



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

## Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action

Présenté par :

KHITER SALSABIL

BEKHOUCHE NECHOUA

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. MOKRANI El-Hassen (MCB-UFM Constantine1).

Rapporteur : Dr. BOUKHALFA Hayet (MCB-UFM Constantine1).

Examinatrice : Dr. DAHMANI Ines Dahbia (MCB-UFM Constantine1).

Année universitaire : 2020 – 2021

## *Remerciements*



*Avant toute chose, J'exprime d'abord mes profonds remerciements à Allah qui m'a donné la santé, le courage et la patience pour finir ce travail.*

*En premier lieu, je tiens à remercier mon encadreur Dr Boukhalfa Hayet., pour avoir me diriger dans ce travail avec bienveillance et patience.*

*A Dr Mokrani E. d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de président de Jury.*

*A Dr Dahmani I.D. d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.*

*Mes sentiments de reconnaissances et mes remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail,*



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à :*

***A MON CHER PAPA : TOUFIK***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance, elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance, Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable, Je suis arrivé à ce jour, Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je te promets que je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir, Que Dieu te protège de tous mal.*

***A MA SOURCE DE TENDRESSE ET DE COURAGE MAMA : SOLTANA***

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour-là, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

***A MA MOITIÈ : AYA***

*Tu as été toujours à mes côtés dans les moments difficile. J'ai tellement de chance que tu sois ma sœur.*

***A MES CHERS FRERES : AMAR, YAHIA et mon petit TAIM***

***A MA CHERIE : ROUMEISSA***

*Merci d'être à mes côtés et de m'avoir insufflé un esprit d'espoir et d'optimisme.*

***A la mémoire de ma Grand-Mère ZAHIA paix à son âme.***

*A l'amour de ma vie et mon futur mari BORHEN*

*Merci d'être dans ma vie, Que dieu te protège pour moi.*

*A mes cousines je suis tellement d'avoir de meilleures cousines comme vous à mes côtés : ISRAA, GHADA et ABIR.*

*A mes copines : RAHMA, MAROUA et TAKOUA.*

*A mes belles : LINA MALAK, NAWRES et NECHOUA.*

*Merci à tous et toutes*

*Salsabil*



## *Dédicace*

*A dieu le tout puissant, maître du temps et des circonstances, plein d'amour de tendresse et de bonté.*

*Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas.*

*A mon père KHALED qui a été mon ombre durant toutes les années de mes études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger, aucun mot ne peut exprimer mon respect et mon amour.*

*A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère RACHIDA qui m'apporte son appui durant toutes mes années des études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité. Je prie dieu pour qu'il vous accorde santé et une longue vie. Merci Mama sans toi je ne serai pas arrivé jusque-là.*

*A mon très chères frère SEIF et ma belle-sœur RAYANE, je vous souhaite une vie pleine de joie, bonheur et de réussite, merci pour votre encouragement.*

*A ma petite sœur IBTIHAL que dieu vous protège.*

*A mon binôme SALSABIL qui a partagé le travaille avec moi.*

*A mes chères amies YOUSRA, DJIHAD, LINA, RAYANE.*

*Nechoua*



# Liste d'abréviation

**ABC** : ATP-binding cassette.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AMP** : Adénosine monophosphate.

**AMPK** : Adénosine monophosphate kinase.

**ARN** : Acide réoxyribonuléique.

**ATP** : Adénosine triphosphate.

**COX-2** : Cyclo-oxygénase-2.

**CPT** : Camptothecine.

**CYP450** : Cytochrome P450.

**DYRK2** : Dual-Specificity Tyrosine Regulated Kinase-2.

**EBV** : Virus Epstein-Barr.

**EGCG** : Epigallocatechine-3-gallate.

**ER** : Récepteurs des œstrogènes.

**ERE** : Œstrogène responsive élément.

**Erk** : Extracellular signal-regulated kinase.

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.

**HCT116** : Human Colon Tumor 116.

**HE** : Huiles essentielles.

**HHV** : Herpèsvirus humain.

**HL-60** : Lignée cellulaire de leucémie humaine.

**HPV** : Virus du papillome humain.

**HT1080** : Lignée cellulaire de fibrosarcome.

**IKB** : Inhibiteur de NF-kb.

**IKK** : IKB Kinase.

**IL** : Interleukines.

**LNCaP** : Lymph node carcinoma of the prostate.

**MCF** : Michigan Cancer Foundation.

**MDR** : Multi Drug Resistance.

**NBD** : Nucléotides Binding Domain.

**NF-kB** : Facteur nucléaire kappa B.

**NLS** : Signal de localisation nucléaire.

**PAI** : Protéines inhibitrices de l'apoptose.

**PCK** : Protéines kinase.

**PE** : Phyto-œstrogènes.

**PGE** : Prostaglandine.

**PgP** : Glycoprotéine P.

**PPAR** : Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes.

**PTOX** : Podophyllotoxine.

**Rep** : Répresseurs.

**SDG** : Diglucoside.

**SHBG** : Hormone-binding globuline.

**TNF** : Facteur de nécrose tumoral.

**Top** : Topo isomerase.

**TPT** : Topotécan.

**TRPV1** : Transient Receptor Potential Vanilloïde1.

**UV** : Ultraviolet.

**VEGF** : Facteur de croissance vasculaire endothéliale.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

## Liste des figures

<b>Figure (01) :</b> Schéma du néoplasme.....	03
<b>Figure (02) :</b> Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse .....	06
<b>Figure (03) :</b> Structures des lignanes de plantes et de leurs dérivés métabolisés par les bactéries de la flore intestinale ou obtenus par hémi synthèse .....	13
<b>Figure (04) :</b> Sources de lignanes phyto-œstrogènes .....	13
<b>Figure (05) :</b> Mécanismes d'action des lignanes phyto-œstrogènes.....	15
<b>Figure (06) :</b> la source des lignanes cytotoxiques.....	16
<b>Figure (07) :</b> Mécanismes d'action de la podophyllotoxine et de son dérivé semi-synthétique, l'étoposide .....	18
<b>Figure (08) :</b> Structure chimique des chémotypes contenus dans les huiles Essentielles.....	20
<b>Figure (09) :</b> Les mécanismes d'action antitumorale des HE.....	21
<b>Figure (10) :</b> Structure de base des flavonoïdes.....	23
<b>Figure (11) :</b> Blocage ou suppression de la carcinogenèse à différents niveaux par les flavonoïdes .....	24
<b>Figure (12) :</b> Comparaison du mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes Sur les Tubulines .....	27
<b>Figure (13) :</b> A-Catharanthusroseus. B-structure chimique des analogues de vinca-alcaloïdes.....	27
<b>Figure (14) :</b> A-Taxus brevifolia. B-structures chimiques des taxanes.....	28
<b>Figure (15) :</b> la plante Mangrove Ochrosia.....	30
<b>Figure (16) :</b> A-Structure chimique de capsaïcine.B-Capsicum annumL.var. Annum.....	32
<b>Figure (17) :</b> A -Curcuma longa. B-structure chimique de la curcumine.....	34
<b>Figure (18) :</b> Camellia sinensis .....	37
<b>Figure (19) :</b> Mécanisme d'action de NF-κB .....	39

<b>Figure (20) : Mécanisme anticancéreux des nanoparticules.....</b>	<b>41</b>
<b>Figure (21) : Mécanisme de diagnostic du cancer à l'aide de nanoparticules phytosynthétisées pour les biocapteurs et les applications de bio-imagerie.....</b>	<b>42</b>

# Liste des tableaux

**Tableau (01) :** Les plantes sources des composants majeurs des huiles essentielles.....19

**Tableau (02) :** Structure chimique de la Camptothecine et ses dérivés anticancéreux.....29

**Tableau (03) :** La structure chimique de l'ellipticine et ses dérivés .....31

# Sommaire

Liste d'abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

## Chapitre I : Le cancer

1	Cancer :.....	3
1.1	Définition du cancer :.....	3
1.2	Classification des cancers :.....	3
1.2.1	Tumeurs solides ; .....	3
1.2.2	Leucémies :.....	4
1.2.3	Hémato sarcomes : .....	4
2	Cancérogène : .....	4
2.1	Oncogènes :.....	4
2.2	Anti-oncogènes : .....	4
2.3	Etapas de cancérogènes :.....	5
2.3.1	Initiation :.....	5
2.3.2	Promotion : .....	5
2.3.3	Progression :.....	5
2.3.4	Dissémination métastatique :.....	5
3	Facteurs favorisant le développement du cancer :.....	6
3.1	Facteurs endogènes :.....	6
3.2	Facteurs exogènes : .....	7
4	Diagnostic du cancer : .....	8
5	Traitement du cancer :.....	8
5.1	Chirurgie :.....	8

5.2	Radiothérapie : .....	8
5.3	Chimiothérapie : .....	9
5.4	Immunothérapie : .....	9
5.5	Hormonothérapie ; .....	9
6	Réduction des risques de cancer : .....	9
6.1	Prévention de cancer : .....	9
6.2	Dépistage : .....	10

