



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département: Biologie Animale.. قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: *Toxicologie et Sante*

Intitulé :

Curcuma: quelle stratégie adoptée en prévention du cancer?

Présenté et soutenu par :

Le : 05 /06/2016

Medjdoub Khadidja

Rahmani Meriem

Boudjarda Amina

Jury d'évaluation :

Président du jury : Menad Ahmed (Professeur- UFM Constantine).

Rapporteur : Amrani Amel (Maitre de Conférence A- UFM Constantine).

Examineurs : Belmahi M (Maitre de Conférence A - U Constantine).

Baali Nacera (Maitre-Assistant A- UFM Constantine).

Année universitaire

2015– 2016

Remerciements

Au terme de cette recherche, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

Nous avons l'honneur et le plaisir de présenter nos profondes gratitudee et nos sincères remerciements à notre encadreur Mme AMRANI AMEL, pour sa précieuse aide, ces orientations et le temps qu'elle nous a accordé pour notre encadrement.

Nous remercions les membres du jury Mr Menad Ahmed. Mme Baali Nacera et Mr Belmahi Mohamed Habib qui ont acceptés de lire et évaluer notre travail.

On tient également à remercier profondément le responsable de la filière Toxicologie et Santé.

Nos remerciements les plus sincères et les plus profonds sont adressés aussi à tous les enseignants qui nous ont encouragé et soutenu pendant notre cursus.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma famille, notamment.

A l'âme de mon père qui avait toujours souhaité ma réussite.

*A celle qui m'a comblé d'amour, d'affection et d'encouragement pour
que je devienne la femme que je suis aujourd'hui. Merci maman*

REBIHA.

A ma très chère sœur Amel

A mes très chers frères Mohammed, Adel Amine et Akil

A Hana et Houda

Aux anges ACHRAF BRAHIM, Mohammed Riadh, Cirine et Dora.

A mon oncle Medjdoub Abd El Kader.

A mon oncle Chelgham Abboud .

A mon fiancé SAMIR.

A mes collaborateurs Amina et Meriem .

A mes amies Zeineb, Fatima et Nawel.

A toute la promotion de la Toxicologie et Santé.

*A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de
ce travail.*

Khadidja

Dédicace

*Louange a dieu le tout puissant qui a éclairé mon chemin et m'a permis
de mener a bien la rédaction de ce mémoire.*

*Ce travail est dédié aux êtres qui me sont chers, a ceux qui avec
tant d'amour se sont dépensés pour faire mon bonheur et assurer mon
avenir, a toute ma famille :*

*A mon Père pour tout ce qu'il m'a enseigné, pour la valeur du
travail bien fait que j'ai tenté de concrétiser dans ce mémoire.*

*A ma Mère qui est presque toujours parvenue à me faire croire que
le bonheur de me voir réaliser mes désirs l'emportait sur la peine de
l'éloignement.*

*A Mes frères, a mes sœurs ,a tout mes cousin et cousines et a tout
mes amies*

*Merci aux personnes qui m' ont suivi ou que j' ai rencontré dans ce
voyage et qui ont contribué à faire de cette aventure une expérience
humaine enrichissante; et qui , au mieux de leur talent ,ont contribué à
faire de ce mémoire ce qu'il est*

Meriem

Dédicace

Je dédie ce mémoire à Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mon cher frère Nour el islam ihab edin, mon conseiller, qui a toujours été présents pour les bons conseils. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

*Mes chères et adorables sœurs : hadil et nihad en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous
Je voudrais ensuite adresser un remerciement particulier à mon mari
Houcine, pour ses encouragements et son aide.*

J'exprime mes profonds remerciements à ma belle-mère, Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé que dieu la garde pour nous.

Enfin, que tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude

Amina

SOMMAIRE

Introduction

Chapitre I : Curcumine

1. Etymologie.....	01
2.Classification	02
3.Description de la plante.....	03
4.Composition chimique.....	04
5. Propriétés chimiques.....	05
6.Usages en Médecine traditionnelle orientale.....	07
7. Pharmacologie.....	07
7. 1. Un puissant antioxydant.....	08
7. 2. Curcumine et inflammation.....	08
7.3.La maladie d'Alzheimer(MA).....	09
8.Pharmacocinétique et metabolism	09
9. Toxicité	10

Chapitre II : le cancer

1. Définition.....	11
2. La cellule cancéreuse.....	11
3. . Différentes types de tumeurs.....	11
3.1.Les tumeurs bénignes.....	12
3.1.1.Définition.....	12
3.1.2Caractères évolutifs.....	12
3.2. Tumeurs malignes	13
3.2.1. Définition	13

3.2.2. Caractères évolutifs	13
3.2.3. Caractères macroscopiques	13
4. La cancérogenèse	14
4.1. L'initiation	14
4.2. Promotion.....	15
4.3. Progression.....	15
5. Les gènes impliqués dans l'oncogenèse	16
6. La génétique du cancer	21
7. Les facteurs de risque	22
7.1. Facteurs endogènes	23
7.1.1. Les hormones	22
7.1.2. Stress oxydant	22
7.2. Facteurs exogènes	23
7.2.1. Les virus	23
7.2.2. L'alimentation	24
7.2.3. Alcool et tabac	24
7.2.4. Les pesticides	24
7.2.4 La pollution	25
8. Traitements	25
8.1. Chirurgie	25
8.2. Radiothérapie	26
8.3. Traitements médicaux	26
8.3.1. Chimiothérapie	26
8.3.2. Hormonothérapie	26
8.3.3. Immunothérapie	26

Chapitre III : Curcumine et cancer

1. Mécanisme d'action anti-cancéreux de la curcumine.....	27
2. Inhibition de la prolifération	27
3. Inhibition de l'angiogenèse	34
4. Inhibition des métastases	35
5. Potentialisation des anticancéreux	35
6. Réversion des résistances	35
7. Potentialisation de la radiothérapie	36

Conclusion

Bibliographie

Liste des figures

Figure 1 : Les sources de curcumine.....	03
Figure 2 : la plante entiere.....	04
Figure 3: Structure chimique des curcuminoïdes	06
Figure 4. Mode d'Action des Curcuminoïdes	08
Figure 5: Les principaux métabolites de la curcumine.....	10
Figure 6 : tumeur benign.....	12
Figure 7 : tumeur maligne.....	13
Figure 8 : l'évolution du cancer.....	15
Figure 9: La curcumine inhibe plusieurs étapes de la progression tumorale....	27
Figure 10 : Le cycle cellulaire et son contrôle.....	29
Figure 11 :La curcumine régule p53.....	31
Figure 12 :Les cibles moléculaires de la curcumine.....	32
Figure 13. Description simplifiée de l'action de NF-kB et de l'effet de la curcumine.....	33
Figure 14 . Les major voies apoptotique et inflammatoires régulé par la Curcumine.....	34

La liste des tableaux

Tableau 1: les denominations du curcuma.....	01
Tableau 2. Constituants de Curcuma longa.....	05
Tableau 3. Résumé des effets pharmacologiques de la curcumine.....	07
Tableau 4: Les différences entre tumeurs bénignes et malignes.....	14

La liste des Abbreviations

AChE: Acétylcholinestérase
ADN: Acide Désoxyribose Nucléique
AP-1 : Activated protein-1.
ARNm: Acide ribonucléique messenger
BAK :BCL2 antagonist/killer
BAX :BCL2 associated X proteine
 β -carotènes: Précurseur de la vitamine A
BCL2 : B-cell lymphoma 2
BRCA1 : Breast cancer 1
CDK :Cyclin Dependant Kinase
CH₃OH : Methanol
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
C-onc: Oncogène cellulaire
COX-2 : Cyclooxygenase
DDT: Dichlorodiphényltrichloroéthane
DNase : Désoxyribonucléase
EGF : Epidermal growth factor
FGF: Fibroblastgrowth factor
GTP :Guanosine triphosphate
HBV: Hepatitis B virus
HER-1 : human epidermal growth factor receptor1
HER-2 (erb B₂) human epidermal growth factor receptor2
HPV: papillomavirus
H-ras : Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
HTLV I II: Virus T-lymphotropique humain
iNOS : Inducible nitric oxide synthase
LOX : protein-lysine 6-oxidase
MAPKs : Mitogen-activated protein kinases
MDR :multiple drugresistance
NF- κ B: Nuclear factor kappa B
NO : Monoxyde d'azote
OH : Hydroxyle

P53 :Protiéne 53 kDa

PCB : Polychlorobiphényles

PDGF Platelet-derivedGrowth Factor

RB: Rétinoblastome

STAT-3 : Signal Transducers and Activators of Transcription-3

THC : Le delta-9-tétrahydrocannabinol

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TPA :Tissue Plasminogen Activator

UDP : Uridine 5'-diphosphate

UPA :Urokinase Plasminogen Activator

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIH+: Le virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Introduction

Le taux de mortalité due au cancer n'a pas diminué au cours des dernières décennies ; au contraire, il ne fait qu'augmenter. En 2008, le cancer a causé la mort de 7,6 millions de personnes, surtout dans les pays en voie de développement, selon une étude du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, émanation de l'Organisation mondiale de la santé). Les traitements conventionnels consistent en règle générale dans l'utilisation de la chirurgie associée à des agents chimiothérapeutiques et des séances de rayons. Apparemment, ces méthodes conventionnelles n'ont pas permis de maîtriser le cancer de manière satisfaisante. De plus, on les associe souvent aux effets secondaires très toxiques, à la résistance des cellules cancéreuses aux médicaments et à la génotoxicité à l'origine de nouveaux cancers. Cette situation exige le développement de nouvelles stratégies de traitement du cancer, afin d'en augmenter l'efficacité, tout en réduisant la toxicité des médicaments et de la radiothérapie, et en développant de nouvelles thérapies. A cet égard, l'usage des micronutriments (antioxydant) à doses thérapeutiques en tant que thérapie curative complémentaire ou alternative pour traiter le cancer offre des résultats prometteurs[1].

Le curcuma est une plante vivace appartenant à la famille *Zingiberaceae*. Le rhizome est la partie utilisée de la plante en tant qu'épice alimentaire, conservateur, et comme colorant des aliments et des textiles. Cependant, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise [2]. La couleur jaune caractéristique de la poudre de rhizome est donnée par les curcuminoïdes [3]. Parmi ceux-ci, la curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée. Elle a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue sous forme cristalline en 1870.

La médecine ayurvédique le reconnaît comme anti-inflammatoire et dans le traitement des maladies de peau, la gale en particulier. La pâte de curcuma en application locale traite les infections oculaires, les brûlures, les blessures et les morsures.

La médecine arabo-persane le recommande pour traiter les ulcers et la gale. Dans la pharmacopée chinoise, il est indiqué pour éliminer la stase sanguine, favoriser la circulation du qi (énergie), stimuler les règles et soulager la douleur[3].

La curcumine joue aussi un rôle dans la prévention du cancer : les Indiens ont huit fois moins de cancers du poumon que les Occidentaux, neuf fois moins de cancers du côlon, 5 fois moins de cancers du sein et jusqu'à dix fois moins de cancers du rein. La différence pourrait être attribuable à leur consommation élevée de curcuma, laquelle est en moyenne de 1,5 à 2 g de curcuma par jour (l'équivalent d'un quart à une demi-cuillère à café)[4]. Le potentiel des propriétés du *Curcuma* dans la prévention du cancer ont été étudiées depuis 1985 avec Kuttan et al [5] ; les résultats de ces expériences *in vitro* et *in vivo* sur des souris ont montré une réduction du développement des tumeurs avec les extraits de curcuma et son composant actif, la curcumine[6, 7, 8].

Le potentiel anti-cancer est avéré et impressionnant. Le curcuma cumule les bons points, se révélant la fois anticarcinogénique (prévient l'apparition de tumeur induites par divers carcinogènes), antitumorale (intervient avec efficacité à tous les stades de formation du cancer: initiation, promotion, progression), anti-angiogénique (empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins autour de la tumeur, en travaillant du même coup sa croissance) et antimétastatique (inhibe la migration des cellules tumorales et la formation de métastases) [9, 10].

L'objet de ce travail est de faire la synthèse des données de la littérature sur les propriétés anticancéreuses du Curcumin. La première partie de ce travail s'intéresse à la plante Curcumin, ses composants et ses propriétés pharmacologiques. Avant de nous intéresser aux études chimiopréventive et thérapeutique de la curcumine nous allons définir le cancer, les cellules cancéreuses et les cancérogènes, les gènes impliqués dans le cancer, les causes et les facteurs du risque. Enfin nous détaillerons l'activité anticancéreuse de la curcumine pour mieux comprendre la stratégie adopter en prévention du cancer et les interactions potentielles avec les thérapeutiques anticancéreuses.

Chapitre I

Curcumine

1. Etymologie

Le nom scientifique *Curcuma longa* fait allusion à sa forme allongée. Il se nommait jadis en sanscrit Haridra ou Gauri et en hindi Haldi. Il est connu par les Arabes sous le terme de Kourkoum, d'où le terme européen Curcumin dérive. Curcuma est connu depuis des millénaires surtout en Asie comme source d'épices et est apprécié par la médecine traditionnelle. Observé par Marco Paulo en Chine, il est parfois qualifié de safran indien, safran des Indes, safran du Sud ou safran des pauvres, bien qu'il soit très éloigné tant sur le plan botanique que sur le plan organoleptique du « vrai » safran issu de *Crocus sativus*. La ressemblance de sa poudre avec l'ocre minéral précieux a donné le terme turmérique (turmeric en anglais) souvent utilisé aux Indes et par les Anglais et qui dérive du latin terra-merita et du français médiéval terre-mérite [11] (Tableau 1).

