The Roles of p53 in Mitochondrial Dynamics and Cancer Metabolism: The Pendulum between Survival and Death in Breast Cancer. Cancers. 10. 189. 10.3390/cancers10060189
- Murphy JF. (2010).** Trends in cancer immunotherapy Clin Med insights Oncol, 4:67- 60.
- Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020).** *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Nam NH. (2006).** Mini RevMed Chem. 6: 945-51 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1), 6-13.
- Nautiyal S., Maikuri R.K., Rao K.S., Saxena K.G., (2003).** J. Econ. Taxon. Bot. 27, 119–142 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. Journal of Ethnopharmacology, 113199.
- Oh G.S., Pae H.O., Chung H.T., Kwon J.W., Lee J.H., Kwon T.O., Kwon, S.Y., Chon B.H., Yun Y.G. (2004).** Immunopharmacol. Immunotoxicol. 26: 163–175 in Lin X., Peng Z., & Su C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International journal of molecular sciences, 16(5), 10888-10906.
- Pairon, J-C.(2015)** Génotoxicité et Cancérogénèse. Université Paris Est Créteil. Décembre 2015.
- Pandey M. M., Rastogi S., & Rawat A. K. S. (2007).** *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. Journal of ethnopharmacology, 110(3) : 379-390.
- Park S. (2007).** Delivery of photosensitizers for photodynamic therapy .Korean J gastroenterol, 49(5): 300-13.
- Pavan Kumar C., Devi A., Ashok Yadav P., Rao Vadaparthi R., Shankaraiah G., Sowjanya P., et al. (2016).** Journal of Asian Natural Products Research, 18(11): 1063–1078 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. Chinese Herbal Medicines.
- Peng Z., Wang Y., Fan J., Lin X., Liu C., Xu Y., JiW., Yan C., Su C.(2017)** Sci. Rep. 7, 41254. in Kim D. Y. and Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12):2926.
- Petit J M., Arico S., Julien R. (2008).** Mini manuel de Biologie Cellulaire: cours QCM, QROC. Dumond.
- Piccart M., Dochy E., Cardoso F., (2003).** News in the medical treatment et breast cancer .bull cancer, 90(1): 46-52.),
- Pronzato P., Rondini M., (2005).** Hormonotherapy of advanced prostate cancer .Ann Oncol, 80-84.
- Rao K. S., Babu G. V., & Ramnareddy Y. V. (2007).** Acylated flavone glycosides from the roots of *Saussurea lappa* and their antifungal activity. Molecules, 12(3) : 328-344.
- Rasul A., Bao R., Malhi M., Zhao B., Tsuji I., Li J., Li X. (2013)** Molecules 2013, 18,1418–1433 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12): 2926.
- Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012).** Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1) : 6-13.