## **Chapitre II : Les molécules anticancéreuses phytosynthétiques**

1	Lignanes : .....	12
1.1	Lignanes du lin : des phyto-œstrogènes : .....	13
1.1.1	Rôle des phyto-œstrogènes des lignanes : .....	14
1.1.2	Mécanisme d'action des lignanes phyto-œstrogènes : .....	14
1.2	Lignanes cytotoxiques : la podophyllotoxine et ses dérivés : .....	15
1.2.1	Propriétés anticancéreuses des lignanes cytotoxiques : .....	16
1.2.2	Mécanisme d'action du lignanes cytotoxiques : .....	17
2	Huiles essentielles : .....	18
2.1	Propriétés anti tumorales des huiles essentielles : .....	20
2.2	Mécanisme d'action anticancéreuse des huiles essentielles : .....	20
3	Flavonoïdes : .....	23
3.1	Propriétés anti cancéreuses des flavonoïdes : .....	24
3.2	Mécanisme d'action anticancéreuse des flavonoïdes : .....	24
4	Alcaloïdes : .....	25
4.1	Propriétés anticancéreuses des alcaloïdes : .....	26
4.2	Mécanismes d'action anticancéreuse des alcaloïdes : .....	26
4.2.1	Action sur le cycle cellulaire : .....	26
4.2.2	Action sur les topo-isomérase : .....	28
4.2.2.1	Inhibiteurs de topo-isomérase I : .....	28

4.2.2.2	Inhibiteurs de topo-isomérase II : .....	30
5	Capsaïcinoïdes : .....	31
5.1	Propriétés anticancéreuses des capsaïcinoïdes ;.....	32
5.2	Mécanisme d'action anticancéreuse des capsaïcinoïdes : .....	32
6	Curcumine : .....	33
6.1	Propriétés anticancéreuses de la curcumine :.....	33
6.2	Mécanisme d'actions anticancéreuses de la curcumine : .....	34
6.2.1	Inhibiteur spécifique :.....	34
6.2.2	Bloquer la dégradation des protéines : .....	35
6.3	Effet de la curcumine dans la prévention contre le cancer : .....	35
7	Thé vert :.....	36
7.1	Propriétés du thé vert :.....	36
7.2	Mécanisme d'action : .....	37
7.2.1	Effet du thé vert sur la cancérogénèse :.....	37
7.2.2	Effet de l'EGCG sur les voies de l'inflammation (NF-KB et COX-2) :.....	37
7.2.3	Effet de l'EGCG sur l'apoptose et les cycles cellulaires :.....	38
7.2.4	Effet de l'EGCG sur les MAP-Kinases : .....	38
8	Nanoparticules : .....	39
8.1	Nanoparticules métalliques :.....	39
8.2	Nanocomposites : .....	39
8.3	Mécanisme d'action des nanoparticules :.....	39
Conclusion .....		43

Résumé

Abstract

ملخص

Références Bibliographiques



# **Introduction**



Un cancer est le résultat d'une dérégulation des systèmes qui contrôle la croissance des cellules. Cela entraîne la prolifération anarchique et incessante de plusieurs cellules ; alors que, dans les tissus sains, cette prolifération est contrôlée et utile puisqu'elle sert à réparer les pertes cellulaires accidentelles dues à des plaies, à des agressions ou au vieillissement. Ce processus aboutit à la formation, au niveau des tissus, d'une masse de cellules anormales appelée "tumeur" (**Beghoul, 2008**).

Les tumeurs qui sont petites, bien localisées et bénignes, peuvent être retirées par la chirurgie. Celles qui sont volumineuses et mal limitées, sont des tumeurs malignes infiltrant les tissus voisins et peuvent récidiver, en général, après ablation. Ce sont alors des "cancers". Les cellules malignes ont également la capacité d'essaimer à distance dans l'organisme en s'échappant de la tumeur primitive et en infiltrant la circulation sanguine ou lymphatique. Elles forment alors de nouvelles tumeurs, dans d'autres organes, appelées "métastases", qui mettent en danger la vie des patients (**Beghoul, 2008**).

Le cancer représente un problème majeur de santé publique, c'est pourquoi de nombreuses recherches sont entreprises pour combattre cette maladie et un arsenal thérapeutique important a été développé afin de traiter les cancers (**Guilbaud et al., 2001**). Les médicaments anticancéreux sont des substances naturelles ou chimiques susceptibles de tuer (médicaments cytotoxiques) ou d'arrêter sélectivement la croissance (médicaments cytostatiques) des cellules cancéreuses actives. Les substances anticancéreuses naturelles ont des différentes sources telles que les sources végétales ou microbiennes.

Le groupe de substances anticancéreuses phytosynthétiques est un groupe très important, ce groupe lutte contre le cancer en raison de leur propriété biologique et de leur diversité structurale. Ces substances inhibent et perturbent la prolifération cellulaire. Ceci aboutit à la mort de la cellule cancéreuse (**Beghoul, 2008**).

L'objectif de ce travail est de contribuer à la compréhension de l'effet anticancéreux des substances naturelles phytosynthétiques, en apportant des explications sur leurs modes d'action. Pour cela, notre étude bibliographique est organisée en 2 chapitres. Dans le premier chapitre nous présentons un aperçu général sur le cancer, ainsi que les facteurs favorisant son apparition et les différents traitements le plus souvent associés et réalisés de manière successives. Dans le deuxième chapitre, nous passons en revue, les différentes substances

anticancéreuses phytosynthétiques avec leurs propriétés, les plantes qui les produisent et le mécanisme d'action de chaque molécule sur les cellules cancéreuses.



# **Chapitre I : Le cancer**



# 1 Cancer :

## 1.1 Définition du cancer :

Le cancer peut être défini comme un ou plusieurs clones des cellules dont la multiplication au sein d'un organe ou tissu ne se fait pas selon les lois du développement tissulaire normal (Banlard, 1987).

Le développement anarchique des cellules conduit à la formation d'un nouveau tissu néoplasme (figure 1) qui n'a pas une architecture normale. Lorsque ce néoplasme est localisé et ne possède pas les caractéristiques d'invasivité ou de métastase, on dit qu'il est bénin ; dans le cas contraire on dit qu'il est malin (Lechat, 2006).

Cette maladie est « sauvage » car elle détruit le tissu qu'elle envahit. Les métastases à leur tour, détruisent les tissus lointains. Le cancer altère les fonctions des organes et finit par tuer (Yaker, 1985).

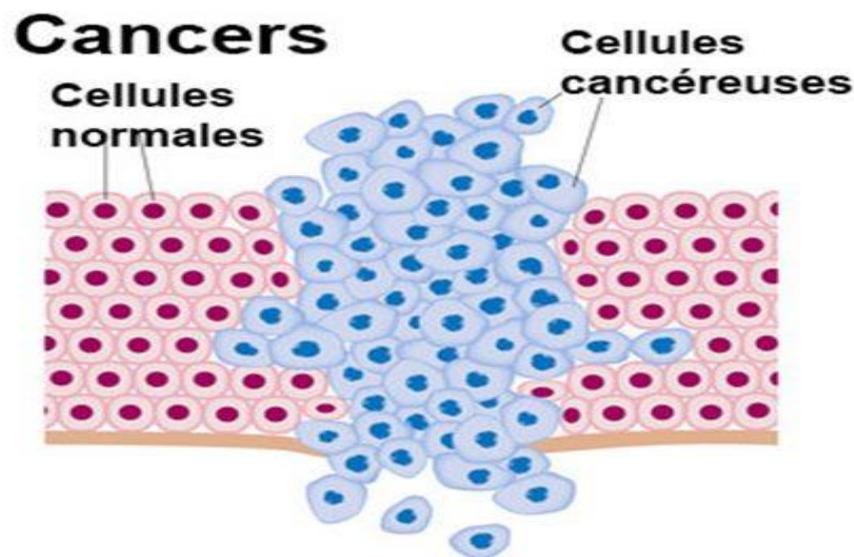


Figure 1 : Schéma du néoplasme (www.docteurcllic.com)

## 1.2 Classification des cancers :

Trois types de cancer sont distingués : les tumeurs, la leucémie et les hémato sarcomes.

### 1.2.1 Tumeurs solides ;

Elles touchent les organes comme : les poumons, le foie, le sein, la thyroïde, la prostate.... sont des tumeurs malignes. La maladie bien que locale peut se généraliser par passage dans le sang ou dans les vaisseaux lymphatiques (Qioenijm et al., 1971).

### **1.2.2 Leucémies :**

Elles se traduisent par un envahissement uniforme des cellules cancéreuses du sang et de tous les organes hématopoïétiques. Ces leucémies peuvent secondairement évoluer en tumeurs malignes. Les ganglions lymphatiques, dans leur rôle de filtre de certaines particules comme les cellules cancéreuses, peuvent donner naissance à des cancers à partir de leurs propres cellules (**Qioenijm et al., 1971**).

### **1.2.3 Hémato sarcomes :**

Tumeur maligne développée aux dépens des cellules lymphoïdes ou réticulaires, bien localisée et circonscrite à son début, mais évoluant plus ou moins rapidement vers la dissémination (**Qioenijm et al., 1971**).

## **2 Cancérogénèse :**

Toutes les tumeurs sont des résultats d'une transformation maligne d'un clone dérivant de la même cellule. L'anomalie responsable de la transformation cancéreuse, transmissible par division cellulaire, consiste en une altération majeure de l'information génétique. Tout cancer est ainsi initialement, une mutation au niveau de l'ADN. Actuellement deux types de modifications génétiques sont susceptibles de transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. Il s'agit de l'activation de certains gènes appelés oncogènes ou l'inactivation de certains gènes appelés anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeurs). Les oncogènes et les anti-oncogènes dans leur état sauvage (non mute) sont des gènes normaux qui codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires. Les oncogènes sont des gènes favorisant la prolifération cellulaire alors que les anti-oncogènes la freinent (**Hoerni, 2001**).

### **2.1 Oncogènes :**

C'est la production exagérée des protéines oncogènes. Cette production peut être due à l'expression exagérée d'oncogènes qui peut être liée à une duplication de gène ou à un mal positionnement du gène qui l'active spécifiquement. L'augmentation de production de protéines oncogènes (en générale de structure normale), stimule la prolifération cellulaire (**Harper, 2001 ; Marieonge, 2006**).