Tableau 1. Les dénominations du curcuma

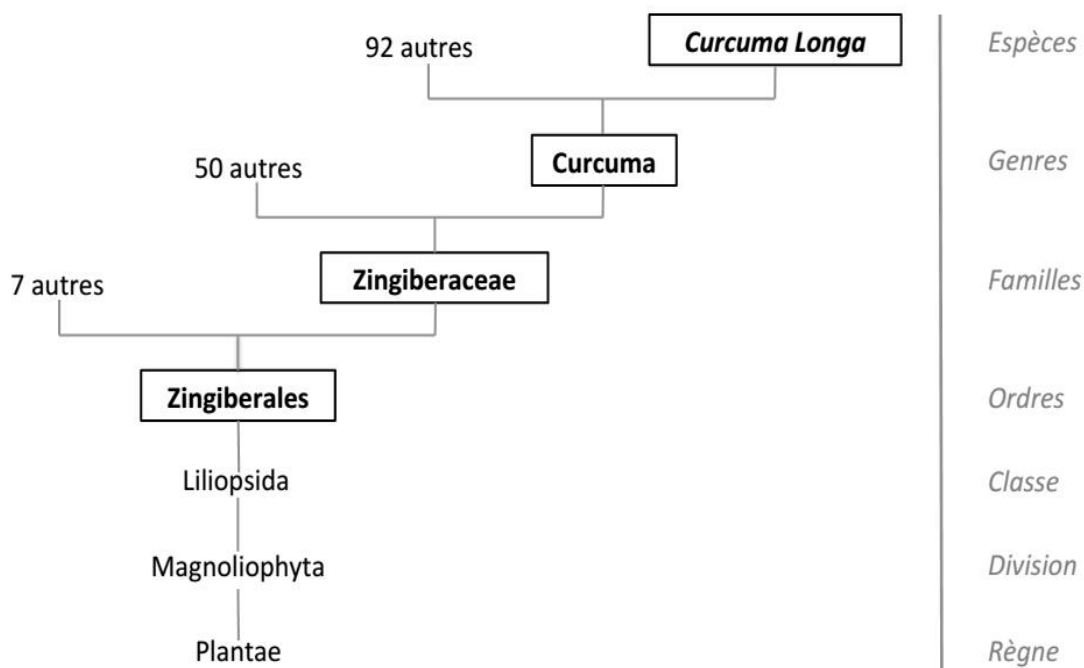
<i>Langue</i>	<i>Dénomination</i>
Français	Curcuma long, safran des Indes, souchet de Babylone, terre-mérite
Arabe	Kurkum
Allemand	Kurkumawurzel
Anglais	Turmeric, Indian saffron
Chinois	wong geung, yu chin
Hindi	Haldi
Indonésien	kunyit, daun kunyit (feuilles)
Japonais	Ukon
Javanais, malais	Temoe lawak
Sanskrit	Haridraa
Thailandais	Kha min
Vietnamien	Cu nghe (frais), bot nghe (sec et moulu)

[12]

2. Classification

D'après la classification phylogénétique, il existe de nombreuses espèces de *Curcuma* dont les propriétés sont exploitées en santé. Parmi ces espèces peuvent être citées le *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma amada*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma brog*, *Curcuma malabarica* ou encore *Curcuma sylvaticas* (figure. 1).

l'espèce la plus couramment utilisée et citée dans la littérature est le *Curcuma longa*. Reconnue pour ses propriétés préventives et curatives, Aujourd'hui cette espèce est d'un intérêt croissant en Santé pour les composés actifs qu'elle contient. [13]



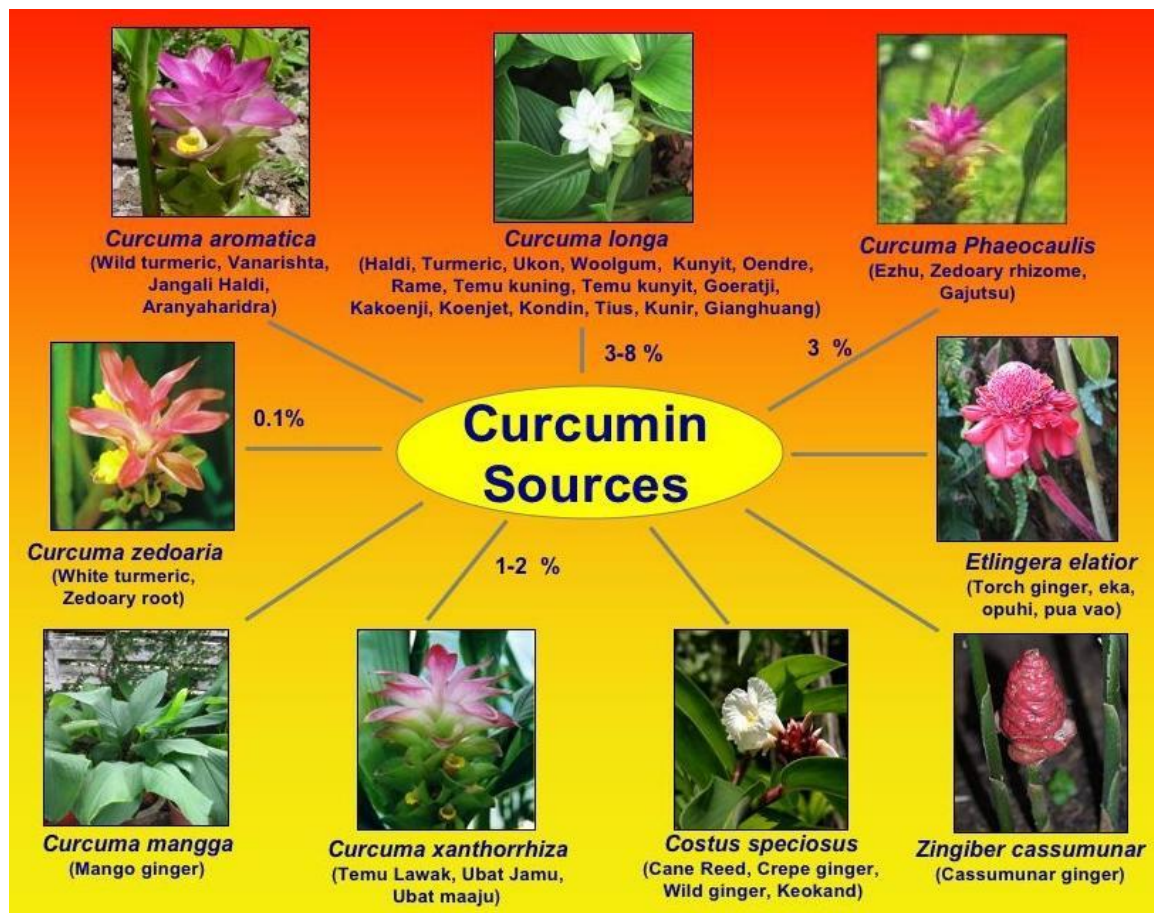


Figure 1 : Les sources de curcumine [14]

3. Description de la plante

Curcuma longa (famille des Zingibéracées) est une grande plante herbacée, vivace, robuste, qui pousse sous tous les climats tropicaux, pouvant atteindre 1, 50 m de haut. Rhizome épais, charnu, ramifié. Feuilles vertes lancéolées, longues d'une cinquantaine de centimètres, à l'extrémité en pointe et engainées à leur base. Fleurs jaune pâle regroupées en un épiapical cylindrique (figure 2).

Le rhizome (La partie active) peut être globuleux, ou cylindrique et ramifié, ce qui permet de différencier *Curcuma xanthorrhiza* (curcuma rond) de *Curcuma longa*. La surface externe est gris-jaune, marquée par la cicatrice des racines. La section est franche et finement granuleuse, variant du jaune à l'orange sombre (la curcumine est un pigment orangé). Sur le plan microscopique, on distingue des cellules parenchymateuses entre lesquelles circule un réseau vasculaire. Les cellules des tissus profonds sont remplies de nombreux grains

amylacés. On repique des tronçons de rhizome puis on récolte neuf mois après. On le fait bouillir, on ôte la peau, on le sèche au soleil (perte de 75 % de son poids), puis on le réduit en poudre. La poudre est jaune orangé, des cellules parenchymateuse est de nombreux grains d'amidon [12].



Figure 2 : la plante entière [15]

4. Composition chimique

Les constituants de curcuma (*C. longa*) sont résumés dans le Tableau 2 et les composés chimiques dans la Fig. 1. Il existe d'autres espèces, dont la composition diffère de celle de *Curcuma longa* : *Curcuma zeodaria*, *Curcuma kwangsiensis*, *Curcuma wenyujin*... Les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes ont naturellement débouché sur des études épidémiologiques alimentaires et expérimentales (modèle animal) prouvant un effet anticarcinogénique. De ce fait, récemment, plusieurs équipes de chercheurs soulignent l'importance de quantifier les différentes sources de curcuma [12].

Tableau 2. Constituants de *Curcuma longa* [12].

Famille de constituants	Molécules
De 4 à 14 % d'une huile jaune orangé volatile (huile essentielle)	Cycles aromatiques
- monoterpènes	alpha-phellandrènes (1 %)
- sesquiterpènes	zingibèrene, atlantone (25 %)
- cétones sesquiterpènes	50-60 % ar-turmérone (environ 60 %), turmérone
Pigments phénoliques appelés curcuminoïdes	- diferuloylméthane ou curcumine : de 0,3 à 5,4 % - bis-(4-hydroxy-cinnamoyl)-méthane (bisdesméthoxycurcumine) - 4-hydroxycinnamoylféruoylméthane (desméthoxycurcumine) - dihydrocurcumine, dérivé asymétrique, a aussi été isolée
Polysaccharides	Dont un arabino-galactane dénommé « uconane A »
Glucides	Amidon : 28 % glucose, 12 % fructose, 1 % arabinose
Divers	Résines, protéine, vitamines, minéraux

5. Propriétés chimiques

La Curcumine (diferuloylméthane), un polyphénol de couleur jaune. Il a été isolé la première fois en 1815, a obtenu sous forme cristalline, en 1870, et identifié comme étant le 1, 6-heptadiène-3,5-dione-1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) - (1E, 6 E) ou diferuloylméthane.

Le squelette feruloylméthane de la curcumine a ensuite été confirmé en 1910. Les principaux curcuminoïdes présents dans le curcuma sont: (curcumine I) déméthoxycurcumine (curcumine II) bisdesméthoxycurcumine (curcumine III) et le cyclocurcumine récemment identifié. La curcumine Commercial contient la curcumine I (77%), curcumine II (17%) et la curcumine III (3%) en tant que ses principaux composants. Le complexe de curcuminoïdes est aussi appelé safran des Indes, le gingembre jaune, racine jaune, kacha Haldi, ukon, ou jaunes naturelles 3. Les Curcuminoïdes constituent 3-5% de curcuma (figure 3).

La curcumine est moins soluble dans l'eau, mais est tout à fait soluble dans des solvants organiques tels que le diméthylsulfoxyde, l'éthanol, le méthanol ou l'acétone et présente une point de fusion de 183 C, la formule moléculaire C₂₁H₂₀O₆ et un poids moléculaire de 368, 37 g/mol. En Spectrophotométrie, la curcumine a une absorption maximale (Kmax) dans le méthanol à 430 nm. La curcumine a une teinte jaune brillante à pH 2,5 à 7 et prend une teinte rouge à pH 7.

La Curcumine, qui existe sous la forme dicétone énolique et bêta, est stable à pH acide mais est instable à un pH neutre et basique et se dégrade en acide férulique et feruloylmethane. En revanche, le tétrahydrocurcumine (THC), l'un des principaux métabolites de la curcumine est très stable à pH neutre ou basique. La molécule est soluble dans 0,1 M d'hydroxyde de sodium, mais il reste stable que pendant 1-2 h.

La curcumine est plus stable dans un milieu de culture cellulaire contenant 10% de sérum de veau foetal et dans le sang humain; moins de 20% de la curcumine décomposé dans la première heure. Le Trans-6- (40-hydroxy-30-méthoxy-phényl)-2,4-dioxo-5-hexéna1 est le produit de dégradation principal, et la vanilline, l'acide férulique, le méthane et le féruloyl ont été identifiés comme des produits de dégradation mineure. [16]

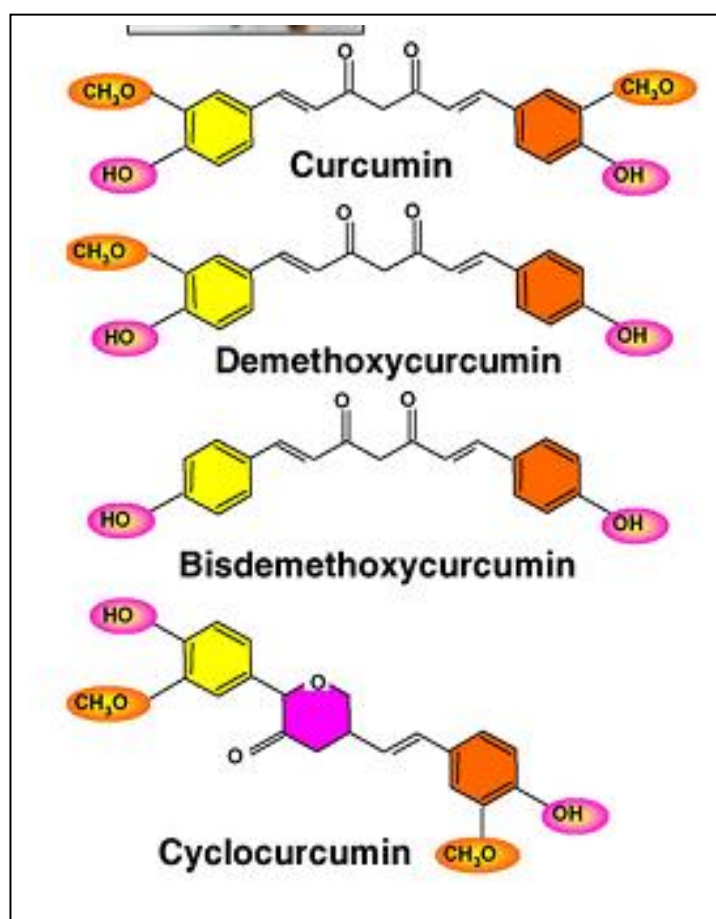


Figure 3: Structure chimique des curcuminoïdes [16].

6. Usages en Médecine traditionnelle

Le curcuma n'est pas un simple condiment, mais un véritable médicament, très utile comme désinfectant intestinal et contre les rhumatismes. Le curcuma fut longtemps prescrit pour soigner la jaunisse. De nos jours, en Inde, il est encore utilisé par la médecine populaire. En pommade, il apaise les démangeaisons et soigne les dermatoses. Sous forme de décoction, il est utilisé en compresses sur les yeux contre la conjonctivite. Si vous avez un rhume de cerveau, c'est bouilli dans du lait sucré qu'il vous dégagera les voies respiratoires. Et, bien sûr, comme de nombreux condiments, c'est un excellent allié de la digestion. Mais ses vertus ne s'arrêtent pas là. Car toutes ces indications, qui nous viennent de la tradition, sont aujourd'hui complétées par d'autres, directement liées aux études pharmacologiques et cliniques récemment faites sur le curcuma [17].

7. Pharmacologie

La curcumine a fait l'objet de centaines de publications étudiant ses propriétés anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-cancéreuse et anti-néoplasique, anti-diabétique, anti-virale, dans la prévention du cancer et de la maladie d'Alzheimer, le traitement des maladies cardio-vasculaires et de l'athérosclérose (Tableau 3) [18].

Tableau 3. Résumé des effets pharmacologiques de la curcumine [18].