Références Bibliographiques

- Ríos J. L., & Máñez S. (2018). New pharmacological opportunities for betulinic acid. *Planta medica*, 84(01) : 8-19.
- Robinson A., Yashvanth S., Katragadda SB., Roa. JM., Madhavendra SS. (2010). *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*; 2(4):207- 212 in Singh R., Chahal K. K., & Singla N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. *Journal of Pharmacognsy & Phytochemistry*, 6 : 1298-1308.
- Rodriguez E., Towers GHN., Mitchell JC. (1976). Review – Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry*, 15: 1573–80 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Critical reviews in toxicology*, 43(7):559-579.
- Romane Durand. (2020) , Implication de la voie p53 dans les syndromes d'insuffisance médullaire. Biologie cellulaire. Université Paris sciences et lettres, Français. fñNT : 2020UPSLT002ff. fñtel-03174869
- Royal et al. (2008); Yakymenko et al. (2010). Effects of low level radiation-what's new? *Semin Nucl Med.*• 38(5):392-402.
- Saraswati S., Alhaider A. A., & Abdelgadir A. M. (2018). *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*, 126(3): 257–266 in Liu X. N., Li H. M., Wang S. P., Zhang J. Z., & Liu D. L. (2021). Sesquiterpene lactones of *Aucklandia lappa*: Pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and structure-activity relationship. *Chinese Herbal Medicines*.
- Shah N.C., (1982). Herbal folk medicines in northern India. *J. Ethnopharmacol.* 6, 293–301 in Nadda R. K., Ali A., Goyal R. C., Khosla P. K., & Goyal R. (2020). *Aucklandia costus* (syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. *Journal of Ethnopharmacology*, 113199.
- Shati A. A., Alkahtani M. A., Alfaifi M. Y., Elbehairi S. E. I., Elsaid F. G., Prasanna R., & Mir M. A. (2020). Secondary Metabolites of *Saussurea costus* Leaf Extract Induce Apoptosis in Breast, Liver, and Colon Cancer Cells by Caspase-3-Dependent Intrinsic Pathway. *BioMed Research International*, 2020.
- Singh R., Chahal K. K., & Singla N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. *Journal of Pharmacognsy & Phytochemistry*, 6 :1298-1308.
- Sobol H., Eisinger F. « Prédisposition génétique au cancer », in Patrick Ben Soussan, *Le cancer : approche psychodynamique chez l'adulte*, ERES « L'Ailleurs du corps », 2004 (), p. 197-211. DOI 10.3917/eres.benso.2004.01.0197
- Spano, J.c.s.-j.p., (2000) *Cancérologie*. 108.
- Sülsen V. P., & Martino V. S. (2018). Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects. Switzerland: Springer International Publishing AG. p
- Sultandyo N. (2010). Nutritional carcinogenesis. *Acta Med Indones*, 42(1):36-42.
- Sun CM., Syu WJ., Don MJ., Lu JJ., Lee GH. (2003). *J Nat Prod.*2003; 66: 1175-80 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 7(1): 6-13.
- Sutar N., Garai R., Sharma U. S., Singh N., & Roy S. D. (2011). Antiulcerogenic activity of *Saussurea lappa* root. *Int J Pharm Life Sci*, 2(1): 516-520.
- Tabata K., Nishimura Y., Takeda T., Kurita M., Uchiyama T., & Suzuki T. (2015). Sesquiterpene lactones derived from *Saussurea lappa* induce apoptosis and inhibit invasion and migration in neuroblastoma cells. *Journal of pharmacological sciences*, 127(4) : 397-403.
- Tahtouh R., Azzi A.-S., Alaaeddine N., Chamat S., Bouharoun-Tayoun H., Wardi L., Raad I., Sarkis R., Antoun N.A., Hilal G.(2015). *PLoS ONE* 10, e0119512 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a

Références Bibliographiques

bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12): 2926.

Tsai J., Jeng J., Ho M., et al. (1997). Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Br J Cancer 1997; 76 : 968–74.

Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse, Volume 752, Issue 2, 02/2007, Pages 101-178, ISSN 1631-0691,

Upadhyay O.P., Ojha J.K., Bajpai H.S., (1994).Journal of Research in Ayurveda and Siddha 15, 52–63 in Pandey M. M., Rastogi S., & Rawat A. K. S. (2007). *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. Journal of ethnopharmacology, 110(3): 379-390.

Vadaparthi P. R., Kumar C. P., Kumar K., Venkanna A., Nayak V. L., Ramakrishna, S., & Babu K. S. (2015). Synthesis of costunolide derivatives by Pd-catalyzed Heck arylation and evaluation of their cytotoxic activities. Medicinal Chemistry Research, 24(7) : 2871-2878.

Wang Z., Zhao X., & Gong X. (2016). Costunolide induces lung adenocarcinoma cell line A549 cells apoptosis through ROS (reactive oxygen species)—Mediated endoplasmic reticulum stress. Cell biology international, 40(3): 289-297.

Wei H., Yan L. H., Feng W. H., Ma G. X., Peng Y., Wang Z. M., & Xiao P. G. (2014). Research progress on active ingredients and pharmacologic properties of *Saussurea lappa*. Studies, 43, 48.

Wen J., You K-R., Lee S-Y., et al. (2002).J Biol Chem, 277, 38954–64 in Amorim M. H. R., Gil da Costa R. M., Lopes C., & Bastos M. M. (2013). Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. Critical reviews in toxicology, 43(7): 559-579.

Whipple R.A., Vitolo M.I., Boggs A.E., Charpentier M.S., Thompson K., Martin S.S. (2013). Breast Cancer Res. 15, R83 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12), 2926.

Yang H., Xie J.L., Sun H.D. (1997a) Acta Botanica Sinica.; 39:667-669 in Singh, R., Chahal K. K., & Singla N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. Journal of Pharmacognsy & Phytochemistry, 6 :1298-1308.

Yang H., Xie J.L., Sun H.D. (1997b) Acta Botanica Yunnanica; 19:85-91.in Singh R., Chahal K. K., & Singla, N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. Journal of Pharmacognsy & Phytochemistry, 6 : 1298-1308.

Yang M., Zhang J., Li Y., Han X., Gao K., & Fang J. (2016). Bioassay-guided isolation of dehydrocostus lactone from *Saussurea lappa*: A new targeted cytosolic thioredoxin reductase anticancer agent. Archives of biochemistry and biophysics, 607:20-26.