### **2.2 Anti-oncogènes :**

L'inhibition des gènes anti-oncogènes est très particulière. Pour que cette inhibition soit efficace, c'est-à-dire pour que la protéine anti-oncogène ne soit plus produite au sein d'un tissu ; il faut que les deux allèles de son gène soient devenus non fonctionnels. Un allèle du

gène modifié, est de ce fait devenu non fonctionnel. La cellule continue de vivre et de se multiplier normalement. S'il arrive que l'autre allèle soit modifié, le gène ne s'exprime plus. La protéine anti-oncogène n'est plus produite et la prolifération cellulaire n'est plus freinée et devient incontrôlée (**Scotte et al., 2008**).

### **2.3 Etapes de cancérogénèses :**

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression. En effet, plusieurs événements sont nécessaires au développement du cancer allant de la simple mutation à la dissémination métastatique dans tout l'organisme (figure02).

#### **2.3.1 Initiation :**

C'est la première phase (état précancéreux). L'action de substances cancérogènes entraîne une mutation de gène et donc des lésions majeures au niveau de l'ADN. Il en résulte une transformation cellulaire. L'initiation comprend deux éléments principaux : l'immortalisation (les cellules deviennent incapables d'initier leur propre mort) et la perte d'homéostasie (ne répondent plus aux signaux extérieurs qui déclenchent la mort cellulaire) (**Bellesoeur et al., 2013**).

#### **2.3.2 Promotion :**

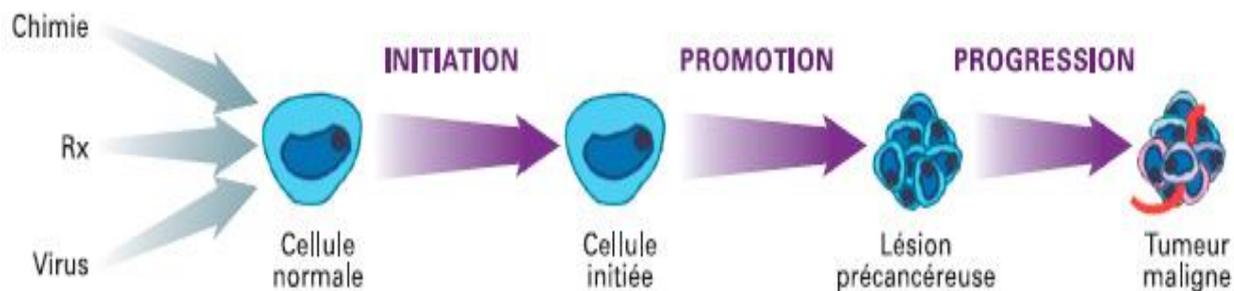
Dans un second temps, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques grâce à des facteurs de prolifération ou « promoteurs ». Cette étape correspond à la croissance tumorale (**e-cancer.fr., 2008**).

#### **2.3.3 Progression :**

La cellule obtient les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son identité liée au tissu auquel elle appartenait. Les cellules ne régulent plus leur cycle cellulaire et ne répondent plus aux signes de mort cellulaire. Ces cellules cancéreuses nouvellement formées créent une population poly clonale, à l'origine des lésions précancéreuses (**Bellesoeur et al., 2013**).

#### **2.3.4 Dissémination métastatique :**

Les cellules cancéreuses deviennent capables d'infiltrer les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases. La croissance tumorale augmente et la membrane basale se rompt. Le cancer devient alors invasif (**Eléonore, 2013**).



**Figure 2 :** Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse

(<http://www.santéenvironnement-travail.fr>).

### 3 Facteurs favorisant le développement du cancer :

Il y a deux types de facteurs : les facteurs endogènes et les facteurs exogènes

#### 3.1 Facteurs endogènes :

Il y a plusieurs types de facteurs endogènes les plus souvent sont :

- **Hérédité :** Elle est le plus souvent soupçonnée dans une famille où plusieurs sujets ont un cancer. Cette situation ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission « mendélien » qui ne représentent tout au plus que 5 à 10% des cancers (**Scotté et al., 2008**).
- **Facteurs endocriniens :** il existe des liaisons entre les facteurs endocriniens et de nombreuses localisations tumorales (glandes salivaires, colon-rectum, foie, vésicule biliaire, pancréas, col utérin, ovaire, prostate, testicule, rein, thyroïde, hypophyse, peau). Cette liaison des hormones et la transformation tumorales pourrait être réalisée par plusieurs mécanismes tels que : modification du métabolisme cancérogène, stimulation de la progression tumorale (**Demaille et al., 1989**).
- **Facteurs immunologiques :** les altérations et déficits de la réponse immunitaire congénitaux, d'origine médicamenteuses tels que les médicaments contre le rejet de greffe. En effet, l'augmentation de l'incidence des cancers après la transplantation d'organe en est une des principales complications et une cause importante de morbidité et de mortalité. Elle est due en partie à l'immunosuppression non spécifique qui favorise la réplication de virus oncogènes ou virale (infection à VIH) augmentent l'incidence des cancers et principalement des cancers résultant d'infections virales chroniques comme les lymphomes associés à l'infection par des entérobactéries multi résistantes(EBV).Le sarcome de Kaposi associé à l'infection par le virus de l'herpès

(HHV8), les tumeurs du col de l'utérus associées à l'infection par le papillomavirus (HPV) (Kinlen, 1982; Scotte et al., 2008).

### 3.2 Facteurs exogènes :

Sont des facteurs qui proviennent de l'extérieur, ils sont très variés comme :

- Produits chimiques : beaucoup de produits chimiques ont vu leur responsabilité démontrée dans l'initiation de cancers. Les mieux connus étant le benzène (leucémies, myéloïdes chroniques) et l'amiante (tumeurs de la plèvre), et bien sûr le tabac.
- Agents physiques : les radiations ionisantes qui sont capables d'induire des tumeurs dans pratiquement n'importe quel tissu ; aussi les radiations ultraviolettes qui sont des expositions solaires pour les cancers cutanés à cause du risque (éventuel) lié à la réduction de la couche d'ozone (Hill et al., 1984).
- Virus : la liaison entre certains virus et certains cancers humains est de plus en plus évidente. L'interaction virus cellules est en fonction de la cellule (espèce animale, type de cellule, degré de différenciation, activité cellulaire, agressions associées éventuelles : UV) et du virus (type d'acide nucléique : ADN ou ARN ; mode de réplication : intégration, multiplication et lyse cellulaire ; nombre de particules en contact...) (Hill et al., 1984).
- Facteurs alimentaires : selon les études jusqu'à 70% des cancers seraient liés aux habitudes alimentaires (Scotte et al., 2008). Il est prouvé que la consommation de viande rouge et de charcuterie, est associée à une augmentation du risque de cancer colorectal. Ce risque augmente de 29 % par portion de viande rouge (100 g) et de 21 % par charcuterie (50 g) consommées par jour. D'autre part, il existe un lien entre une alimentation riche en lipides et un risque de cancers du sein, de l'endomètre, du côlon et du rectum a été évoqué. En effet, les cellules adipeuses produisent des œstrogènes, qui favorisent la croissance cellulaire. Elles produisent également une variété de protéines qui causent l'inflammation et la résistance à l'insuline, qui à leur tour stimulent encore la croissance cellulaire. La masse de graisse située à la taille est encore plus active dans la production de ces stimulants de la croissance cellulaire. Le sel qui augmente le risque de cancer de l'estomac. Par ailleurs, il est prouvé que la consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de développer plusieurs cancers tels que la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage, du côlon, du rectum, du sein et du foie. Enfin, la consommation au long

terme de compléments alimentaires à base de bêta-carotène augmente significativement le risque du cancer du poumon chez les personnes exposées à des agents cancérogènes, tels que les fumeurs. (Ayache *et al.*, 2012).

#### **4 Diagnostic du cancer :**

Il faut noter que les tests biologiques et les constatations cliniques n'apportent de renseignement qu'au stade avancé du cancer. Par ce qu'il n'existe pas de tests biologiques hormis certains dosages sanguins permettant d'affirmer qu'un individu est atteint de cancer.

Seuls les examens radiologiques et encore plus, les examens histologiques et cytologiques, sont capables de diagnostiquer un cancer avec une haute probabilité en permettant de déceler très tôt des cancers au début ou des métastases totalement invisibles autrement (Hoerni, 2001).

#### **5 Traitement du cancer :**

Les traitements anti-tumoraux visent à ralentir la progression de la maladie, voire la guérir comme c'est de plus en plus fréquemment le cas pour certains types de lymphomes, de leucémies ou encore pour les cancers de testicule même à un stade métastatique avancé au moment du diagnostic. Ces traitements peuvent être dirigés contre la cellule tumorale ou d'autres facteurs impliqués dans la prolifération et l'invasion comme l'endothélium, la matrice extracellulaire et le système immunitaire. Au niveau de la cellule tumorale, la cible peut être l'ADN, l'ARN ou des protéines. Les types de traitements du cancer comprennent essentiellement : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et l'hormonothérapie (Espinosa *et al.*, 2003).

##### **5.1 Chirurgie :**

Le traitement chirurgical peut avoir pour objectif l'élimination de la tumeur par ablation. Ce type de traitement est à visée curative contre les cancers solides en cas de diagnostic précoce de la tumeur (Yaker, 1985 ; Banlard, 1987).