Type d'étude	Effets
Inflammation (Homme) Post-opératoire Polyarthrite rhumatoïde Uvéite antérieure chronique Pseudotumeur orbitale idiopathique chronique	↓ des marqueurs de l'inflammation ↓ de la symptomatologie Amélioration et ↓ des récurrences Réponse totale au traitement dans 50 % des cas
Cancer (Homme) Voies aérodigestives (localement) Lésions précancéreuses (vessie, peau, col de l'utérus, estomac, muqueuses digestives, Colorectaux avancés réfractaires	↓ taille des lésions (10 % des patients) Amélioration histologique des lésions (15 à 50 % des patients selon le type de lésion) Stabilisation radiologique (13,3 % des patients)
Athérosclérose (Homme) Volontaires sains	↓ cholestérol total (11,6 %), ↓ des lipides peroxydés (33 %), ↑ HDL-Chol (29 %)
Diabète (rongeur) Rat diabétique albinos Souris diabétique (KK-Ay) Rat diabétique (streptozotocine)	Effet hypoglycémiant, ↓ Hb glyquée ↓ pic d'hyperglycémie ↓ lésions rénales, ↓ cataracte
Immunité Souris Rat, modèle d'allergies de type I et IV Homme, VIH+	↑ phagocytose macrophages péritonéaux Régulation prolifération des lymphocytes spléniques ↓ de la réaction allergique, ↓ libération d'histamine Pas d'effets

Chol = cholestérol.
Hb = hémoglobine.

• **Un puissant antioxidant**

Une des propriétés majeures de la curcumine est sa capacité à neutraliser les radicaux libres, notamment hydroxyle et anion superoxyde, induisant un effet protecteur contre les dommages radicalaires des lipides et de L'ADN. Il a été également montré que la curcumine pouvait inhiber l'activité de la NOS inductible (iNOS), enzyme produisant le monoxyde d'azote [NO] [19]. (figure4).

• **Curcumine et inflammation**

L'action anti-inflammatoire de la curcumine, connue depuis des millénaires, est basée au niveau moléculaire sur ses effets inhibiteurs vis-à-vis de la COX-2, des LOX, de l'iNOS et de la production de cytokines (figure 4). Du point de vue clinique, la curcumine a montré ses effets anti-inflammatoires chez l'homme par voie orale (doses de 375 à 1 200 mg/jour) en situation post-opératoire, dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [18].

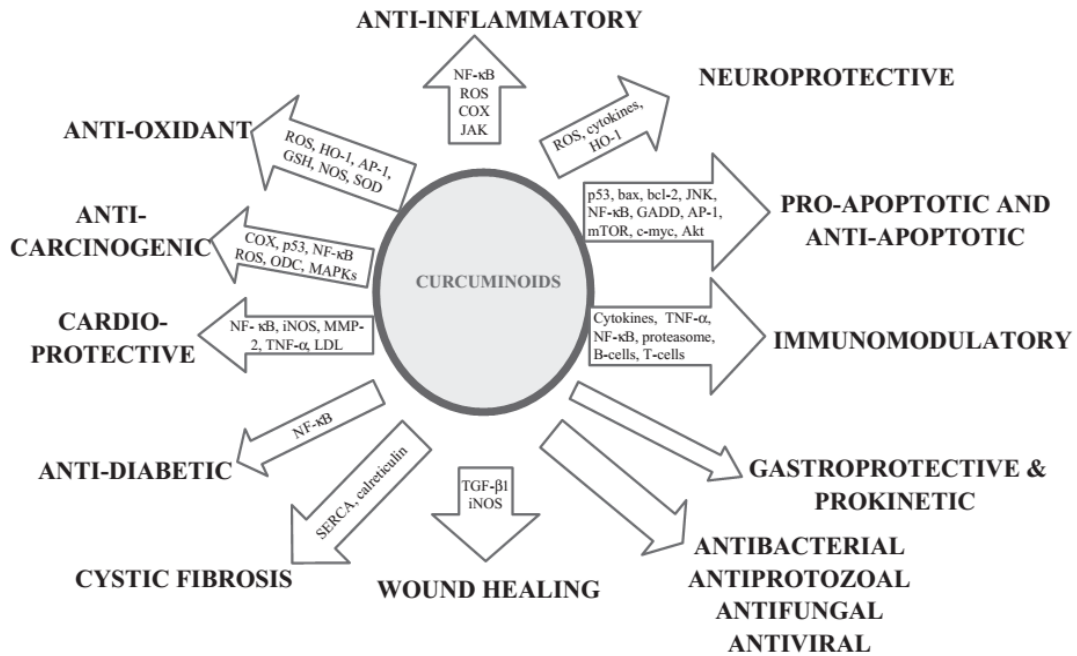


Figure 4. Mode d'Action des Curcuminoides [20]

La maladie d'Alzheimer (MA)

Suite à l'observation qu'en Inde, où l'on consomme quotidiennement de grandes quantités de curry, la prévalence de la MA est nettement plus faible que dans les autres pays, de nombreuses études ont été entreprises pour évaluer le potentiel du curcuma dans la prévention et le traitement de la MA.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la curcumine, substance principale du curcuma, montrait des actions inhibitrices de l'AChE et de la bêta - sécrétase. De plus, cette molécule réduit la formation des plaques bêta - amyloïdes, impliquées dans le développement de la MA, dans le cerveau d'animaux de laboratoire.

Une étude a été réalisée au Japon, en 2012, auprès de patients âgés de 79 à 84 ans et gravement atteints par la MA. Ces patients ont reçu quotidiennement 764 mg de poudre de curcuma (sous forme de gélules), correspondant à 100 mg de curcumine, pendant douze mois.

Après trois mois déjà, les médecins ont observé une amélioration des symptômes comportementaux et psychologiques (moins d'agitation et d'anxiété, diminution des hallucinations et de l'état dépressif). Après douze mois, ils ont constaté une amélioration des fonctions cognitives et certains patients arrivaient à nouveau à reconnaître les membres de leur famille [21].

10. Pharmacocinétique et métabolisme

La curcumine est très mal absorbée et est éliminée en grande partie dans les fèces, pour 1/3 sous forme inchangée. Administrée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, son élimination dans la bile sous forme native et de dérivé glucuronoconjugué est rapide; puis elle suit un cycle entérohépatique. La curcumine a donc une faible biodisponibilité avec une absorption très limitée et un fort effet de premier passage hépatique et intestinal. Néanmoins, il a été montré que la pipérine, un alcaloïde naturel du poivre, permet de multiplier par 20 l'absorption de la curcumine en inhibant les processus de métabolisation (glucuronidation) et d'élimination cellulaire.

Il existe peu de données concernant la pharmacocinétique de la curcumine chez l'homme: dans un essai de phase 1, utilisant un mélange de curcuminoïdes par voie orale chez des patients atteints de cancer colorectaux, une dose de 3,6 g est nécessaire pour permettre une augmentation des concentrations plasmatiques de la curcumine et de ses métabolites conjugués sulfatés et glucuronidés (Figure 5) suffisante pour être détectable

dans le sérum. Pour des doses beaucoup plus faibles, on retrouve déjà la curcumine et ses dérivés dans l'urine, ce qui permet une surveillance simple et reproductible de la compliance des patients au « traitement ». Le pic des concentrations sériques apparaît au bout de 1 à 2 heures après administration orale puis celles-ci diminuent progressivement dans les 12 heures qui suivent [18].

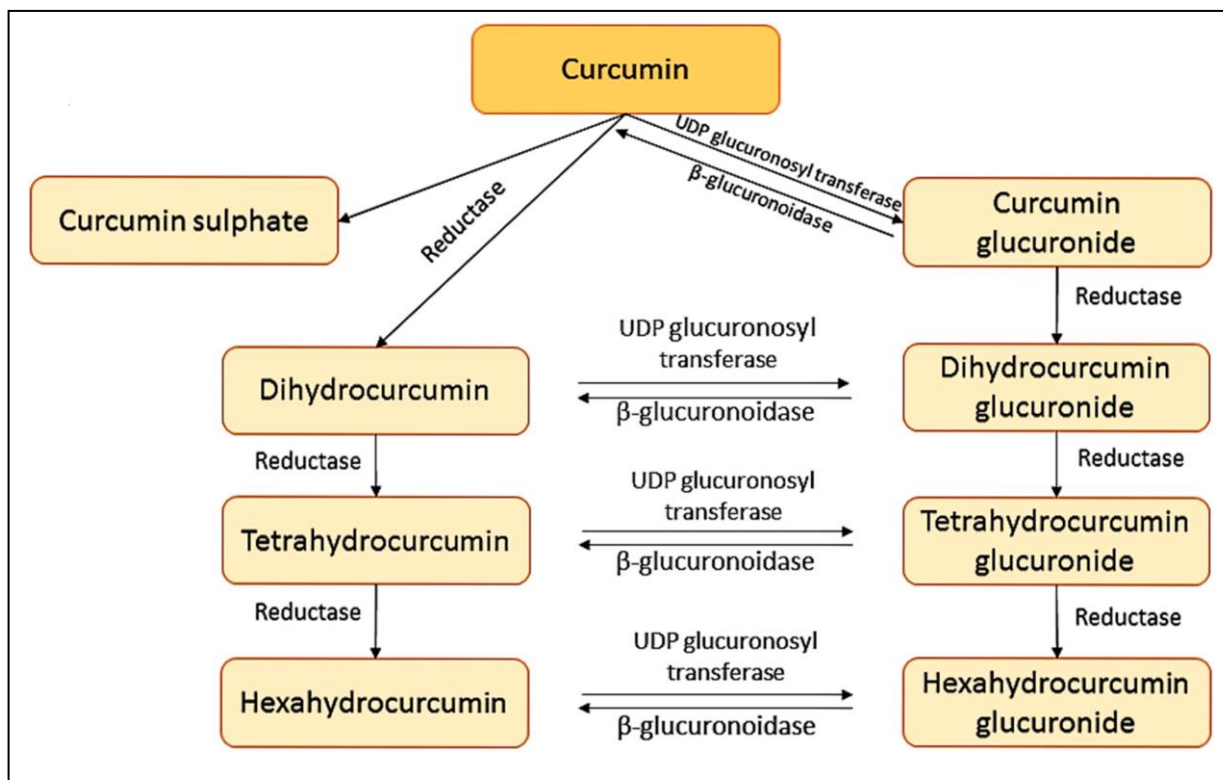


Figure 5: Les principaux métabolites de la curcumine [22].

Les biotransformations de la curcumine sont présentées dans la figure 5. La transformation dans l'intestin et le foie peuvent conduire à générer des glucuronides curcumine et les sulfates de curcumine ou, alternativement, des molécules réduites comme hexahydrocurcumine. La curcumine subit une biotransformation lors de l'absorption intestinale à glucuronides de tétrahydrocurcumine et hexahydrocurcumine. La curcumine dans le foie est d'abord transformée en dihydrocurcumine et tétrahydrocurcumine par les réductases et ils sont ensuite transformés en conjugués comme le monoglucuronide dihydrocurcumine-glucuronide et de la tétrahydrocurcumine-glucuronide par β -glucuronidase [22].

Toxicité

Aucun effet toxique majeur n'a été répertorié avec des doses orales allant jusqu'à 8 g/jour, à part quelques troubles gastro-intestinaux du type diarrhées et nausées, s'amendant spontanément sans interruption du traitement. Enfin quelques rares cas de dermatite allergique de contact ont été répertoriés [18].

Chapitre II

Le cancer

1. Définition:

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération anarchique de cellules au sein d'un tissu normale de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellules initiatrices du cancer, qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases [23, 24,25].

Les cancers forment un groupe de maladies génétiques affectant des fonctions cellulaires fondamentales incluant: la réparation de l'ADN, le cycle cellulaires, l'apoptose, la différenciation et les interactions cellulaires [26].

2. La cellule cancéreuse:

Un cancer provient toujours d'une unique cellule qui est modifiée, et qui ensuite se divise sans contrôle [27] .Les cellules cancéreuses deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont adopter un comportement propre, autonome, indépendant de ces signaux. Elles vont également acquérir d'autres propriétés leur permettant de proliférer et d'envahir les tissus à distance. L'hypothèse est que la progression de la cellule d'un phénotype normal à un phénotype tumoral agressif passe par l'acquisition d'au moins 6 propriétés:

- 1- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération
- 2- Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
- 3- Résistance à l'apoptose
- 4- Prolifération illimitée
- 5- Capacité à induire l'angiogénèse
- 6- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique [28]

3. Différentes types des tumeurs :

Il ya deux sortes de tumeurs:les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément a la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques [29]

3.1. Les tumeurs bénignes:

3.1.1. Définition :

Ne sont pas cancéreuses. Même si elles peuvent prendre la place des cellules normales. Elles ne se répandent pas dans d'autres parties du corps [24].(figure 6)

Tumeur bénigne (localisée)



Figure 6 : tumeur bénigne [29]

3.1.2. Caractères évolutifs :

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques.

3.2. Tumeurs malignes

3.2.1. Définition :

Le cancer est une maladie génétique des cellules somatiques, mieux caractérisée depuis la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur. La cellule cancéreuse est capable d'explorer les fonctions de l'ensemble du génome et de mettre à profit tout avantage prolifératif ou migratoire pour le sélectionner et le transmettre à sa descendance [30].(figure 7)

Les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus voisins

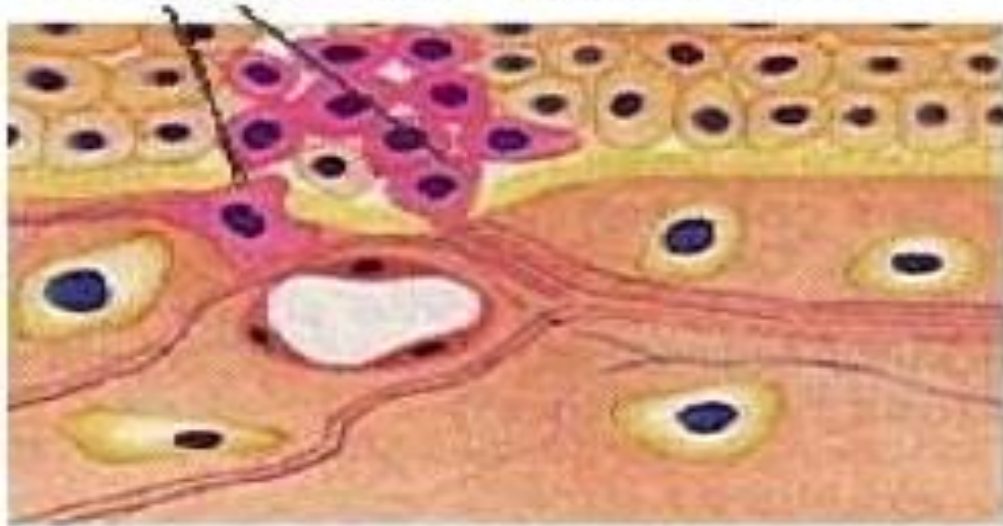


Figure 7: tumeur maligne [29].