Yang Y.-I., Kim J.-H., Lee, K.-T., Choi J.-H. (2011). Gynecol. Oncol. 2011, 123, 588–596 in Kim D. Y. & Choi B. Y. (2019). Costunolide –a bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential. International journal of molecular sciences, 20(12): 2926.

Yokota, J. (2000) Tumor progression and metastasis. Carcinogenesis 21(3), 497-503.

Yusuf M. A., Singh B. N., Sudheer S., Kharwar R. N., Siddiqui S., Abdel-Azeem A. M., ... & Gupta V. K. (2019).Chrysophanol: a natural anthraquinone with multifaceted biotherapeutic potential. Biomolecules, 9(2): 68.

Yuuya S., Hagiwara H., Suzuki T., Ando M., Yamada A., Suda K., Kataoka T., Nagai K.(1999). Journal of Natural Product 62, 22–30 in Pandey M. M., Rastogi S., & Rawat A. K. S. (2007). *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. Journal of ethnopharmacology, 110(3) : 379-390.

Références Bibliographiques

Zahara K., Tabassum S., Sabir S., Arshad M., Qureshi R., Amjad MS. & Chaudhari SK. (2014). Une revue du potentiel thérapeutique de *Saussurea lappa*-Une plante menacée de l'Himalaya. Journal de médecine tropicale de l'Asie-Pacifique :7 , S60-S69.

Zhang J., Hu X., Gao W., Qu Z., Guo H., Liu Z., & Liu C. (2014). Pharmacokinetic study on costunolide and dehydrocostuslactone after oral administration of traditional medicine *Aucklandia lappa* Decne. by LC/MS/MS. Journal of ethnopharmacology, 151(1) : 191-197.

Zhang S., Won YK., Ong CN., Shen HM.(2005). Curr Med Chem Anticancer Agents5:239-49 in Rasul A., Parveen S., & Ma T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone. Bangladesh Journal of Pharmacology, 7(1): 6-13.

Zur Hausen H. (2006). Infections causing human cancer Weinheim: Wiley-VCH; Chichester: John Wiley).

Résumé

Saussurea costus (Falc.) Lipschitz, syn. *Saussurea lappa* C.B. est l'une des plantes de la médecine traditionnelle. Ses grosses racines en forme de doigts, et son huile étaient utilisés depuis plus de 2000 ans dans le traitement de plusieurs maladies et problèmes de santé. En effet ces deux drogues sont constitués de centaines de composants phytochimiques tels que les monoterpènes, les flavonoïdes, les anthraquinones, les mono- sesqui- et triterpènes, les alcaloïdes, les lignanes etc. et qui leur confèrent plusieurs propriétés thérapeutiques à savoir anti-inflammatoires, spasmolytiques, antimicrobiennes, antifongiques, antiulcéreuses. Plusieurs études ont montré la capacité de certains de ces composants à combattre différentes lignées de cancers humains, y compris le costunolide et la dehydrocostus lactone, deux sesquiterpènes lactones qui constituent les composants majoritaires des racines du *Saussurea costus*. Leur effet requies la présence du groupement α -méthylène- γ -lactone pour pouvoir exercer leurs effets cytotoxiques et cytostatiques. La réaction de ce groupement avec les protéines cellulaire à groupement thiols aboutit à un dérèglement voire une inhibition de molécules et processus nécessaire à la survie, la multiplication et la prolifération des cellules tumorales. Entraînant un déséquilibre de la balance redox, via l'inhibition du TrxR1 enzyme clef dans le maintien de l'homéostasie redox, ou par génération directe et accrue des ERO, le costunolide et la dehydrocostus lactone aboutissent à la mort cellulaire par induction de l'apoptose. Les effets du costunolide et de la dehydrocostus lactone s'étendent pour toucher également d'autres processus et molécules et qui forment un réseau de communication et d'interaction intra- et extracellulaire, tels que le NF- κ B, la MAPK, le VEGFR et la p53. Engendrant ainsi l'inhibition des voies de signalisation et l'abolition du passage de différents messages primordiaux pour la survie cellulaire et l'inhibition des processus requis pour l'invasion tumorale .En conclusion : Les molécules bioactives du *Saussurea costus* possèdent des activités anticancéreuses puissantes, cytotoxiques et cytostatiques à la fois, laissant songer à les utiliser pour créer de nouveaux Principes actifs antitumoraux plus efficaces.

Mots clefs :

Saussurea costus, effet anticancéreux, costunolide, dehydrocostus lactone, α -méthylène- γ -lactone