##### **5.2 Radiothérapie :**

La radiothérapie est le traitement adjuvant, utilisé toujours en complément d'une chirurgie ablative. Elle consiste à irradier le site de résection tumorale (post-chirurgie) par l'utilisation des rayons à haute énergie (rayon X et Gamma) pour éliminer les cellules tumorales résiduelles (Foa *et al.*, 1985).

### **5.3 Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est la science qui applique les principes actifs naturels (comme les substances phytosynthétiques extraites des plantes) ou synthétiques de structure parfaitement connue réduisent le rythme de multiplication des cellules tumorales (**Privat, 1985**).

### **5.4 Immunothérapie :**

L'immunothérapie constitue un traitement susceptible de compléter la destruction d'une formation tumorale cancéreuse résiduelle post chimiothérapie (**Foa et al., 1985**). Elle fait appel à deux mécanismes : l'immunothérapie passive et active.

L'immunothérapie passive est représentée par la thérapie cellulaire qui consiste à injecter au malade des cellules T cytotoxiques isolées de la tumeur (**Old, 1996**).

L'immunothérapie active est représentée par la vaccination. Par exemple : le concept de la vaccination anti-mélanome vise, après identification des antigènes spécifiques de la tumeur donnée, à induire une réponse immunitaire spécifique en les injectant au malade (**Carter., 2001**).

### **5.5 Hormonothérapie ;**

Consiste aux effets antagonistes pro-tumoral de divers types d'hormones, dont les œstrogènes dans le cas du cancer du sein et les androgènes dans le cas du cancer de la prostate (**Lieberman, 2002**) ou encore certains neuropeptides dans une forme particulière du cancer du poumon, le carcinome à petites cellules (**Moody, 2006**).

## **6 Réduction des risques de cancer :**

### **6.1 Prévention de cancer :**

Même si le cancer est une maladie dont plusieurs aspects demeurent encore mystérieux, il est possible d'adopter des habitudes de vie qui permettent de le prévenir (**Marlène, 2017**).

Parmi les recommandations de santé publique pour prévenir le cancer :

- Eviter de fumer (contre le cancer du poumon).
- Éviter l'alcool (contre le cancer de sein et la cavité buccale).
- Réduire votre consommation de viandes rouges (contre le cancer de colon, pancréas).
- Bouger plus (contre le cancer de colon et sein).
- Se protéger des rayonnements UV (contre le cancer de peau).

- Eviter le surpoids (contre le cancer de sein, colon et endomètre).
- Limiter la consommation des produits contenant beaucoup de sel.
- Des autres gestes comme : l'allaitement pendant une période de six mois. **(Marlène, 2017).**

## **6.2 Dépistage :**

Lorsqu'il est possible, le dépistage des lésions précancéreuses permet de les retirer avant qu'elles ne dégénèrent en cancer. La détection précoce consiste à identifier les signes cliniques dès leur apparition : ils sont variables mais il est important de savoir les reconnaître (présence de sang dans les selles, grosseur qui ne diminue pas) et de consulter rapidement.

Dans le cas du cancer du sein, un examen clinique des seins par palpation par un professionnel de santé est recommandé tous les ans dès l'âge de 25 ans. Une mammographie, tous les deux ans, entre 50 et 74 ans, entre dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein.

Dans le cas du cancer du col de l'utérus, deux moyens complémentaires permettent de limiter ce risque : le frottis cervicovaginal de dépistage tous les trois ans pour les femmes de 25 à 65 ans et la vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans.

Dans le cas du cancer colorectal, un test immunologique est disponible depuis 2015. Il permet de déceler la présence de sang humain dans les selles. Ce nouveau test est rapide, efficace et à faire chez soi. Le dépistage du cancer colorectal est recommandé, tous les deux ans, pour les personnes de 50 à 74 ans **(Marlène, 2017).**



## **Chapitre II :**

# **Les molécules anticancéreuses phytosynthétiques**

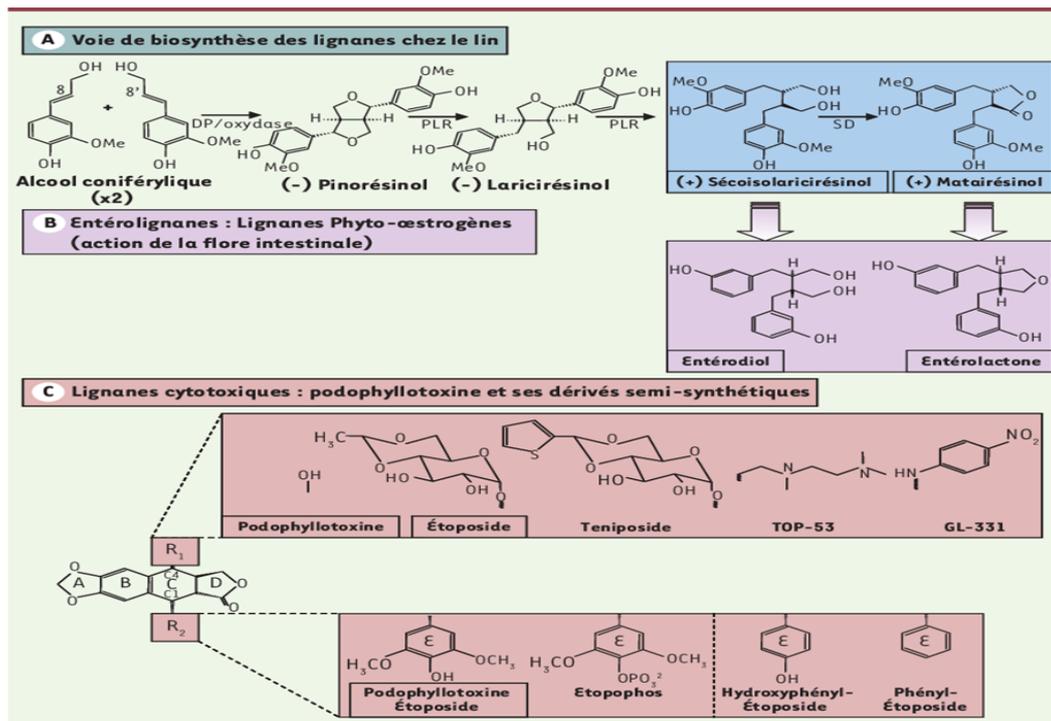


Pour lutter contre le cancer plusieurs molécules sont utilisées pour cet effet. Parmi les molécules anticancéreuses phyto-synthétiques on cite : les lignanes, les flavonoïdes, les huiles essentiels, les alcaloïdes, les capsaïcinoïdes, la curcumine, le thé vert, les nanoparticules.

## **1 Lignanes :**

Les lignanes et les néolignanes est un grand groupe de substance naturelle retrouvé chez les végétaux supérieurs. S'accumulant dans les tissus ligneux, les graines et les racines de nombreuses plantes comme le sésame ou le lin (*Linum usitatissimum L.*) et (*Podophyllum hexandrum*). Ces molécules impliquées dans les mécanismes de défense chez les plantes et l'homme contre certains types de cancers. Elles sont utilisées en chimiothérapie des cancers du poumon ; elles diminuent le risque du cancer de sein, et ont un effet protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires.

Il y a deux groupes de lignanes : les lignanes du lin (*Linum usitatissimum L.*) sont des phyto-œstrogènes (figure3-A), qui sont métabolisés après leur ingestion par les mammifères en entérolignanes (figure3-B). Ce groupe de lignanes qui métabolisé en des entérolignanes inhibe l'apparition et le développement de certain cancer. L'autre groupe est des podophyllotoxines, et ses dérivés Hémisynthétiques (principalement l'éteposide) extrait de *Podophyllum hexandrum* qui est une espèce américaine de podophylle (*P. peltatum*) et certaines espèces de lin sauvages (*L. flavum*, *L. album*) ont des propriétés cytotoxiques utilisées en chimiothérapie anti-cancéreuse (figure3-C) (**Frédéric et al., 2008**).

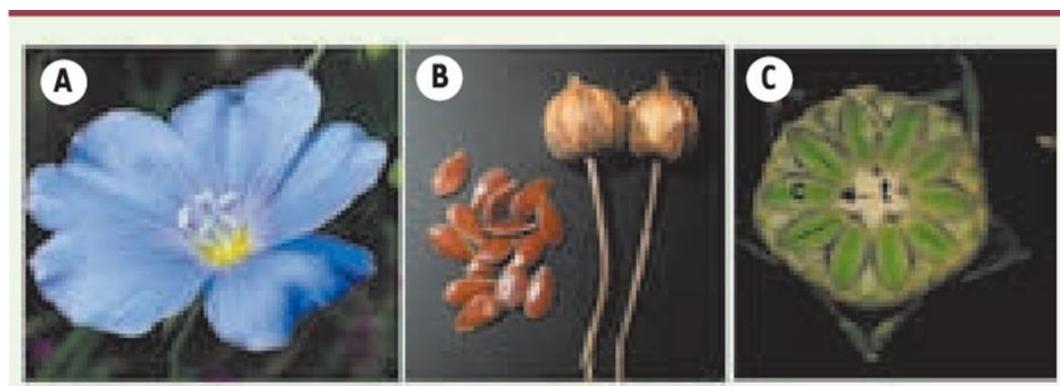


**Figure 3** : Structures des lignanes de plantes et de leurs dérivés métabolisés par les bactéries de la flore intestinale ou obtenus par héli synthèse (**Frédéric *et al.*, 2008**)

### 1.1 Lignanes du lin : des phyto-œstrogènes :

Le lin est utilisé en pharmacie dont l'huile de la graine, renferme une forte proportion d'acide alpha linoléique (C18 :3,  $\omega 3$  ; de 35 à 65 % des acides gras totaux). Cette huile joue un rôle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, en régulant la cholestérolémie et en limitant la constitution des plaques d'athérome.