3.2.2. Caractères évolutifs :

Les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance (surtout par voie lymphatique et sanguine) avec éclosion et développement de tumeur secondaires dans d'autres viscères (les métastases). Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en dehors des traitements se fait spontanément vers la mort.

3.2.3. Caractères macroscopiques :

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées ; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

Tableau 4 : Les différences entre tumeurs bénignes et malignes [29].

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus au moins semblable au tissu d'origine
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastase

4. La cancérogenèse :

La cancérogenèse est un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et, finalement à un stade précoce de cancer, le développement du cancer se divise en trois grandes étapes : l'initiation, la promotion et la progression [31].(figure 8)

4.1. L'initiation :

Il s'agit de mutation irréversibles provoquées par un cancérogène génotoxique ou initiateur tumoral. Les lésions peuvent concerner des gènes impliqués dans la croissance ou la différenciation cellulaire. Il peut également s'agir d'activation d'oncogènes ou de perte de suppresseur de tumeur dans des cellules souches adultes. Les cellules initiées restent parfois longtemps quiescentes.[32]

4.2. Promotion :

Sous l'action de doses répétées d'un promoteur tumoral, une cellule initiée peut évoluer vers un état néoplasique. Cette étape est longue et réversible, elle se traduit par l'apparition d'hyperplasies puis par des lésions précancéreuses.

Les promoteurs tumoraux sont des agents non génotoxiques mais qui déclenchent une pluralité d'effets cellulaires épigénétiques (stimulation de l'activité mitotique, inhibition de la communication cellulaire modulation de l'expression de gènes etc.) aboutissant à l'expansion clonale des cellules initiées. Ce sont des substances naturelles (esters de phorbol, acide okadaïque, etc.) ou des xénobiotiques (PCB, dioxine, etc.) appartenant à des familles chimiques variées. Leurs effets sont réversibles, dose-dépendants et tissuspécifiques.

En outre certains promoteurs tumoraux comme le phénobarbital ou le DDT administrés à forte dose et à long terme induisent à eux seuls des hépatocarcinomes chez le rat.[33]

4.3. Progression :

La transformation irréversible en cellules cancéreuse requiert des altérations génétiques supplémentaires au cours de la phase de progression grâce à l'instabilité génomique, qui accélère le rythme des mutations ponctuelles ou des remaniements chromosomique jusqu'à ce que la cellule ait accumulé les propriétés des cellules cancéreuses [32]

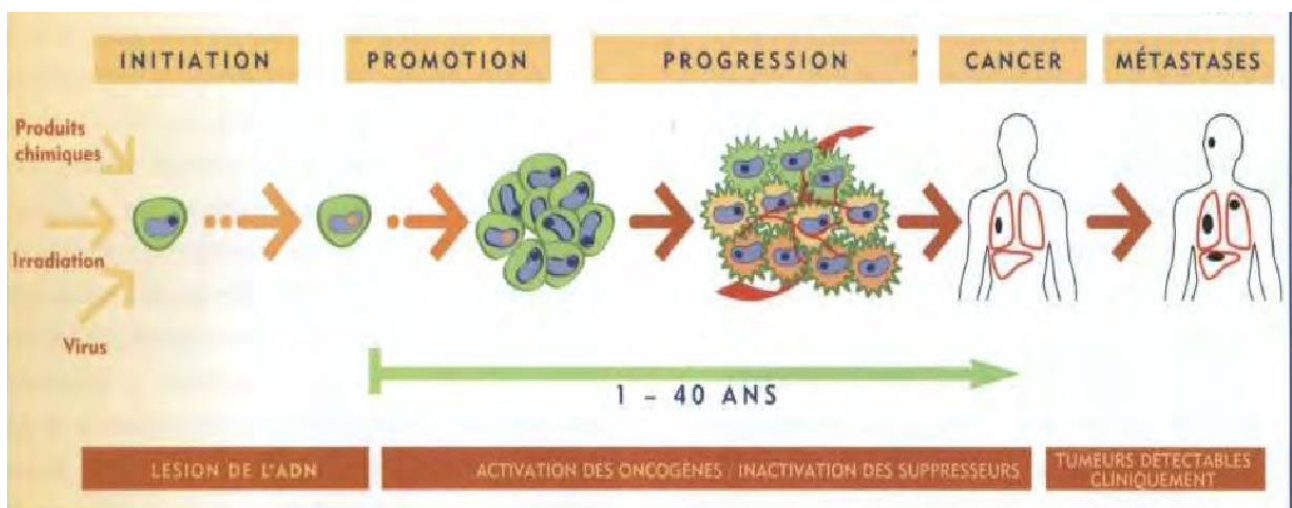


Figure 8 : l'évolution du cancer [34].

5. Les gènes impliqués dans l'oncogénèse

On distingue 2 grands groupes de gènes : les oncogènes, et les gènes suppresseurs de tumeurs.

5.1. Les Oncogènes

Tout gène cellulaire, appelé proto-oncogène (c-onc), susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, un gène transformant, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote. L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale.[35]

Les oncogènes sont répartis en 6 grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent :

- **Les facteurs de croissance**

Sont normalement synthétisés quand les cellules se multiplient. Ils sont également présents dans tous les cancers, qui en fabriquent pour stimuler leur développement. Ainsi, l'oncogène sis correspond à un facteur de croissance normalement sécrété par les plaquettes du sang lors du phénomène de cicatrisation ; cet oncogène est activé dans les tumeurs des os ou du tissu nerveux.[36]

Exemple : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblastgrowth factor)[35]

- **Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance**

Permettent normalement aux facteurs de croissance de se fixer sur les cellules et, par là, d'agir. Lorsque ces derniers subissent certaines mutations, l'activité du récepteur s'en trouve exacerbée, même en l'absence de facteur de croissance. Une telle activation du récepteur erb B₂ (induite par une surexpression de cette protéine) est ainsi observée dans 30 % des cancers du sein.

Exemple : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)- [36]

- **les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP**

Exemple : proto-oncogènes de la famille *ras*

- **les tyrosines protéine-kinases membranaires.**
- **les protéine-kinases cytosoliques.**
- **les protéines à activité nucléaire**

Exemple : proto-oncogène *erbA* codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, les proto-oncogènes *fos*, *jun* et *c-myc* [35]

5.1.1. Mécanismes d'activation des oncogènes

Ils sont multiples :

- **Insertion virale**

Un virus s'insère dans un proto-oncogène ou à proximité et active son expression. Le proto-oncogène passe sous la régulation des LTR (régions régulatrices virales) et se retrouve sur-exprimé.

Une augmentation de l'expression quantitative d'une protéine peut aussi être obtenue en jouant sur l'équilibre de stabilité des ARNm ou des protéines. Soit les temps de demi-vie sont augmentés, soit la dégradation des protéines via le protéasome est bloquée.[37]

Exemple : HBV, HTLV I et II, HPV .[35]

- **Mutation ponctuelle**

Les mutations sont des événements ponctuels qui peuvent changer l'une des bases de l'ADN du gène. Cette modification change l'information génétique et la protéine synthétisée à partir de ce gène est modifiée. Un des proto-oncogènes mutés dans les cancers humains est le gène H-ras. Sous sa forme normale (non mutée), la protéine H-ras stimule la multiplication cellulaire uniquement lorsqu'elle reçoit un signal de prolifération. Sous sa forme mutée, le gène H-ras code une protéine qui stimule la multiplication cellulaire indépendamment de tout signal.[38]

- **Délétion**

Les délétions, qui aboutissent le plus souvent à une perte de fonction, peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

Exemple : l'activation du proto-oncogène *erb B* qui code pour le récepteur à l'EGF peut

résulter de la délétion de la partie extra-membranaire et le domaine kinase intracytoplasmique est alors actif de façon constitutive.

- **Réarrangement structural**

Des altérations chromosomiques (translocations, inversions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire la formation d'un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines non fonctionnelles.

- **Amplification génique**

L'amplification correspond à une augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule, les copies surnuméraires se trouvant alors, soit sous forme intégrée dans un chromosome, soit sous forme de mini chromosomes surnuméraires, les chromosomes double-minute (DM). Cette amplification entraîne généralement une augmentation du niveau de l'expression du gène.

Exemple : Les proto-oncogènes *c-myc* et *N-myc* sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides [35]

5.2. Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leur altération peut contribuer au processus tumorigène.

Ces gènes ont la capacité d'induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée. Une altération des deux allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité .[39]

5.2.1. Mécanisme d'action

Les anti-oncogènes agissent principalement en phase G1/S. Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression de gènes indispensables à la phase S de synthèse de l'ADN. Les protéines de la famille E2F existent soit sous forme libre, soit sous forme inactive complexée à la protéine RB. L'aptitude de la protéine RB à fixer les facteurs de transcription E2F dépend de son état de phosphorylation. En effet, lorsque la protéine RB est non phosphorylée, elle est active et peut fixer les facteurs E2F, il en résulte un blocage de la transition G1/S. Lorsque la protéine RB est phosphorylée, elle devient inactive et est incapable de fixer la protéine E2F qui, libérée, permet la transition G1/S. La

phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexes protéiques jouant le rôle de verrous moléculaires au niveau de la transition entre les différentes phases du cycle. Ces complexes sont composés d'unités régulatrices, les cyclines, et d'unités catalytiques, les kinases dépendantes de cyclines ou CDK (CyclinDependant Kinase). L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.

Les complexes cyclines/CDK sont eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (p16, p15, p18, p19 et p21, p57 et p27), qui agissent en se fixant sur les CDKs, et donc en empêchant la constitution du complexe actif. Le gène p21, inhibiteur universel de CDK, est régulé par la protéine p53 au niveau transcriptionnel. Les gènes RB, p16 et p53 interviennent sur la même voie biologique, qui régule la transition G1/S.

La protéine p53 régule la transcription de nombreux gènes dont certains (*bax*) régulent l'apoptose [35]

5.2.2. Altérations des gènes suppresseurs de cancers

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées. Il peut s'agir de mutations ponctuelles, de délétions, d'insertions, d'anomalies de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant le cycle cellulaire au niveau de la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs p53, p16 et RB, est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers.

Par exemple, l'inactivation constitutionnelle du gène suppresseur RB est à l'origine des formes héréditaires de rétinoblastome et représente également un facteur de risque génétique pour le développement d'ostéosarcomes. Chez l'adulte, les mutations somatiques de RB sont observées dans les cancers du sein ou du poumon à petites cellules. Le mélanome malin familial peut résulter de mutations constitutionnelles de p16 ou de CDK et les mutations somatiques de p16 sont très fréquemment retrouvées dans les tumeurs solides. Les mutations somatiques de p53 représentent l'altération moléculaire la plus fréquemment observée dans les tumeurs solides et les mutations constitutionnelles de ce gène constituent la base moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni, syndrome prédisposant à un très large spectre de tumeurs incluant en particulier des sarcomes des tissus mous, des ostéosarcomes, des tumeurs du système nerveux central, des cancers du sein et des corticosurrénales. Les altérations constitutionnelles de BRCA1 sont à

l'origine des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Les mutations somatiques de bax ont été identifiées dans des tumeurs du colon[35]

5.2.3. Apoptose :

Il s'agit de la mort cellulaire programmée, processus hautement régulé aboutissant à la destruction cellulaire de façon organisée et indépendante de tout phénomène d'inflammation.

Critères morphologiques : condensation de la chromatine à la périphérie, le long de la membrane nucléaire fragmentation du noyau, éclatement de la cellule en de nombreuses vésicules ou corps apoptotiques.

Il y a 3 sous-catégories d'apoptose :

- type I : causé par corticoïdes ou irradiation
- type II : apoptose provoquée par le TNF
- type III : apoptose causée par lymphocytes T cytotoxiques

L'apoptose survient dans de nombreuses situations « physiologiques » telles que : embryogenèse, suppression de facteurs de croissance, régulation hormonale de l'homéostasie, équilibre immunitaire, érythropoïèse, renouvellement cellulaire et sénescence. L'apoptose est un processus physiologique lent appartenant à un programme de « suicide altruiste », contrairement à la mort cellulaire nécrotique.[35]

L'apoptose peut être suivie non seulement sur ces critères morphologiques et physiologiques, mais également sur des critères biochimiques :

- activation de caspases (Cystein ASPartic acid proteASE ou protéase contenant une cystéine et clivant après un aspartate; 14 caspases découvertes à ce jour dans l'espèce humaine), enzymes qui agissent en réseau et s'activent en cascade. La caspase-3, commune à de nombreux sentiers d'apoptose, joue un rôle pivot. Signalons qu'il existe des apoptoses qui n'utilisent pas ces caspases.

- clivage de protéines cibles spécifiques par les caspases, donc après un acide aspartique, comme les lamines qui composent le cytosquelette nucléaire;

- découpage de l'ADN en petits fragments de 180 paires de bases en moyenne. Ces fragments sont obtenus par action d'une DNase agissant prioritairement au

niveau des zones de plus grande accessibilité de l'ADN, à savoir les parties situées entre les nucléosomes. [40]

6. La génétique du cancer :

Les cancers sont des pathologies génétique ,c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification qualitative de nos gènes .comme il s'agit d'altération génétique somatique qui n'est présentes que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas eux – mêmes héréditaires ,seul terrain plus ou moins favorable peuvent l'être.

Les cancers familiaux (10% des cancers humains) sont associées a une altération constitutionnelle d'un gène, cette altération est donc présente dans toutes les cellules de notre organisme, gamètes incluses.Elle peut être transmise a la descendances [41].

L'instabilité génétique, qui permet a la cellule cancéreuse d'explorer avec succès, selon le mode de la sélection darwinienne, les voies les plus diverses qui lui permettront de subsister, de proliférer et d'envahir les tissus voisins, rappelons la liste des mécanismes fondamentaux :

- Perte du contrôle du cycle cellulaire.
- Perte des capacités de mort cellulaire programmée (apoptose).
- Acquisition du phénotype d'immortalité des lignées cellulaires.
- Développement des capacités d'invasion et de métastase [35].

7. Les facteurs de risque :

Il ya deux types :

7.1. Facteurs endogènes :

7.1.1. Les hormones :

Certains déséquilibres endocriniens semblent exercer une stimulation hormonale excessive, favorable à l'apparition de cancer soit de la glande en cause, soit sur la cible. Une sécrétion excessive d'œstrogènes induit la tumeur du sein [42].

7.1.2. Stress oxydant :

Les radicaux libres causes le cancer et d'autres maladies ; ces molécules sont présentent dans certaines cellules et possèdent en périphériques un électron

célibataire(isole et se libérant facilement).Ils seraient très toxiques pour les cellules s'il n'existait des substances chargées de les neutraliser.

Les cause essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans le cas de carence en vitamines (vitamine C, vitamine D, et les β -carotènes) et oligo-éléments(le zinc, et le sélénium), ou inversement de surcharge en facteurs prooxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelles (inflammation, exposition a des xénobiotiques prooxydants.....), soit d'origine génétique.