La graine du lin oléagineux (Figure 4A-C) est la première matière végétale contenant le plus de lignanes phyto-œstrogènes (PE), le sécoisolaricirésinol sous forme de diglucoside (SDG) (**Smeds *et al.*, 2007**).



**Figure 4** : Sources de lignanes phyto-œstrogènes (**Frédéric *et al.*, 2008**)

### 1.1.1 Rôle des phyto-œstrogènes des lignanes :

Plusieurs études ont montré les effets bénéfiques des lignanes du lin (SDG en particulier) dans la prévention de cancers hormono-dépendants tels que les cancers du sein et de la prostate (**Hall et al., 2006 ; Lainé et al., 2007**).

Les entérolignanes qui proviennent du métabolisme de sécoisolaricirésinol par les bactéries de la flore intestinale des mammifères agissent comme des modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes (récepteurs nucléaires ER). Ils peuvent agir comme des agonistes ou antagonistes et interviennent dans la biosynthèse des œstrogènes (**Adlercreutz et al., 1993 ; Adlercreutz, 2002**).

De plus, ils interfèrent dans les étapes de l'activation et l'inactivation de l'œstradiol (sulfatation de l'œstradiol, liaison à une protéine spécifique comme : hormone-binding globuline (SHBG) (figure 5C) (**Martin et al., 1996 ; Schottner et al., 1998**).

D'autre part, les phyto-œstrogènes (PE) interviennent à la diminution des cellules cancéreuses mammaires selon la *Michigan Cancer Foundation* (MCF). (**Brooks et al., 2005**).

L'entérolactone inhibait la croissance de cellules du cancer du côlon chez l'homme et induisait leur apoptose et aussi sa capacité à empêcher la multiplication de métastases avec l'entérodol (**Danbara et al., 2005**).

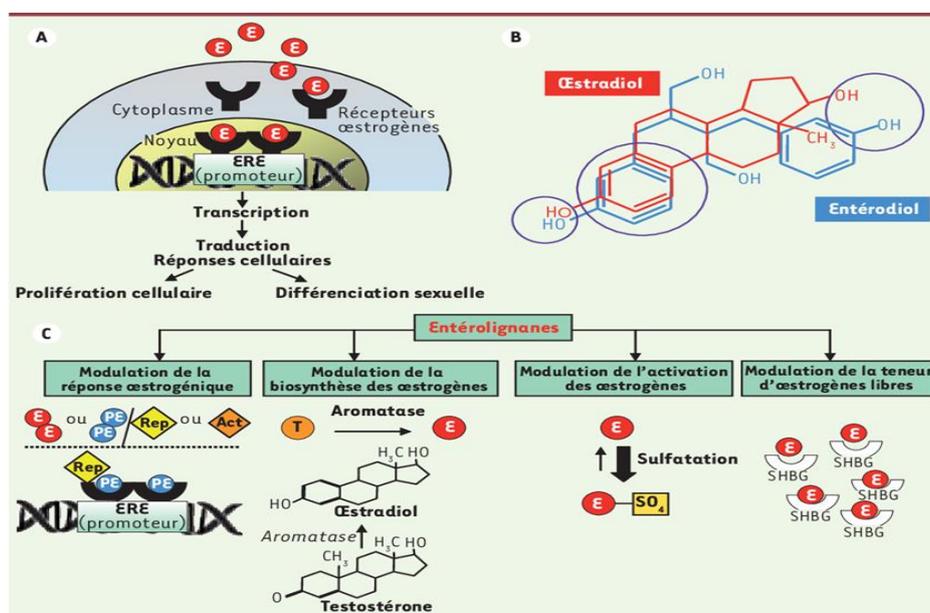
Enfin, ils ont une efficacité anti-oxydante qui permet de lutter contre les radicaux libres favorisant l'apparition des tumeurs (**Kitts et al., 1999**).

### 1.1.2 Mécanisme d'action des lignanes phyto-œstrogènes :

- Les œstrogènes se fixent sur des récepteurs intracellulaires  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) et  $\beta$  (ER $\beta$ ) suivant deux mécanismes : les effets génomiques : œstrogène se fixe et les récepteurs se dimérisent et se fixent sur les séquences ERE (*œstrogène responsive élément*) localisées dans le promoteur des gènes cibles, activant la transcription de ces gènes et déclenchant une réponse soit de prolifération cellulaire, soit de différenciation sexuelle (figure 5-A) ; et d'autres effets non génomiques (**Frédéric et al., 2008**).
- Grâce à la similarité structurale (groupements phényles et hydroxyles), entre l'œstradiol et l'entérolactone (dérivé de PE), ce dernier se lie aux récepteurs de l'œstrogène (figure 5-B) (**Frédéric et al., 2008**).

- Mécanismes de modulation de l'activité de l'œstrogène comme montré dans la figure5-C :

- ✓ L'entérolignane (exemple : entérolactone) peut se fixer sur les récepteurs d'œstrogènes et moduler la réponse œstrogénique qui dépendra de la nature et des concentrations respectives du phyto-œstrogène et de l'œstrogène alors il peut agir comme agoniste ou antagoniste. Cette réponse varie en fonction des types de récepteurs œstrogénique et de la présence d'activateurs (Act) et ou de répresseurs (Rep) de transcription.
- ✓ Les PE peuvent moduler la biosynthèse de l'œstrogène (activation de l'aromatase) ou inhibition (la sulfatation générant une forme inactive) et la régulation des teneurs de l'œstrogène libre (en régulant la synthèse de SHBG, protéine se liant aux hormones sexuelles) (**Frédéric et al., 2008**).



**Figure 5 : Mécanismes d'action des lignanes phyto-œstrogènes.**

(**Frédéric et al., 2008**)

## 1.2 Lignanes cytotoxiques : la podophyllotoxine et ses dérivés :

La podophyllotoxine (PTOX) est utilisée depuis longtemps pour ses propriétés médicinales. Les sources les plus riches de PTOX sont *Podophyllum hexandrum* de Himalaya et *Podophyllum peltatum* appartenant à la famille des Berberidacées qui sont localisées dans les forêts humides d'Amérique du Nord (figure 6) (**Bastos et al., 1996 ; Moraes et al., 1998 ; Mores et al., 2000**).



**Figure 6** : la source des lignanes cytotoxiques :

D : *Podophyllum peltatum* E : *Linum flavum*

F : *Podophyllum hexandrum* (Frédéric et al., 2008).

La PTOX a une propriété antimétabolique. Cette propriété est liée à sa capacité à inhiber la polymérisation de la tubuline et donc empêche la formation des microtubules, en se combinant à la tubuline  $\beta$  sur le site d'interaction avec la colchicine comme montré dans la figure du mécanisme d'action (figure7-A) ce qui va provoquer la mort cellulaire en arrêtant la mitose en métaphase (la phase M) (figure7-C) (Imbert, 1998).

### 1.2.1 Propriétés anticancéreuses des lignanes cytotoxiques :

En raison des effets secondaires toxiques d'utilisation de la PTOX comme un agent anticancéreux, cette dernière sert à la préparation de glycoside hémi synthétique, téniposide, etopophos et étoposide comme montré précédemment dans la figure3-C. Cette glycosylation empêche l'étoposide d'interagir avec la tubuline. Actuellement ces dérivés sont utilisés comme des anticancéreux (Canel et al., 2000).

En association avec d'autre produit anticancéreux, l'étoposide utilisé en poly thérapie de certain cancer tels que le cancer du poumon, les tumeurs embryonnaires, les neuroblastomes, les cancers du rein, du sein, de la prostate, ainsi que les lymphomes

hodgkiniens ou non hodgkiniens et les leucémies aiguës (El Maaloufe et al., 2007 ; Lally et al., 2007).

Malgré les effets anticancéreux, si les doses de ces dérivées dépassent la dose normale, des effets secondaires surviennent, comme la leucémie secondaire, et provoquent des dommages à l'ADN et des toxicités hématologiques (Guenfoudi et al., 1998 ; Sung et al., 2006 ; Lally et al., 2007).

### 1.2.2 Mécanisme d'action du lignanes cytotoxiques :

Le mode d'action cytotoxique des dérivés de la PTOX s'expliquant par une interaction de ces molécules avec la topo-isomérase II (TopII) (Hande, 2006).

- **Mode d'action de topo isomérase II :**

La TopII présente deux isoformes : Top II  $\alpha$  intervient dans la topologie de l'ADN lors des nombreuses étapes du cycle cellulaire, alors que Top II  $\beta$  semble impliquée dans la transcription (Azarova et al., 2007).

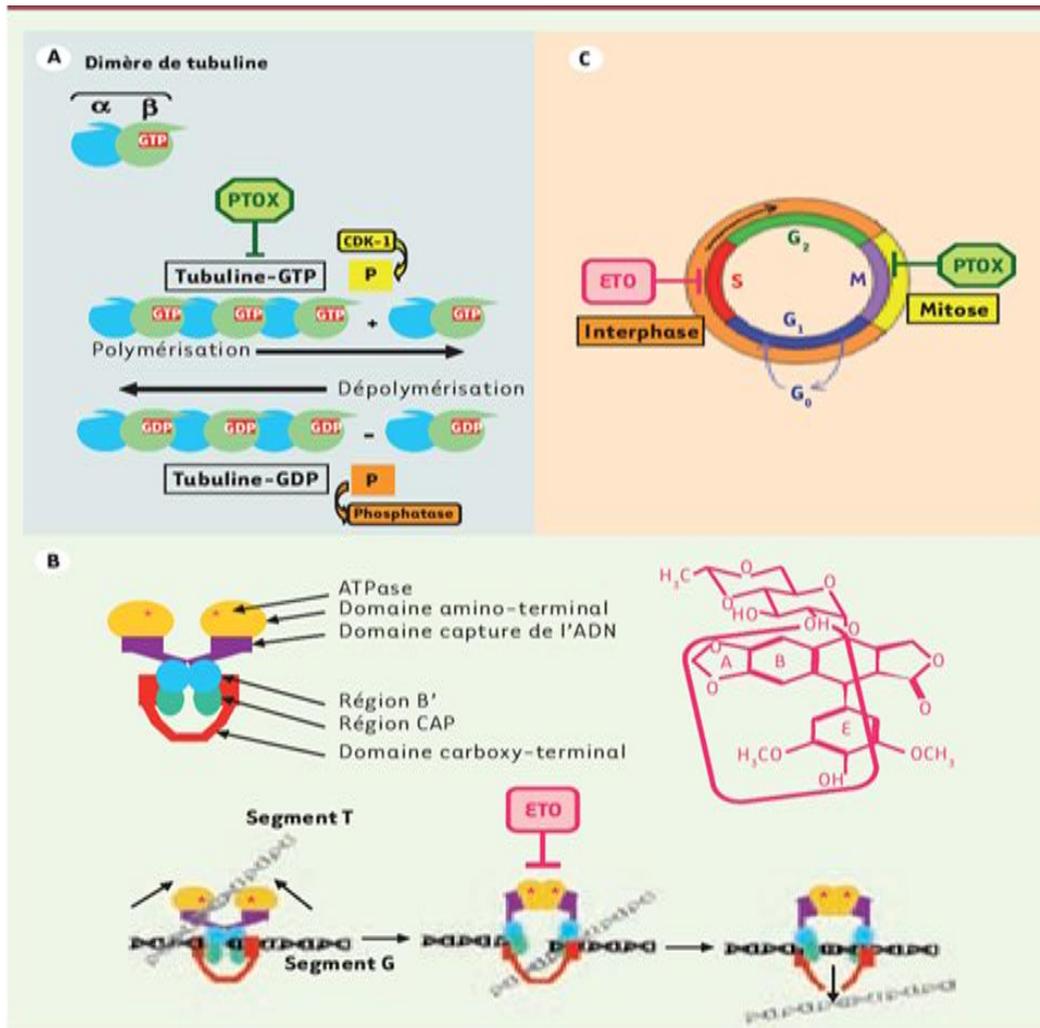
Les Top II humaines sont des homodimères composés de trois domaines comme montré dans la figure du mécanisme (figure7-B) : le domaine N-terminale possède une activité ATPasique ; le domaine catalytique central contient des résidus tyrosine et le domaine C-terminale contenant le signal de localisation nucléaires (NLS).

La topoisomérase II en présence de l'ATP et le Magnésium se fixe sur l'ADN double brin et le coupe transitoirement puis un autre segment d'ADN double brin transporté à travers cette coupure. Enfin la relégation du segment coupé permettant ainsi une structure super-enroulée, ces coupures permettent aussi la ségrégation des chromosomes au cours de mitose (figure 6-B).

- Le mode d'action de l'étoposide comme mentionnée dans la figure du mécanisme d'action de podophyllotoxine (figure 7-B) :

L'étoposide se fixe au niveau du N-terminale de TopII et va changer sa conformation. Ce qui va inhiber le transport du deuxième segment à travers la coupure (Leroy et al., 2001). Ce changement augmente le nombre des coupures. Des altérations de la structure d'ADN sont détectées, ce qui va provoquer l'intervention de la forme active de la protéine p53 suppressive de tumeurs par l'inhibition de l'angiogénèse. Ce qui va arrêter le cycle cellulaire en G2 et l'apoptose de cellules cancéreuses (Sung et al., 2006)

Malgré les mutations touchant les gènes codant pour les protéines régulatrices telles que : p14ARF, ATM, p53 ; comme le cas de la moitié des cancers bronchique, l'étoposide peut également avoir une action. Ce dérivé capable de provoquer un arrêt cellulaire en G2 même chez les cellules ayant une forme mutante négative de p53, comme la lignée cellulaire de fibrosarcome HT1080 (Clifford *et al.*, 2003), et peut aussi arrêter l'expression des gènes régulant les cycles cellulaires comme la lignée HL-60 qui sont des cellules leucémiques promyélocyaires présentant un gène p53 muté (leucémie) (Bjørning *et al.*, 2003).



**Figure 7 :** Mécanismes d'action de la podophyllotoxine et de son dérivé semi-synthétique, l'étoposide (Frédéric *et al.*, 2008).

## 2 Huiles essentielles :

Les huiles essentielles (HE) sont des composés organiques naturels complexes de structures très variées (Duquénois *et al.*, 1968). Elles sont biosynthétisées comme métabolites secondaires par des plantes qui se caractérisent par des structures sécrétrices des HE telles que

les poils et les canaux sécréteurs, les poches sécrétrices. Ces plantes odorantes sont dites aromatiques. Dans le tableau suivant (tableau 01) on cite quelque plantes sources des huiles essentiels et leurs composants majeurs.

**Tableau 1** : Les plantes sources des composants majeurs des huiles essentielles (Bouyahya et al., 2018).

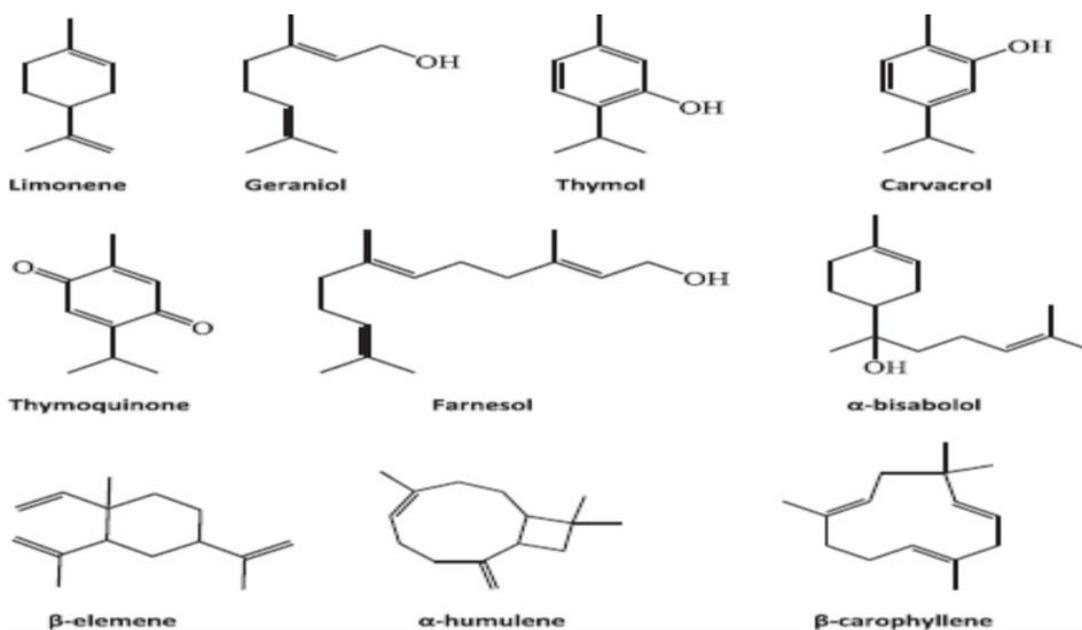
La plante	Composants majeurs d'huiles essentielles
<i>Origanum dictamnus</i> (Dictame de Crète)	p-cymène $\gamma$ -terpinène Carvacrol
<i>Thymus vulgaris</i> (Thym)	p-cymène Thymol
<i>Zanthoxylum rhoifolium</i> (Clavalièr)	$\beta$ -caryophyllène $\beta$ -élémente
<i>Photinia serrulata</i> (Photinia)	$\gamma$ -eudésmol $\alpha$ -pinène Sabinène $\alpha$ -humulène $\alpha$ -thujène
<i>Tetraclinia articulata</i> (Tétraclinaie)	Bornyl d'acétate Camphor
<i>Eugenia zuchowskiae</i> (Eugénie)	$\alpha$ -pinène $\beta$ -caryophyllène
<i>Comptonia peregrina</i> (Comptonie voyageuse)	$\beta$ -caryophyllène $\alpha$ -humulène

Les constituants des HE appartiennent à deux familles biosynthétiques (figure 8) :

Les terpènes qui sont le groupe le plus important près de 3000 terpènes (Pinder, 1960). Ce groupe comprend des monoterpènes qui sont plus abondants (10 carbones dans la molécule), les sesquiterpènes (15 carbones dans la molécule), les diterpènes (20 carbones par molécule).

L'autre famille c'est des phényles propanoïdes qui sont des dérivés du phényle propanes. Ce groupe et les autres composés (nitriques et sulfuriques) se retrouve avec des fréquences plus faibles (**Friedrich, 1976 ; Bakkali et al., 2008**).

Le rôle des HE dans la plante n'est pas encore bien élucidé mais, il a été démontré que les HE attirent les animaux de pollinisation et à la dispersion des graines (**Isman, 2000**), et constituent un moyen de défense (**Rauha et al., 2000**), elles ont un effet allélopathiques (**De Feo et al., 2002**).