Il y a mille milliard de molécules d'oxygène qui traversent chaque jour chacun de nos cellules bombardant nos gènes ; ils vont s'accumuler en déchets et s'attaquent aux cellules saines [43]

L'ADN est la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, elle est très sensible a l'attaque par les radicaux de l'oxygène.

Les radicaux libres peuvent attaquer [43]

* La liaison entre la base désoxyribose créant un site abasique.

* Le sucre créant un coupure de chaîne simple brin, l'attaque radicalaires des protéines qui sont très nombreuses a entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histone) ou pour lire (enzyme et facteurs de réplication de transcription), entraînent des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysine-guanine.

Les bases oxydées, les sites abasique, des adduits intra caténaire, des cassures de brins et des pontages d'ADN-protéines sont médités par l'hydroxyle OH et peuvent être générés. La guanine est une base qui compose l'ADN, elle est très sensible a l'oxydation .

L'attaque radicalaire peut être direct et entraîner l'oxydation des bases modifiées :

8-oxo-guanine, 8- nitro- uracile, thymine diol, oxazolone.

Les modifications d'ADN induisent des mutations par transversions GC (guanine/cytosine) vers TA (thymine /adénine) qui sont observées dans les cellules cancéreuses [43]

7.2. Facteurs exogènes :

7.2.1. Les virus :

Un groupe de virus a ARN, les rétrovirus, et beaucoup de type de virus a ADN peuvent être des agents transformants, ils sont qualifiés de virus tumorigènes, ils transforment les

cellules grâce à leur pouvoir d'intégrité leurs informations génétiques dans l'ADN de l'hôte; dans la plus parts des cas, ils induisent une production continue d'une ou de plusieurs protéines appelées: oncoprotéines responsables du maintien de l'état transformé des cellules infectées.

Tous les virus à ADN peuvent être tumorigènes; pour exemple : papovavirus dont les mieux connus sont le virus veine splénique (SV 40) et celui de polyome.

Le génome de papovavirus code quelques protéines essentielles qui induisent l'expression par la cellule-hôte des enzymes disponibles à la réplication d'ADN pour cela, le virus force la cellule à passer de la phase G0 ou G1 à la phase S.

Le génome viral va s'intégrer au génome des cellules elles deviennent définitivement des cellules cancéreuses ; les gènes précoces du papovavirus s'y exprimer continuellement.

La transformation cancéreuse résulte de trois traits particuliers à la stratégie de réplication virale :

- La présence dans le génome des papovavirus de gènes transformant utilisés par virus à la phase précoce de son cycle lytique.
- L'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de cellules nom permissives.
- L'infection de cellules nom permissives n'entraîne pas leur destruction.[44-25]

7.2.2. L'alimentation :

Les comportements nutritionnels constituent en effet l'un des principaux facteurs de risque, en particulier à travers l'excès d'apport calorique et de graisse, la carence en fibres alimentaires (présentes notamment dans les fruits et les légumes). [24]

L'induction des néoplasmes résulterait d'une faible proportion de l'action de xenobiotiques présents dans les aliments un déséquilibre nutritionnel des oligoéléments [45] tels que : le sélénium qui entre dans la composition d'enzyme qui agissent sur la glutathion, une substance qui protège les cellules contre le pouvoir oxydant des radicaux libres, et la vitamine C qui neutralise les radicaux libres et des nitrosamines [46-47-48].

7.2.3. Alcool et tabac :

La consommation d'alcool augmente considérablement le risque de deux types de cancers : 80% des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et 60% de

cancer de foie. Cette consommation augmente l'effet du tabac pour un certain nombre de cancer : cavité buccale, pharynx, œsophage, larynx.

La consommation du tabagisme actif et de l'alcool favorise l'apparition des cancers : otorhinolaryngologie (ORL). Les tabac et constitue de nicotine et de goudrons qui sont les principales substances responsables des cancers. [47-24-25]

Le tabagisme provoque le cancer bronchique, de la vessie, et il double le risque d'avoir un cancer du rein, du pancréas et du col-utérin, et augmente le risque d'avoir un cancer du sein [49-50-25].

7.2.4. Les pesticides :

Les différents organismes internationaux (IARC, 1999 international agency for research on cancer) ont identifié les pesticides comme des carcinogènes.

Les pesticides sont ainsi aujourd'hui à l'origine d'une pollution diffus qui contamine les sols, les eaux (cours d'eau, eaux sous terrains, zones côtières), les plantes, les produits agricoles et, par voie de conséquence, tout la chaîne alimentaire par le phénomène de bioaccumulation.

Depuis 1980, plus de 150 études sur la consommation des pesticides dans le corps humain, en population générale, réalisées dans 61 pays et région du monde, ont trouvé de nombreux pesticides dans les tissus adipeux, dans le cerveau, le sang, le lait maternel, le foie, le placenta, les spermatozoïdes et les cordons ombilicaux. [51-25].

7.2.4 La pollution :

Les carcinogènes de l'air extérieur sont à l'origine d'une augmentation du risque de développer un cancer bronchique parfois d'autre cancer.

La part exacte de chacun des carcinogènes est évidemment impossible à préciser fluctue ne serait ce que par la variabilité géographique et saisonnière de la composition de l'air ambiant.

Certaines publications scientifiques suggèrent l'existence d'un risque accru de cancer de poumon après une exposition de longue durée à la pollution urbaine et plus particulièrement aux particules dites fines (car tirées petites 2.5 microns).émises majoritairement par les moteurs diesel.[47-25].

9. Traitements :

Traiter un cancer consiste à éliminer la tumeur et à supprimer les cellules cancéreuses. Les traitements du cancer ont pour but de :

- guérir le patient
- réduire le risque de récurrence
- augmenter la durée de vie
- améliorer la qualité de vie.

Ces objectifs varient selon le type de cancer et son stade d'évolution. Il existe différents types de traitements qui peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux :[52].

9.1. Chirurgie :

La chirurgie est une opération qui consiste à enlever une tumeur en tout ou en partie. En effet, selon le type de cancer et l'endroit où la tumeur est située [53]. Cette exérèse large destinée à ne laisser localement aucune cellule cancéreuse est la condition essentielle de la guérison [54].

9.2. Radiothérapie :

« La radiothérapie est l'utilisation de rayonnements ionisants dans le traitement de certaines maladies, avant tout, les cancers. »

Elle est souvent associée à la chirurgie et /ou la chimiothérapie lors de traitements de cancers locorégionaux. Elle utilise les rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant la prolifération de celles-ci.

Elle agit sur la tumeur elle-même et aussi sur les ganglions satellites. Cependant, elle présente certains inconvénients. En effet, pour accéder au niveau de la tumeur, les rayons doivent traverser les tissus sains. [55]

9.3. Traitements médicaux :

9.3.1.Chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses (par injection dans un site implantable, le plus souvent ou dans une veine). La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie. [52]

9.3.2.Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est possible quand la tumeur est sensible aux hormones ; dont les cellules tumorales possèdent en surface les récepteurs à une hormone donnée ; cela concerne surtout le cancer du sein, de prostate et de l'utérus [54].

9.3.3.Immunothérapie :

Traitement d'un cancer par stimulation du système immunitaire. Actuellement, on connaît trois grands types de traitement immunothérapie anticancéreuse : l'administration de cytokines, l'immunothérapie cellulaire et le recours aux anticorps monoclonaux [56].

La radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont souvent utilisées en complément de la chirurgie pour améliorer les chances de guérison. On les qualifie alors de traitements adjuvants. Ils peuvent aussi être utilisés seuls.

Le traitement du cancer est adapté en fonction de chaque situation : chaque cancer est particulier et nécessite une prise en charge appropriée [52].

chapiter III

Curcumine et cancer

La curcumine a fait l'objet de nombreux travaux de pharmacologie préclinique chez l'animal et sur culture cellulaire qui ont démontré ses propriétés anticancéreuses. La curcumine semble agir contre le processus cancéreux depuis les étapes précoces jusqu'à la formation des métastases [3, 57, 58](Figure 9)

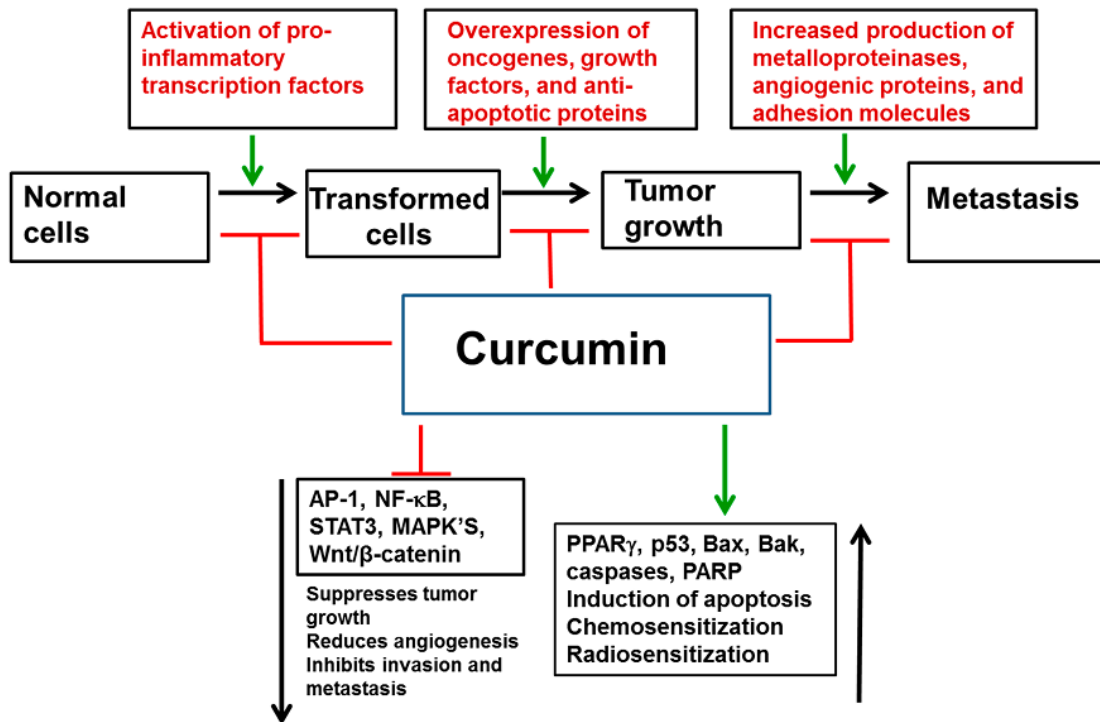


Figure 9: La curcumine inhibe plusieurs étapes de la progression tumorale [59]

1. Mécanisme d'action anti-cancéreux de la curcumine

Les effets anti-tumoraux de la curcumine sont attribués en partie à la suppression de la prolifération cellulaire, la réduction de la masse tumorale et l'induction de l'apoptose dans de multiples modèles de cancer *in vitro* et *in vivo*. La curcumine inhibe plusieurs niveaux de la transcription pour restreindre la prolifération cellulaire.

1.1. Inhibition de la prolifération :

Un des effets les plus notables de la curcumine est son pouvoir cytotoxique et sa capacité à induire l'apoptose dans différentes lignées cellulaires cancéreuses, ce qui en fait un agent anticancéreux potentiellement intéressant. Au niveau cellulaire, la curcumine inhibe la prolifération et arrête le cycle des cellules issues de différentes tumeurs dont celles du côlon,

du sein, du rein, de la prostate, de mélanomes, d'origine lymphoïde, myéloïde, ou épithélial. Ses effets sur le cycle cellulaire et l'apoptose peuvent être expliqués par plusieurs mécanismes [18] :

- Une cible de la Curcumine très étudiée est la protéine Bcl-2. Elle est localisée au niveau des pores de la mitochondrie et empêche l'ouverture de ces structures. Lors du déclenchement de l'apoptose, l'interaction entre le pore mitochondriale et Bcl-2 est rompue ce qui permet la libération du contenu mitochondrial.[60, 61]

- Une autre approche réside dans le blocage des signaux entre les récepteurs membranaires et les cibles nucléaires en inhibant soit la fixation du ligand au récepteur, soit l'activité de ce récepteur au niveau du domaine intracellulaire. Les récepteurs HER-1 et 2 ont par exemple été étudiés pour ces deux types d'inhibition, car leur surexpression, mise en évidence dans de nombreux types tumoraux, est associée à un accroissement de la prolifération et à une augmentation du potentiel métastatique[62, 59, 63].

La Curcumine inhibe le cycle cellulaire, le cycle cellulaire est un ensemble de processus biologiques dont la coordination est assurée par l'expression d'un grand nombre de protéines dont l'altération est fréquemment observée dans les cas de cancer, d'où l'intérêt thérapeutique qui leur est porté. Plusieurs cibles ont déjà été étudiées comme les cdk (cyclindependent kinases) qui régulent, après liaison avec les cyclines, le changement de phase et dont les inhibiteurs ont montré un potentiel anticancéreux [16]. La curcumine peut inhiber l'association de la cycline D1 avec CDK4/CDK6 ou la phosphorylation de p RB dans des cellules cancéreuses et les arrête en phase G0/G1. Elle inhibe la prolifération des cellules néoplasiques en diminuant l'activité de la CDK1 kinase et en arrêtant les cellules au point de contrôle G2/M[15]. (figure 10)