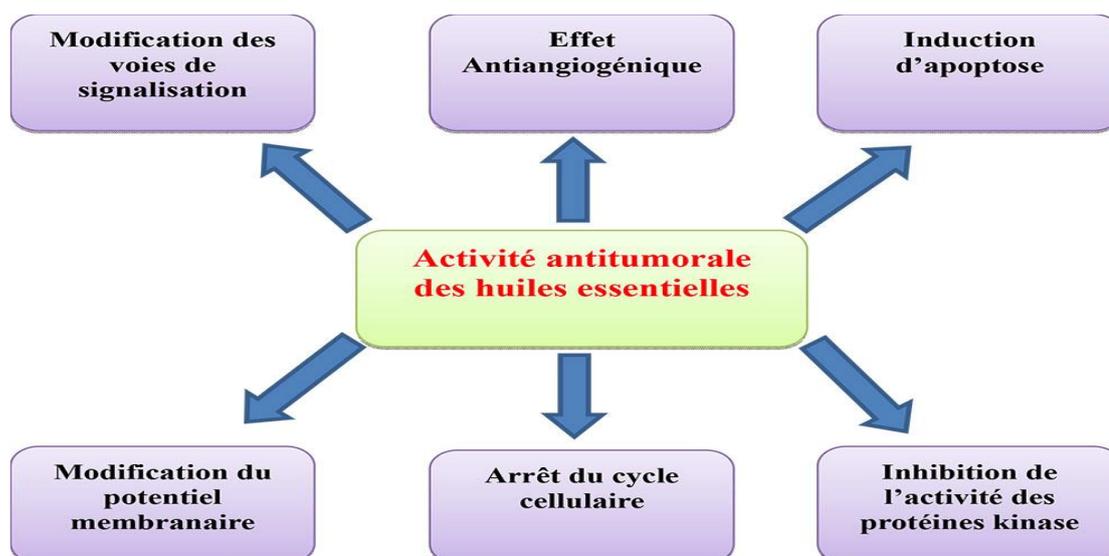
**Figure 8** : Structure chimique des chémotypes contenus dans les huiles Essentielles (**Bouyahya et al., 2018**).

## 2.1 Propriétés anti tumorales des huiles essentielles :

Plusieurs molécules présentes dans les HE ont des propriétés anti tumorales en particulier les phénols (tels que le carvacrol, le thymol et l'eugénol), les alcools (linalool), les aldéhydes (comme cinnamaldéhyde). Elles présentent la plus grande efficacité cytotoxique contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines. Certaines huiles essentielles des plantes ont le pouvoir d'activer l'apoptose des cellules tumorales et d'autres sont capables de perturber le potentiel membranaire mitochondrial (**Bouyahya et al., 2018**).

## 2.2 Mécanisme d'action anticancéreuse des huiles essentielles :

Plusieurs études ont abordé le mécanisme par lequel une HE entière ou l'un de ses constituants agit sur les cellules tumorales (**Bakkali et al., 2008**). Les mécanismes d'action sont très divers (figure 9) allant par des niveaux structuraux à des niveaux moléculaires en passant par des niveaux métaboliques.



**Figure 9** : Les mécanismes d'action antitumorale des HE (Bouyahya et al., 2018).

- Inhibition de l'inflammation et stress oxydatif : Plusieurs études ont démontré que les effets anticancéreux de certaines HE est associés à la diminution de l'inflammation et le stress oxydatif.

Le limonène rétablit la réduction de la glutathion-peroxydase, de la catalase, du glutathion et de la réductase (Chaudhary et al., 2012).

L'eugénol a un effet sur la production du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B) qui est un facteur de transcription clé des protéines pro-inflammatoires dans le corps, l'eugénol va réduire la production de NF- $\kappa$ B dans le traitement de carcinomes gastriques et peut aussi diminuer l'inflammation en agissant sur d'autres facteurs comme : la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui entraîne la production de prostaglandines et de thromboxanes, des cytokines tels que les Interleukines -1B (IL-1B) qui favorise la résorption osseuse en induisant la différenciation des cellules primitives et des ostéoclastes tout en freinant les ostéoblastes et les interleukines- 6 (IL-6) qui participe à court terme à la défense contre l'infection ou les blessures et avertit le système immunitaire de la source d'inflammation, le facteur de nécrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) qui est impliqué dans la cicatrisation et le contrôle négatif de l'inflammation et la prostaglandine 2 (PGE2) qui est capable de provoquer ou de stimuler les contractions de l'utérus (Hussain et al., 2011).

- Activation de l'apoptose par l'activation des caspases : Les HE capables d'induire l'activation des caspases qui sont indispensables à l'apoptose des cellules : le thymol induit l'apoptose dans la ligne cellulaire HL-60 par l'activation des voies dépendantes et indépendantes des caspases (Deb et al., 2011). Le thymoquinone induit des

dommages d'ADN, l'inhibition des télomérases et l'induction d'apoptose dans le glioblastome qui est une tumeur maligne du cerveau (**Gurung et al., 2010**).

- Effet antiangiogénique : il est connu que l'angiogenèse fournit des nutriments pour les tumeurs. Les composés des HE tel que le limonène réduit et prévient la fourniture des nutriments pour la tumeur (**Lu et al., 2004**), et peut aussi diminuer l'expression du facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) (**Nagata,1997**). Ce facteur (VEGF) peut aussi réduire de façon significative par  $\beta$ -élémane qui est un chémoattractant contenu dans les huiles essentielles. L'eugénol induit une apoptose des cellules tumorales et réduit l'expression de VEGF et la métallo protéinase (**Manikandan et al., 2010**).
- Modification des voies de signalisation : plusieurs voies sont modifiées mais les plus importantes sont la modification de la voie de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) qui est un médiateur de l'enzyme suppresseur de tumeur (LKB1), et sa stimulation reprogramme le métabolisme cellulaire et agit sur la voie biochimique de p53, qui est impliquée dans la cascade d'événements conduisant à des caspases et l'activation de l'apoptose dans les cellules cancéreuses et son activation par les terpènes comme le géraniol et  $\beta$ -caryophyllène résulte l'inhibition de la croissance et augmente l'apoptose des cellules cancéreuses de la vessie, du sein, de de la prostate (**Park et al., 2011**). Il y a aussi la modulation de l'expression des protéines MAPK/ERK qui sont des protéines kinase transmet les signaux de récepteurs membranaires jusqu'à l'ADN et communique par l'ajout de groupe phosphate à des protéines voisines. Ces réactions de phosphorylation-déphosphorylation agissent comme un interrupteur « *on/off* ». Certaines substances telles que le limonène et le  $\beta$ -élémane semblent agir de cette manière en induisant l'apoptose dans des cellules cancéreuses dans des lymphomes (**Manuele et al., 2010**).
- Arrêt du cycle cellulaire : des composés des HE provoque l'arrêt de cycle cellulaire comme : le thymol qui induit un arrêt de transition du cycle cellulaire de la phase G0 à la phase G1 (**Yin et al., 2012**). Et le thymoquinone provoque l'arrêt du cycle cellulaire par l'inhibition et de cycline D1 et l'apoptose par modulation de la voie Akt (**Rajput et al., 2013**) et module l'activation de la voie PPAR- $\gamma$  dans le cancer du sein (**Tundis et al., 2009**). Chez l'homme, ce composé inhibe la prolifération cellulaire dans les mélanomes (**Li et al., 2010**), et a un effet cytotoxique par l'induction de l'apoptose via une voie de signalisation dépendant de P53 (**Yazan et al., 2009**).

### 3 Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont une large gamme de composé naturel de la famille des polyphénols (Seyoume et al., 2006). Ce sont des dérivés benzo-y-pyranne constitués de deux noyaux aromatiques (cycle A et B) relié par un hétérocycle oxygéné (cycle C) (figure 10) (Dacosta, 2003).

Les flavonoïdes sont répandus chez tous le règne végétal : Bryophytes, Ptéridophytes et Gymnospermes ; mais très abondants chez les Angiospermes Dicotylédones (Astéracées, Polygonacées, Rutacées, Fabacées, Apiacées...). Parmi les aliments riches en flavonoïdes on cite :

- Oignon, Poireau, Brocolis, Pommes, Thé qui sont riche en flavonols.
- Persil, Céleri sont riche en Flavones.
- Fruits du genre citrus : riche en Flavanones.
- Graines de soja qui sont riches en Isoflavones.
- Thé noir, Thé vert, Cacao, Chocolat sont riche en Flavan-3-ols.

Ils sont présents dans tous les organes (tissus épidermiques) mais surtout les organes jeunes (fleurs et boutons floraux). Ils donnent, alors, des couleurs allant du jaune clair au jaune or ([www.ency-education.com](http://www.ency-education.com)). Selon les détails structuraux, les flavonoïdes se divisent en 6 groupes : flavones, flavonols, flavonones, isoflavones, chalcones, aurones.

Les flavonoïdes remplissent plusieurs fonctions pour les plantes comme : la pollinisation et la croissance du tube pollinique, la dispersion des grains, la résorption des nutriments minéraux, la tolérance au stress abiotique, la protection contre les interactions allélopathiques qui est définit comme tout effet direct ou indirect, positif ou négatif, d'une plante sur une autre par le biais de composés biochimiques libérés dans l'environnement (Goulde et al., 2005; Samanta et al., 2011 ; Hassan et al., 2012).