-

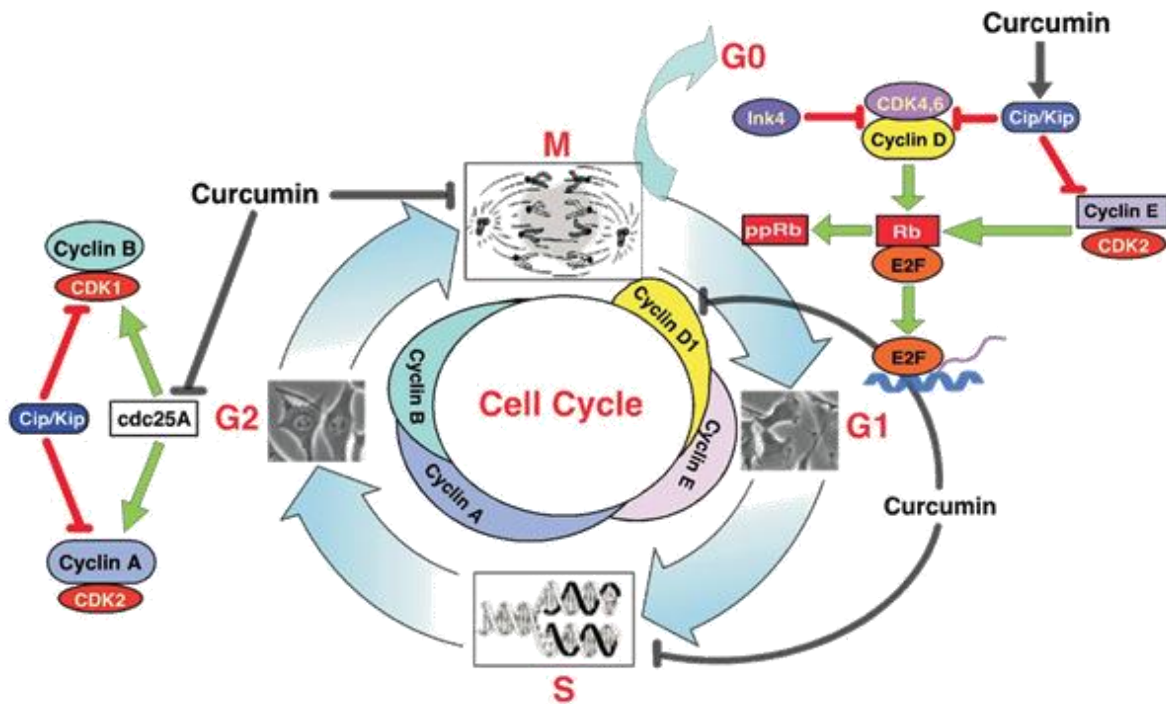


Figure 10 : Le cycle cellulaire et son contrôle [15]

Le cycle cellulaire est divisé en quatre phases distinctes (G1, S, G2 et M). La progression d'une cellule dans le cycle cellulaire est favorisée par CDK, qui sont positivement et négativement régulés par les cyclines et les CKI respectivement. Comme on le voit, la cycline D interagissent avec la CDK4 et CDK6 pour entraîner la progression d'une cellule à la phase G1. Des complexes cyclines D / CDK4, 6 phosphorylent le pRb, qui libère E2F de transcription des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. L'association de la cycline E avec CDK2 active la transition G1-S et dirige l'entrée en phase S. Le groupe de protéines kinase inhibitrices de CKI, p21Cip1 / WAF-1, p27Kip1 et p57Kip2, réguler négativement la complexe cycline D / CDK4, 6 et cycline E / CDK2. La progression de la phase S est dirigée par la cycline A / complexe CDK2 et le complexe de cycline A avec Cdk1 est important en G2. CDK1 / cycline B est nécessaire pour l'entrée en mitose. La Curcumine modulante CKIS, CDK-cycline et les complexes Rb-E2F en arrêtant les cellules en phase G1 et modifie la formation du complexe CDK / cycline B pour bloquer la transition G2 / M. [15]

- La curcumine inhibe le protéasome (L'inhibition du protéasome induit la mort de cellules tumorales) :Le protéasome, ou ubiquitine protéasome, est un complexe enzymatique multicatalytique, présent dans toutes les cellules eucaryotes, dont le rôle principal est la dégradation de protéines qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire (telles que P53, P21 et P27). Ainsi, un grand nombre de protéines intracellulaires peuvent être des substrats pour le protéasome, en particulier celles impliquées dans l'apoptose, l'angiogenèse, la transcription de facteurs de croissance, la production de récepteurs de facteurs de

croissance et de molécules de signalisation. Au total, un défaut de régulation de ces protéines-clés peut stimuler la prolifération cellulaire, la croissance tumorale, l'angiogenèse et favoriser la survenue de métastases. Ainsi, l'inhibition du protéasome a requis depuis ces dernières années une très grande attention comme cible potentielle de nouvelles thérapies ciblées.[64] L'activité accrue du protéasome dans les cellules tumorales semble en particulier participer à la résistance à l'apoptose qui est une caractéristique commune à la plupart des tumeurs malignes. L'inhibition spécifique du protéasome bloque la progression des cellules tumorales dans le cycle cellulaire et diminue ainsi la prolifération cellulaire. De plus, en régulant négativement l'expression d'inhibiteurs d'apoptose, il contribue à accélérer la mort des cellules tumorales. [65, 66]

- La curcumine inhibe les télomérases (figure. 12): Les télomères sont les extrémités des chromosomes, ils jouent le rôle de protecteur du code génétique. Mais à chaque division cellulaire, ils rétrécissent un peu, jusqu'à atteindre une taille critique, qui bloque toute nouvelle division des cellules (elles entrent alors en « sénescence »), ou qui provoque le suicide programmé de la cellule (apoptose). Dans certaines cellules, un complexe protéinique appelé la télomérase, a pour rôle de maintenir, ou de rétablir la taille des télomères. La télomérase n'est pas présente dans la quasi-totalité de nos cellules : seules nos cellules souches, ainsi que certaines cellules du système immunitaire (les lymphocytes T en particulier) sont concernées. Par contre, la télomérase est sur-exprimée dans 80 – 90 % des cellules cancéreuses, et permet leur immortalisation : elles peuvent alors se diviser à l'infini, sans que leur « horloge biologique » ne marque la fin de leur activité. L'inhibition de l'activité de ces télomérases permet d'obtenir la mort des cellules après seulement quelques cycles de division. [70, 71, 69, 70]

-La curcumine régule le gene suppresseur de tumeur p53 qui a un rôle central dans la régulation du cycle cellulaire, C'est un gardien du génome, car lorsqu'apparaît un dommage sur l'ADN, le p53 entraîne l'arrêt du cycle cellulaire. De plus, le p53 a un rôle dans l'apoptose car il est capable d'activer des protéines pro-apoptotiques.

Dans les cellules normales, l'activation de Myc et Ras, des signaux oncogéniques, engage le réseau suppresseur de tumeur à plusieurs points, par exemple par le circuit ARF-p53 (figure 11). Dans les cellules normales, ARF est actif et détecte toute activité oncogénique. Il dégrade alors MDM2, ce qui permet de libérer p53, qui induit alors la mort cellulaire par apoptose. Le p53 induit également le p21 qui stoppe alors le cycle cellulaire. Lorsque ARF et p53 sont

déficients, Il n'y a plus de contrôle et les cellules cancéreuses prolifèrent. De plus, les dommages sur l'AND activent le p53 afin d'avoir une réponse anti-proliférative.[15]

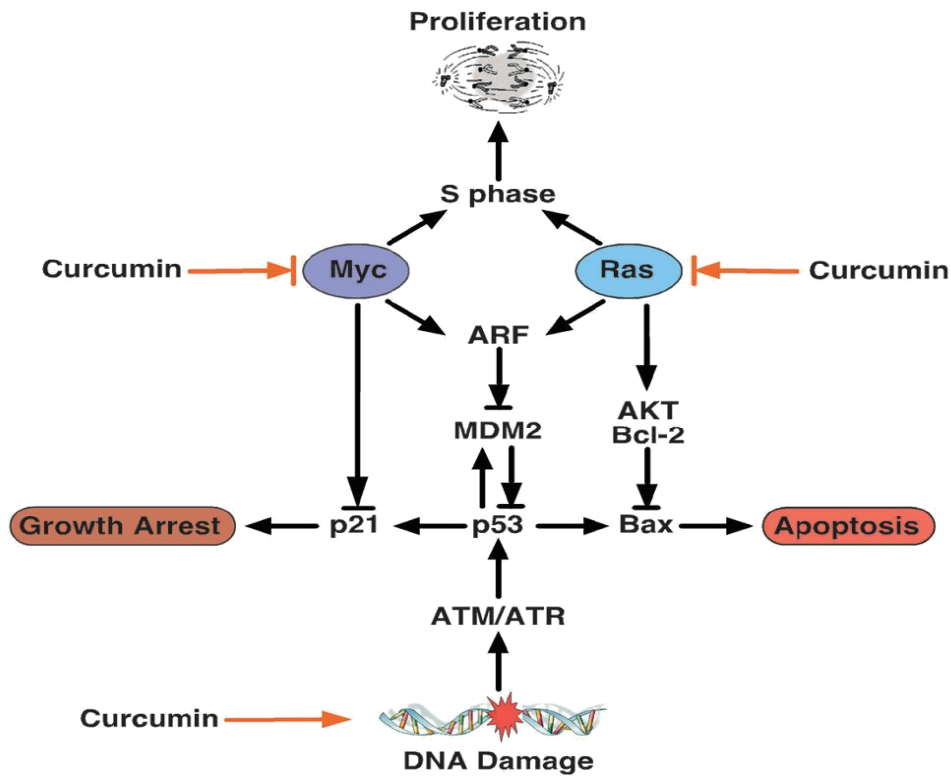


Figure 11: La curcumine régule p53 [15]

La curcumine peut induire la mort des cellules cancéreuses par la voie p53, cette protéine étant un régulateur clé du cycle cellulaire puisqu'elle peut activer les inhibiteurs du cycle cellulaire comme Cip1, et, s'il arrive un dommage sur l'AND durant la prolifération et si ce dommage est irréparable, elle induit l'apoptose en induisant l'expression de protéines pro-apoptotiques comme BAX. [15]

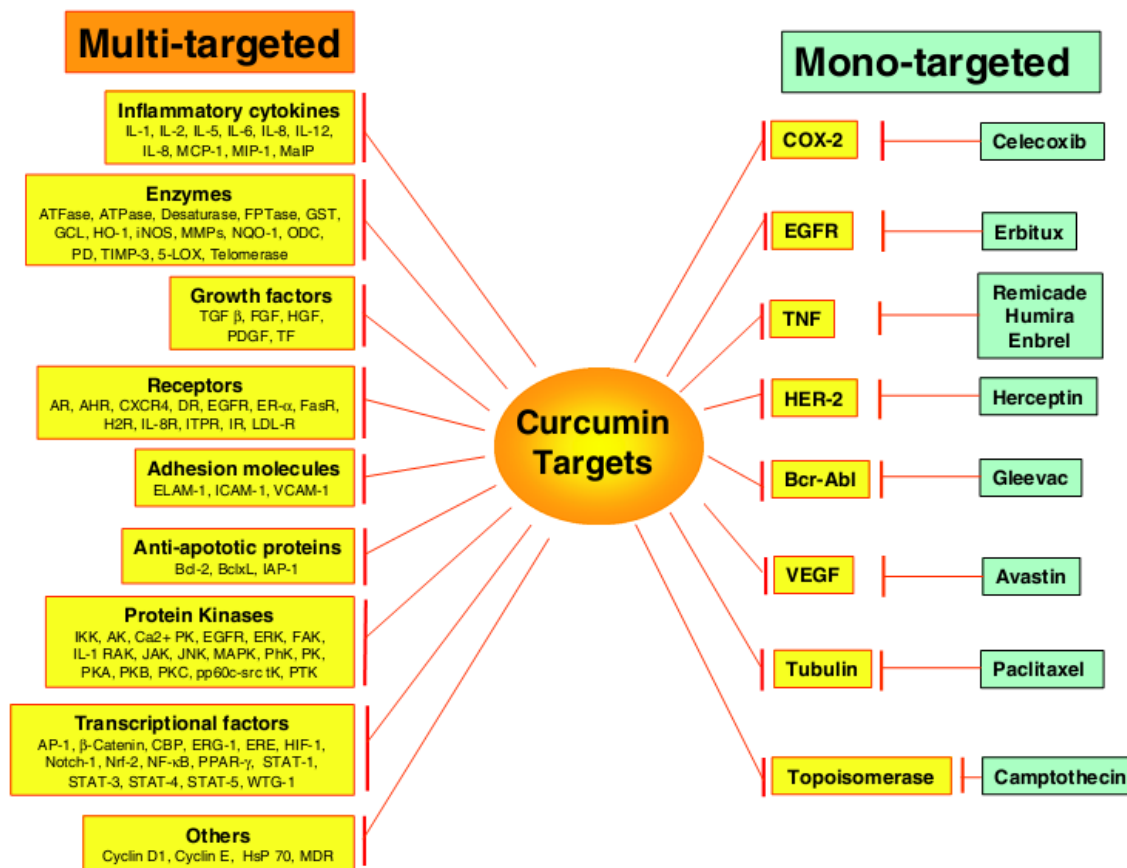


Figure 12 :Les cibles moléculaires de la curcumine[16].

Accumuler des preuves suggère que la curcumine a un large éventail de cibles moléculaires, en soutenant le concept qu'il agit sur de nombreuses cascades biochimiques et moléculaires. Ce polyphénol modulante différentes cibles soit par interaction directe ou par une modulation de l'expression des gènes. Curcumine se lie physiquement au moins de 33 protéines différentes, dont la COX-2, la protéine kinase C (PKC), la 5-lipoxygénase (5-LOX) et la tubuline. Diverses cibles moléculaires modulées par cet agent comprennent des facteurs de transcription, des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des cytokines, des enzymes et des gènes régulant la prolifération cellulaire et l'apoptose.

- Une des voies les plus explorées, et qui contrôle de très nombreux processus cellulaires (prolifération cellulaire, apoptose, réponse inflammatoire ou auto-immune), est celle de NF κ B, facteur nucléaire qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans ces phénomènes (figure. 13). la curcumine inhibe la voie NF κ B en inhibant l'activité du complexe IKKs (IkB kinases) responsable de la phosphorylation de IkB. IkB n'étant plus phosphorylé, il reste associé à NF κ B, empêchant ainsi la translocation de ce dernier dans le noyau [18].

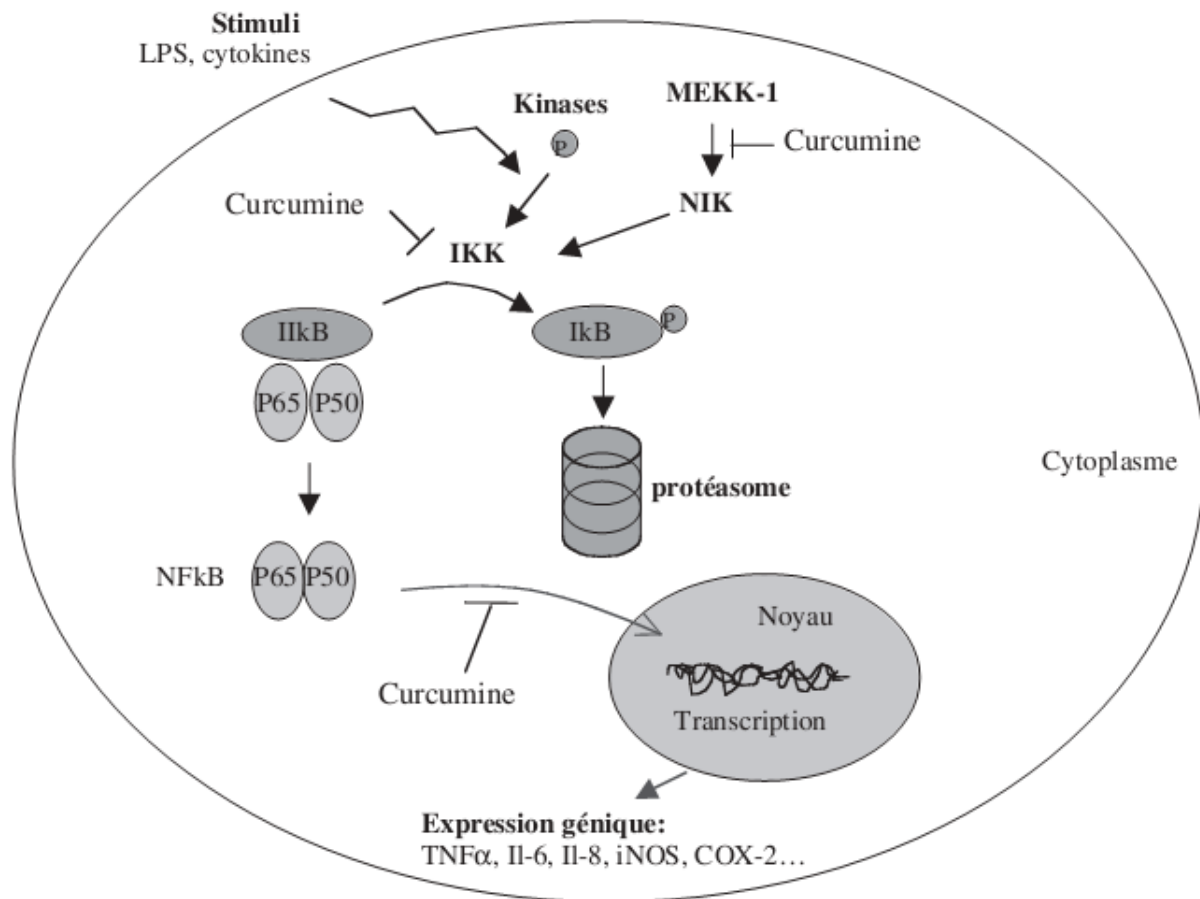


Figure 13. Description simplifiée de l'action de NF-κB et de l'effet de la curcumine [18]

La translocation de NF-κB dans le noyau puis sa liaison à l'ADN sur ses séquences cibles, induisent l'activation de la transcription de nombreux gènes dont le TNF α , l'IL-6, l'IL-8, l'iNOS et la COX-2. Cette translocation implique la libération des 2 sous-unités [p65 et p50] de NF-κB de la liaison avec IκB qui inhibe l'activation de NF-κB. Après une stimulation [LPS, cytokines], IκB est phosphorylé par IKK [IκB kinase], elle-même activée par d'autres kinases, induisant la libération de la liaison entre IκB et NF-κB et la dégradation d'IκB. La curcumine bloque aussi bien la liaison de NF-κB à l'ADN, que l'activation d'IKK ou la phosphorylation d'IκB, conduisant globalement à un fort effet inhibiteur des voies contrôlées par NF-κB. IκB : NF-κB inhibiteur, IKK : IκB kinase, NIK : NF-κB inducing kinase, MEKK : Mitogen-activated protein kinase kinase 1, LPS : lipopolysaccharide, TNF α : Tumor necrosis factor α , IL : interleukine, iNOS : inducible nitric oxide synthase, COX-2 : cyclooxygenase de type 2. → activation inhibition [18].

- La curcumine peut induire l'apoptose des façons suivantes : En bloquant la voie NF-κB, En supprimant l'inhibiteur de l'apoptose IAP-1, En inhibant la PKC, l'EGFR tyrosine kinase, l'IκB kinase, En inhibant les oncogènes, MAPKs et iNOS (figure 12, 14)[16,71].

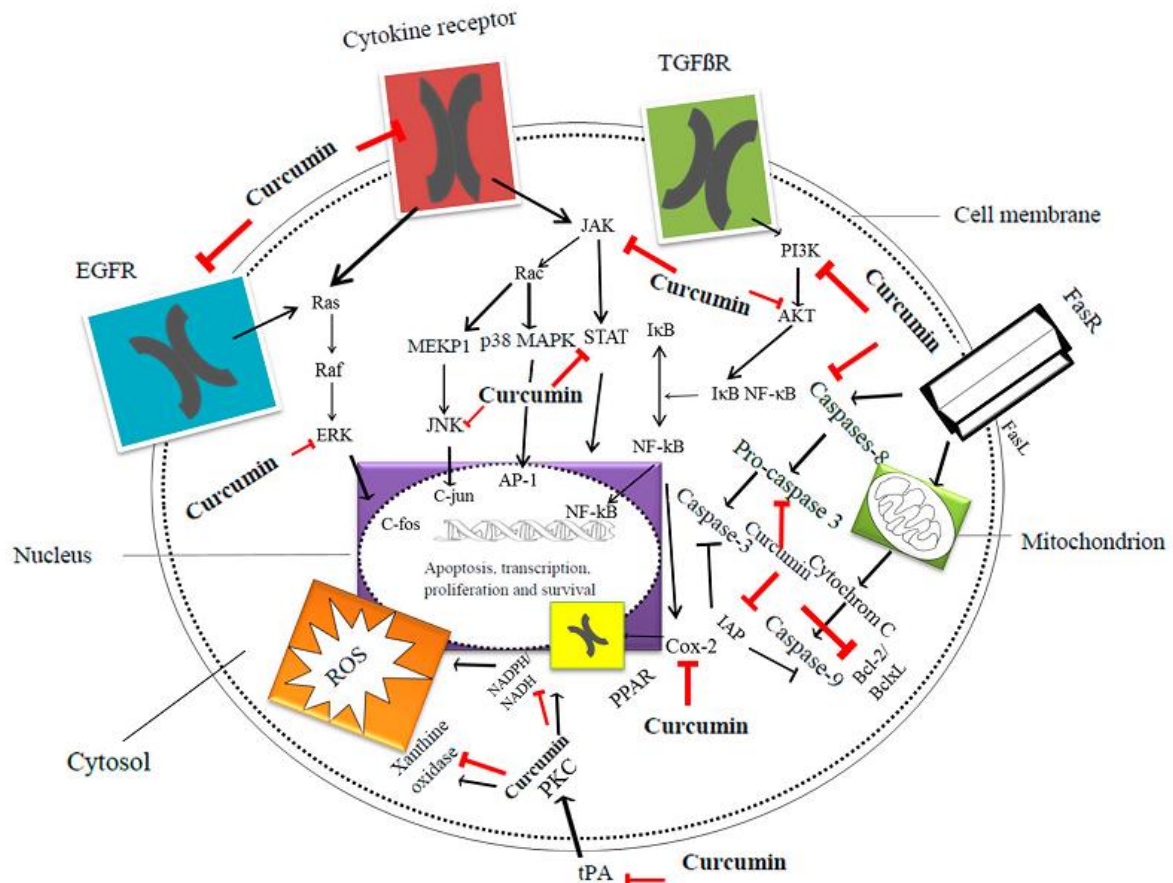


Figure14 . Les major voies apoptotique et inflammatoires régulé par la curcumine [71]

1.2. Inhibition de l'angiogénèse

l'angiogénèse tumorale est un phénomène indispensable au développement de la tumeur qui génère la création d'un réseau vasculaire permettant de nourrir cette dernière en nutriments et en oxygène lorsque la diffusion passive ne suffit plus. L'angiogénèse est régulée par un équilibre entre les facteurs anti-angiogéniques tels que l'angiostatine, l'endostatine et la thrombospondine, et les facteurs pro-angiogéniques (VEGF, FGF, PDGF, TNF α) ces dernier étant nettement surexprimés au niveau des cellules tumorales. L'inhibition de ce mécanisme réduirait considérablement les apports nécessaires à la tumeur et donc ses chances de résister.

La Curcumine inhibe l'angiogénèse par plusieurs mécanismes

- La Curcumine se lie au VEGF et empêche ainsi sa fixation au récepteur et inhibe l'activité tyrosine-kinase des récepteurs au VEGF.[72]
- La Curcumine inhibe l'expression du VEGF[73]

- La Curcumine et ses dérivés possèdent une activité notamment contre le TNF α , FGF et le facteur EGF.

- inhibe les métalloprotéases matricielles ou MMP qui sont surexprimées au niveau des cellules épithéliales prolifératives et qui jouent un rôle prépondérant dans la migration des cellules lors de la néovascularisation .[74, 75, 76]

1.3.Inhibition des métastases

Le développement de métastases dues à la migration de cellules issues d'une tumeur primaire est la conséquence d'un processus biologique complexe dans lequel chaque étape peut constituer une cible thérapeutique.

- La plasmine est une enzyme protéolytique issue de l'activation du plasminogène par l'uPA ou le tPA . Elle est responsable de la digestion enzymatique de la fibrine et des protéines de la matrice extracellulaire après liaison au récepteur uPAR. L'uPA étant surexprimé au niveau des tumeurs, la Curcumine inhibe la sérine protéase ciblant le système uPA/uPAR [77].

- La curcumine régule les protéines impliquées dans l'adhésion cellule à cellule comme la β -caténine, la cadhérine E et l'APC. En plus, la curcumine réduit l'expression des molécules de surface membranaire comme l'ICAM-1, la VCAM-1 et la sélectine E qui jouent un rôle important dans l'adhésion cellulaire et le développement des métastases. [16]

1.4.Potentialisation des anticancéreux :

La curcumine potentialise l'effet du cisplatine et de la doxorubicine sur le cancer du foie en diminution de l'expression des protéines anti-apoptose. Il potentialise aussi l'action de la vincristine et du méphalan sur des cellules de myélome multiple et du paclitaxel, de la doxorubicine et du 5-FU sur des cellules du cancer de la prostate. [3]

1.5.Réversion des résistances

Quand les patients suivent un traitement chimiothérapeutique de longue durée, quelques cellules cancéreuses développent un phénotype de multirésistance (MDR = multidrugresistance). Les cellules MDR sont caractérisées par la surexpression du gène codant pour la P-glycoprotéine. La P-glycoprotéine est une protéine de surface qui produit qui expulse les agents chimiothérapeutiques des cellules (elle protège la cellule cancéreuse de la

chimiothérapie). Plusieurs études ont identifié plusieurs inhibiteurs puissants du gène MDRA chez les cellules cancéreuses. La curcumine rend à nouveau sensible les cellules cancéreuses du poumon résistantes au paclitaxel ou à la doxorubicine. Elle réduirait l'expression de gènes MDR et bloque les pompes à efflux rejetant le médicament à l'extérieur des cellules cancéreuses résistantes.[3, 78]

1.6.Potentialisation de la radiothérapie

Elle a été observée sur les cellules du cancer de la prostate et les cellules du cancer cervical.[3, 79, 80, 81]

CONCLUSION

Conclusion

Grâce à ses propriétés anti-oxydantes, le curcuma permet de lutter contre les radicaux libres responsables du "stress oxydatif". A plus long terme, la curcumine participe à prévenir l'apparition de certains cancers. Des études épidémiologiques montrent en effet, que certains types de cancers sont plus rares (côlon, sein, prostate, poumon) dans les pays asiatiques, par exemple en Inde, où le curcuma est très consommé. En laboratoire, plusieurs études ont montré qu'en stimulant l'autodestruction des cellules cancéreuses (apoptose), le curcuma inhibe la progression tumorale dans l'organisme. Ces conclusions ont pu être observées pour différents types de cellules cancéreuses (poumon, ovaire, côlon).

Références bibliographiques :

- [1]. Niedzwiecki A, Rath M, Netke S, Ivanov V, Roomi y M.W, T. Kalinovsky. Substances nutritives thérapeutiques dans le traitement du cancer : Compte-rendu et perspectives scientifiques. Dr. Rath Health Education Services B.V. B.P. 656, 6400 AR Heerlen, Pays-Bas. P 8.
- [2] Sikha A, Harini A, Hegde Prakash L. Pharmacological activities of wild turmeric (*Curcuma aromatica* Salisb): a review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2015; 3(5): 01- 04
- [3] Huet M, Fleurentin J. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements? *Hegel* 2013; 3 (4): 268-281.
- [4]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Curcuma>
- [5]. Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K & George MC. (1985). Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett*, 29 (2):197-202.
- [6]. Anto RJ, George J, Babu KV, Rajasekharan KN, Kuttan R. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids. *Mutat Res*. 1996 13; 370(2):127-31.
- [7]. Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*. 1995 Jul 20;94(1):79-83.
- [8]. Menon LG, Kuttan R, Kuttan G. Anti-metastatic activity of curcumin and catechin *Cancer Lett*. 1999 Jul 1;141(1-2):159-65.
- [9]Li L, Braith FS, Kurzrock R. Liposome- encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer*. 2005; 104: 1322– 1331.
- [10] Le Bail D. Curcuma Une épice à l'avenir doré. *Nutri-thérapie*.82- 84
- [11] Lecerf J.-M. Effets métaboliques du Curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie* (2012) 10:100–104
- [12] Loap S. Curcuma (partie I). *Phytothérapie* (2008) 6: 22–28.
- [13]. Pierre S . Le Curcuma, un agent naturel de lutte contre le vieillissement cutané. *Synthèse Bibliographique en Biologie et Biotechnologie–Master Biologie-Gestion*. Université de Rennes 2014. P6

- [14] Mullaicharam AR, Maheswaran A. Pharmacological effects of curcumin. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2012; 2(2) :92-99.
- [15] Gaurisankar S, Tanya D. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Div*. 2008; 3: 14.
- [16] Ajaikumar B. Kunnumakkara, Preetha Anand, Bharat B. Aggarwal. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Letters* (2008) 269: 199–225
- [17] Lacoste S. (2004). *Les plantes qui guérissent*. Éditions Repères-santé.
- [18] Bernard M, Couderc R, Cynober L. Les aliments traditionnels: Remèdes de bonne femme Ou pharmacopée du xxie siècle l'exemple de la curcumine. 2005; *Cah. Nutr. Diét*. 40 (6): 325-333.
- [19] Edeas M. La curcumine. *Phytothérapie*. 2006, 4(Issue 5) : 230–233
- [20] Badmaev V. Chapter 6; Curcuminoids from *Curcuma longa* in *Disease Prevention and Treatment In Botanical Medicine: From Bench to Bedside* Edited by R. Cooper and F. Kronenberg© Mary Ann Liebert, Inc. p109-138.
- [21] Hostettmann K. Les plantes anti-âge: des plantes pour rester jeune plus longtemps. *Rev Med Suisse* 2015; 11: 251-2
- [22] Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C and Ramirez-Tortosa MC. Curcumin and Health. *Molecules* **2016**, 21(3), 264
- [23] L, Calmels.B, AlSakere.L ,M ,Mir.J ,P ,Ruaud.A ,Leroy-Willig(2010) :In vivo MRI follow-up of murine tumor treated by electrochemotherapy with bleomycine), Annual meeting of ISMRM-ESMRMB ,STOCKHOLM
- [24] -J Marcotte R Ouimet(2008)(Le cancer),Rue Maisonneuve
LonueuilQuebec
- [25]-R,Breuss(2011) : Les médecines alternatives dans la lutte contre le cancer),Omnium
- [26]-W,klug ;M,Cummings ;CH,Spencer(2006) :(génétique),Pearsonéducation France, ISBN :2-7440-7152-8,p(450,450)
- [27]F,Horn ;G,Lindenmeier ;CH,Grillosl ;I,Moc ;S,Berghold ;N,Schneider ;B,Munster(2005) :(Biochimiehumaine) .EditionFlammarion, ISBN :2-257-117646,p(256,257,265,267,268,310,311)P (1,8,10,12,24,31)

- [28] -Dr Nathalie BOULLE-Mécanismes moléculaires de l'oncogenèse-Module MI B - 2009-2010-p 3
- [29]-(Monsieur J. F , LAVERGNE A ,EMILE J F .GENERALITES SUR LES TUMEURS.2005) .
- [30]- (Zandi, R ,Larsen,A .B Anderson ,P,Stackhausen,M.T.andPoulsen,H.S.2007.Mechanimes for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor .CELL SIGNAL19,2013,23).
- [31]-K, IRANI ;Y,XIA ;J,L,zweier (1997) : (mitogenicsignalingmediated by oxidantd in ras transformedfibroblasts) in J,Pincemai l ; R, Limet ; J.O,Dzfraigne : (stress oxydant et transmission cellulaire implication dans le developpement du cancer),service de Chirurgie Cardiovasculaire,2001
- [32]-D,Boujard ; B, Anselme ;Ch ,CullinC,Raguenes – Nicol(2012) : (Biologie cellulaire et Moléculaire) ,Dunod, Paris,EAN978-2-10-056425,,P(315,472,473,447,454,456,457).
- [33] Jérôme Cachot- P53 et cancer- Rapport Creocan 1995 p 14-15
- [34]- Béliveau D et Gingras R. Les aliments contre le cancer: la prévention et le traitement du cancer par l'alimentation.2005, édition de Trécarré. P 37 (k)
Johanne M., Renee O., 2002- Le cancer. ISBN : 2-922908-10-0, ed 2 : 7 -10 - 11-24.
- [35]- Baillet – Cancérologie- Université Pierre et Marie Curie - Service de radiothérapie - -2002-2003-p 41-45
- [36]http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/oncog%C3%A8ne_cellulaire/14938
- [37] Fraygefond Charlotte-UE Biopathologie moléculaire, Les oncogènes et gènes supresseurs en cancérologie, Pr Marie-Dom Galibert-2012
- [38] J. Zhu *et al.*, «Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies : implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia », revue PNAS, vol. 94, 1997, p. 3978-3983
- [39] Yvon Bertel Venezia- La Cahpp sur la cancerologie-onco news-2013-p-7
- [40] *Françoise Ibarondo et Gilles Camus*- Cancers et gènes supresseurs de tumeur- 2008
- [41]-Geoffrey, M,(1979). La cellule-chapithre 15,pp 617-623

- [42]-A,Dormat ;J,Bournf(1990) : (Larousse de la médecine),P(135,141).
- [43]-A,Favier(2003) le stress oxydant),interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique, L'actualitechimique,P(108-115).
- [44]-Lodish ;Baltimore ;Berr ;Zipurky(2000) : (Biologie moléculaire de la cellule), Edition de boeck, P(1247,1287).
- [45]-M,Nicol ;M,Metches ;N ,Savuore ;J,P,Nicolas(1995) : (Dossiers scientifiques numéro 05), L'institut Français pour la nutrition.
- [46] T,J, Key ;A,Schatzkin ;W,C,Willett ;N,E,Allen ;Diet(2004) : (Nutrition and the prévention of cancer),PubleHealth Nutr, P (187,200).
- [47] L ,Adama(2013) : progression des cancers en Afrique : caractéristiques, altérité, nouvelles approches de sante publique).Cairn.info,p(121,140).
- [48]-E,Riboli ;F,Decloiture ;C,Collet-Ribbing(1996) : (Alimentation et cancer :évaluation des données scientifiques).Paris : Cnerma Tec & Doc Lavoisier.InA,Martin : (Alimentation et cancer), Bulletin de cancer, Volume 92, Numéro 7,645-6, John LibbeyEurotext.(2007).
- [49]-K,C,Johnson ;J ;Hu ;Y ;Mao(1994) : (passive and active smoking and breast cancer risk),Canada . In the Canadian cancer registers epidemiology research group :(Cancer cause control),(2000).
- [50]-B, Housset ;G, Huchon(2004) : (Air pollution et cancer).
- [51]-Faculté de médecine d'Oran(2007) : (Le cancer chez les jeunes adultes au Canada) , Toronto in M, Hamdi Cherif ; Z, Zaidi ; A, Mahnane ; D, Abdellouche ;S, Hamdi ;A, Djema ;S, Laouamri ; H, Moussaoui ;M,Rekab ;D,Cherka ; A, Bendib ;K,Bouzid : (Cancer des adolescents et jeunes adultes : particularitésépidémiologiques),Congres de société méditerranée francophone cancérologie , Paris, P (149,152) (2012).
- [52]-L'Institut National du Cancer- Comprendre la chimiotherapie-2008, p : 9-10.
- [53]- Johanne M., Renee O., 2002- Le cancer. ISBN : 2-922908-10-0, ed 2 : 7 - 10 -11-24.
- [54]- Anne D. Agnes G., Susanne L., Alexia S., 2009-les traitements médicamenteux des cancer : chimiothérapie, thérapie antihormonale, immunothérapie.ed4 :14.Anne M., 2003- Risques spécifiques et prévention lies

a l'exposition aux solvants (108d). Revue corpus médical– faculté de médecine de Grenoble : p1.

[55]- Amat Alexandre Fernandez Sophie Parraud Fanny-Connaissance et compréhension du traitement de radiothérapie par des patientes atteintes d'un cancer du sein-Promotion 2009/2012-p 11

[56]- Yves M, Jeane-P W, Véra L ; 2006- Larousse médicale. Edition originale

[57]. Yigang Feng, Ning Wang, Fan Cheung, Meifen Zhu, Hongyun Li and Yibin Feng, Molecular and Cellular Mechanism Studies on Anticancer Effects of Chinese Medicine, Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies, 2011, p. 5-7

[58]. Kuttan G, Kumar KB, Guruvayoorappan C, Kuttan R. Antitumor, anti-invasion, and antimetastatic effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:173-84.

[59]. Shanmugam M K, Rane G, Kanchi, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed M. E, Sulaiman M M, Alharbi A, Tan B K. H. Kumar AP and Sethi G. The Multifaceted Role of Curcumin in Cancer Prevention and Treatment *Review. Molecules* 2015, 20, 2728-2769

[60] Syng-Ai C, Kumari AL, Khar A. Effect of curcumin on normal and tumor cells: Role of glutathione and bcl-2. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(9) : 1101-8.

[61] Zahran F, Mady E, Yasein O, Keshta A T. Curcumin / BSA: New Approach for Hepatocellular Carcinoma Treatment *Biological and Chemical Research*, 2014, 1 -15

[62] Zhou H, Beevers CS, Huang S. Targets of curcumin. *Current drug targets.* 2011;12(3):332-347.

[63] Hung-Wen Lai, Su-Yu Chien, Shou-Jen Kuo, et al., "The Potential Utility of Curcumin in the Treatment of HER-2-Overexpressed Breast Cancer: An In Vitro and In Vivo Comparison Study with Herceptin," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 486568, 12 pages, 2012.

[64] Spano J, Bay J O. L'inhibition du protéasome : un nouvel espoir dans le domaine des thérapies ciblées en hématologie. *Bulletin du Cancer* ; 92(5) : 421-422. 2005

[65] Hasima N, Aggarwal BB¹. Targeting proteasomal pathways by dietary curcumin for cancer prevention and treatment. *Curr Med Chem.* 2014;21(14):1583-94.

[66]. Milacic V, Banerjee S, Landis-Piowar KR, Sarkar FH, Majumdar AP, Dou QP. Curcumin inhibits the proteasome activity in human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2008 Sep 15;68(18):7283-92

- [67] Kundu P, Mohanty C, Sahoo SK. L'activité antigliome du curcumin en nanoparticules et sa biodisponibilité augmentée, une thérapie efficace sur le glioblastome. *Acta Biomater.* 2012; 8(7):2670-87
- [68] Cui SX, Qu XJ, Xie YY, Zhou L, Nakata M, Makuuchi, Tang W. Curcumininhibitstelomeraseactivity in human cancer celllines. *Int J Mol Med.* 2006 Aug;18(2):227-31.
- [69] P Mohammad, Z Nosratollah, R Mohammad, A Abbas, R Javad The inhibitoryeffect of *Curcuma longa*extract on telomeraseactivity in A549 lung cancer cell line.*African Journal of Biotechnology.* 2010 ; 9(6) :912-919
- [70] M. Ruden, N. Puri. Novelanticancertherapeuticstargetingtelomerase. *Cancer TreatmentReviews* 2013, 39(5), 444-456
- [71] Terlikowska K M, Witkowska A M, Zujko M E, Dobrzycka B and Terlikowski S J. Potential application of curcumin and its analogues in the treatment strategy of patients with primary epithelial ovarian cancer.*Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15: 21703-21722
- [72] Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti A, Batra SK. Targeting the EGFR signalingpathway in cancer therapy. *Expert Opinion on TherapeuticTargets.* 2012;16(1):15-31. doi:10.1517/14728222.2011.648617.
- [73]Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, Niimi H, Patumraj S. Effects of curcumin on tumorangiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellularcarcinomacell-implantednudemice. *Clin HemorheolMicrocirc.* 2006;34:109–115
- [74]Zhou H, Beevers CS, Huang S. Targets of curcumin. *Currentdrugtargets.* 2011;12(3):332-347.
- [75] Kunnumakkara AB, Diagaradjane P, Anand P, Harikumar KB, Deorukhkar A, Gelovani J, Guha S, Krishnan S, Aggarwal BB. Curcuminsensitizeshuman colorectal cancer to capecitabine by modulation of cyclin D1, COX-2, MMP-9, VEGF and CXCR4 expression in an orthotopic mouse model. *Int J Cancer.* 2009 Nov 1;125(9):2187-97.
- [76]Mitra A, Chakrabarti J, Banerji A, Chatterjee A, Das BR. Curcumin, a potentialinhibitor of MMP-2 in humanlaryngealsquamouscarcinomacells HEP2. *J Environ PatholToxicwolOncol* 2006; 25:679–90.

- [77]Bhandarkar and Arbiser J L. S S. Curcumin as an inhibitor of angiogenesis . (2007). *In*Bharat B. Aggarwal,Young-JoonSurh,S. Shishodia .The MolecularTargets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease.Springer Science & Business Media. p 188
- [78] Anuchapreeda S, Thanarattanakorn P, Sittipreechacharn S, Tima S, Chanarat P, Limtrakul P.Inhibitoryeffect of curcumin on MDR1 gene expression in patient leukemiccells.ArchPharmRes. 2006 ;29(10):866-73.
- [79]Chendil D, Ranga RS, Meigooni D, Sathishkumar S, Ahmed MMCurcuminconfersradiosensitizingeffect in prostate cancer cell line PC-3. Oncogene. 2004 26;23(8):1599-607.
- [80]Javvadi P, Segan AT, Tuttle SW, Koumenis C. The chemopreventive agent curcuminis a potentradiosensitizer of human cervical tumorcells via increasedreactiveoxygenspecies production and overactivation of the mitogen-activatedprotein kinase pathway. Pharmacol. 2008 May;73(5):1491-501
- [81]Khafif A, Hurst R, Kyker K, Fliss DM, Gil Z, Medina JE. Curcumin: a new radio-sensitizer of squamouscellcarcinomacells. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Feb;132(2):317-21

Résumé :

Aujourd'hui, le cancer est la majeure cause de décès dans le monde selon des l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

C'est la raison pour laquelle plusieurs études sont focalisées sur la recherche des anti- cancéreux naturels pour traiter cette maladie.

Dans ce sens, notre travail se propose d'étudier les nombreuses propriétés médicinales du curcuma et son intérêt capital en traitement du cancer. Très riche en principes actifs, cette plante possède une puissante capacité anti oxydant médiée par des curcuminoïdes et plus particulièrement la curcumine.

Cette dernière possède un effet antioxydant et anticancéreux qui permet de réduire le développement des plusieurs types de cancers notamment remarquées pour les cancers du colon, du système digestif et d'autres cancers (en cours d'études). Combiné à la radiothérapie et à la chimiothérapie, le curcuma favoriserait une mort cellulaire plus importante, et réduirait la formation de métastases ainsi que la toxicité des traitements.

Mots clés : cancer, curcuma, anticancéreux, antioxydant, curcumine, curcuminoïde

Abstract :

Today, cancer is the leading cause of death worldwide according to the World Health Organization (WHO).

That is why several studies have focused on the research of anti- cancer natural to treat this disease.

In this sense, our work is to study the many medicinal properties of turmeric and its capital interest in cancer treatment. Very rich in active ingredients, this plant has a powerful anti oxidant capacity mediated by curcuminoids and especially curcumin .

The latter has an antioxidant and anti-cancer that reduces the development of several types of cancer especially noted for cancers of the colon, digestive system and other cancers (under study). Combination with radiotherapy and chemotherapy, turmeric promote greater cell death, and would reduce the formation of metastases and the treatment toxicity.

Key words : cancer, turmeric , anticancer, , antioxidant, curcumin, curcuminoïde

ملخص:

يعتبر حاليا السرطان هو السبب الرئيسي للوفاة في العالم وذلك وفقا لمنظمة الصحة العالمية (WHO) ، هذا أدى إلى تركيز العديد من الدراسات في أبحاثها على إيجاد مضاد طبيعي للسرطان لعلاج هذا المرض .

في هذا الصدد ، فإن عملنا يهتم بدراسة العديد من الخصائص الطبية للكركم وفوائده الأساسية في علاج السرطان.

إن الكركم غني جدا بالمكونات النشطة ، يتميز بخاصية مضادة للأكسدة بواسطة الكركمونيديت و خصوصا الكركمين .

هذا الأخير يملك خاصية مضادة للأكسدة ومضادة للسرطان يقلل من تطوير عدة أنواع من السرطان وخاصة بالنسبة لسرطان القولون والجهاز الهضمي وغيرها من أنواع السرطان (قيد الدراسة).

بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي، الكركم يساعد على موت الخلايا السرطانية، و يحد من انتشارها كما يقلل من سمية العلاج.

الكلمات المفتاحية: سرطان ، الكركم ، مضاد للسرطان ، مضادات الأكسدة ، الكركمين ، الكركمونيديت.