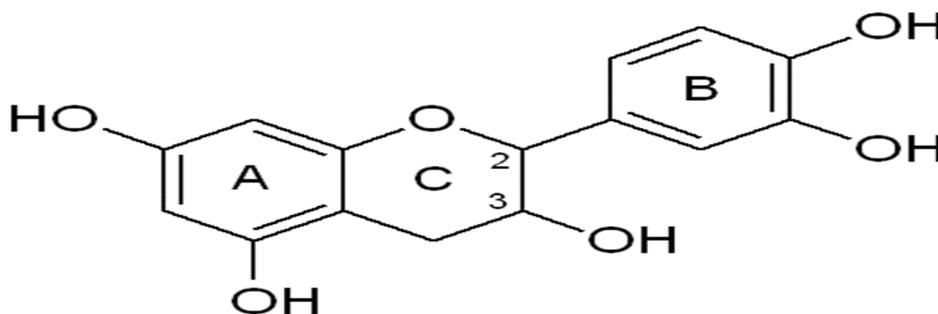


Figure 10 : Structure de base des flavonoïdes (Collin et al., 2011).

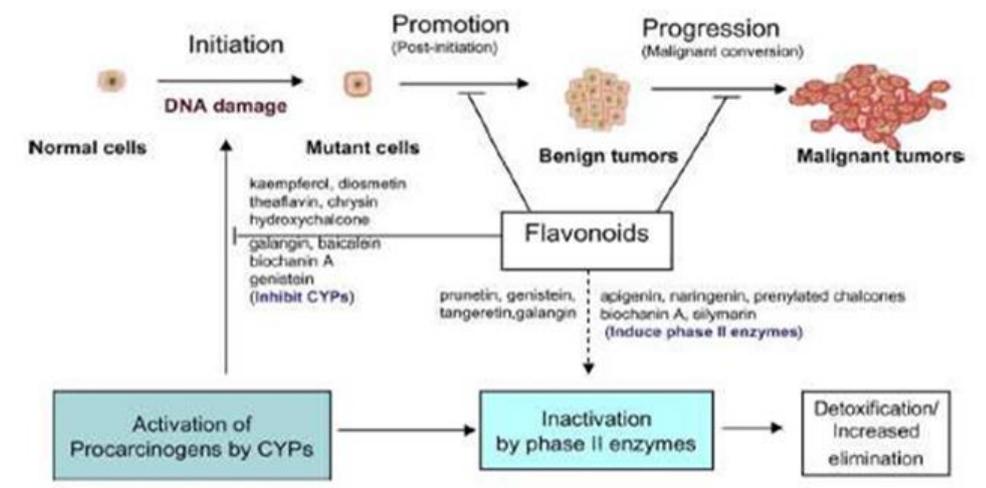
### 3.1 Propriétés anti cancéreuses des flavonoïdes :

Plusieurs études ont été menées pour prouver les effets protecteurs des flavonoïdes contre le cancer :

- Les flavonoïdes diminuent le risque et l'incidence de plusieurs types de cancer à savoir le cancer du sein (**Bosetti et al., 2005 ; Fink et al., 2007**), le cancer du poumon (**Le Marchand et al., 2000**), le cancer de la prostate (**Knekt et al., 2002**), le cancer de l'estomac (**Garcia-Closas et al., 1999**), et le cancer du rectum (**Arts et al., 2001**).
- La consommation accrue des isoflavones a été associée à une diminution du risque de cancer liés aux œstrogènes et de maladies vasculaires (**Arai et al., 2000 ; Birt et al., 2001**).
- Aussi les flavonoïdes ont des effets sur le cancer du larynx et de l'œsophage.
- Les anthocyanidines, les flavonols, les flavones et les isoflavones diminuent le risque de cancer colorectal et les flavonols et les isoflavones réduisent le risque du cancer des ovaires.

### 3.2 Mécanisme d'action anticancéreuse des flavonoïdes :

Plusieurs études montrent que les flavonoïdes peuvent inhiber la carcinogénèse dans les différents stades du cancer (initiation, promotion et progression) (figure 11), en déclenchant la cascade pro apoptotique par l'augmentation de l'expression de certains composants apoptotiques et agissent comme antioxydant grâce à leur capacité de réduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO) endogène.



**Figure 11** : Blocage ou suppression de la carcinogénèse à différents niveaux par les flavonoïdes (**Moon et al., 2006**).

Ces effets peuvent être expliqués par différents mécanismes :

- Dans l'étape d'initiation : ils agissent comme agent bloquant cette étape et influencent le métabolisme des pro-carcinogènes en modulant l'activité du Cytochrome P450 (CYP 450) impliqué dans leur activation en tant que carcinogènes. Ils peuvent limiter la formation des cellules initiateuses en stimulant la réparation de l'ADN.
- Dans l'étape de promotion : les flavonoïdes suppriment les agents carcinogènes et inhibent la formation et la croissance des tumeurs par l'inhibition de prolifération cellulaires par l'inhibition de l'enzyme clef de la synthèse de polyamines associés à la prolifération cellulaire et ils peuvent inhiber cette prolifération en affectant le métabolisme de l'acide arachidonique car les flavonoïdes peuvent supprimer l'activité de transcription de la COX-2 par l'inhibition de la phosphorylation de signal de voies de transduction. Les flavonoïdes affectent aussi les voies de signalisation en inhibant l'activité de la protéine kinase-C, inhibant l'oncogène et l'activité de l'ornithine décarboxylase.
- Dans l'étape de progression : les flavonoïdes induisent l'apoptose des cellules tumorales ; la protection contre les dommages oxydatifs sur l'ADN ; l'inhibition de l'activation de carcinogènes et ils activent aussi les systèmes de détoxification et l'élimination.

#### **4 Alcaloïdes :**

Les alcaloïdes sont des composés organiques naturels, provenant essentiellement des plantes. Ils contiennent au moins un atome d'azote dans leurs structures chimiques. Les alcaloïdes sont principalement extraits des plantes fleurissantes, mais on les trouve également chez quelques animaux comme les fourmis, les grenouilles et les coccinelles (**Harborne et al., 1995**). Quelques structures sont relativement simples, tandis que d'autres sont tout à fait complexes.

Ce sont des composés stables, stockés dans les plantes en tant que produits de différentes voies biosynthétiques par des précurseurs qui sont majoritairement des acides aminés tels que la lysine, l'ornithine, la tyrosine et le tryptophane (**Dewick, 2001 ; Bhat et al., 2005**).

Les alcaloïdes peuvent être localisés dans toutes les parties de la plante mais se retrouvent le plus souvent localisés dans les tissus périphériques (**www.ency-éducation.com**) :

- Téguments de la graine.
- Assises externes des écorces de tiges et de racines.
- Épiderme et couches sous épidermiques des feuilles.

Le rôle des alcaloïdes dans la plante, est souvent inconnu mais plusieurs alcaloïdes sont toxiques et offrent un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes. L'exemple de la nicotine, est un alcaloïde qui empêche la croissance des larves du tabac et également appliquée comme insecticide efficace dans les serres. En outre, les alcaloïdes protègent les plantes contre les dommages provoqués par la lumière UV. Ils constituent une réserve capable de fournir l'azote ou d'autres éléments nécessaires au développement de la plante (**Harborne et al., 1995 ; Dwick, 2001**).

Le rôle des alcaloïdes pour l'homme est en pharmacologie, ils sont utilisés comme anticancéreux, antalgique, spasmolytiques, vasodilatateurs, et pour traiter la maladie d'Alzheimer.

#### **4.1 Propriétés anticancéreuses des alcaloïdes :**

Les alcaloïdes sont des composés chimiques très actifs, utilisés en traitement du cancer. Parmi les alcaloïdes anti tumoraux : Vincalécoblastine, Vincristine, Taxol, Camptothécine.

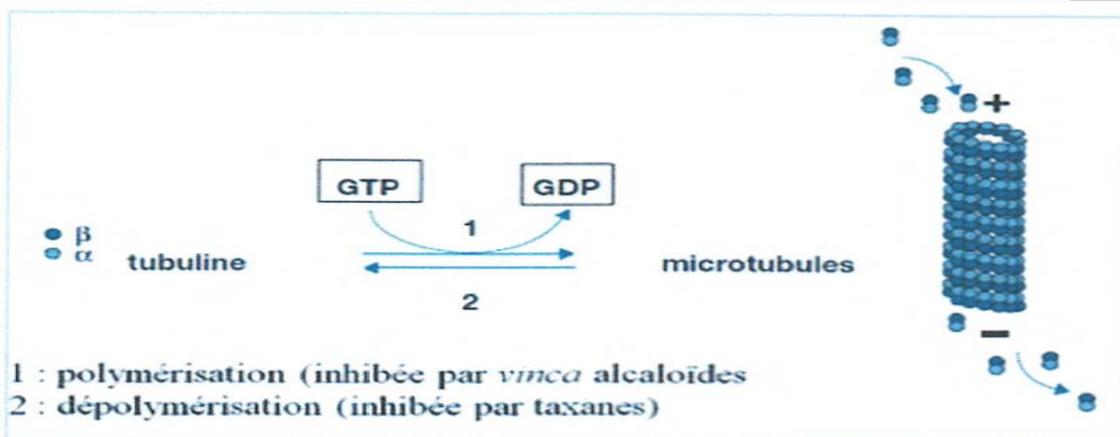
Ils sont utilisés comme des médicaments qui ont pour objectif de ralentir ou stopper la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses à travers les différentes étapes de développement. Il y a plusieurs groupes des alcaloïdes anticancéreux qui interfèrent avec le développement des cellules cancéreuses par différents mécanismes (**Beghou, 2008**).

#### **4.2 Mécanismes d'action anticancéreuse des alcaloïdes :**

Plusieurs études montrent que les alcaloïdes anticancéreux agissent sur l'action de cycle cellulaire comme vinca-alcaloïde qui inhibe la polymérisation des tubulines en microtubules et des taxanes qui inhibent la dépolymérisation des microtubules en tubulines ou sur l'action de topo isomérase I et II comme la Camptothécine et Ellipticine.

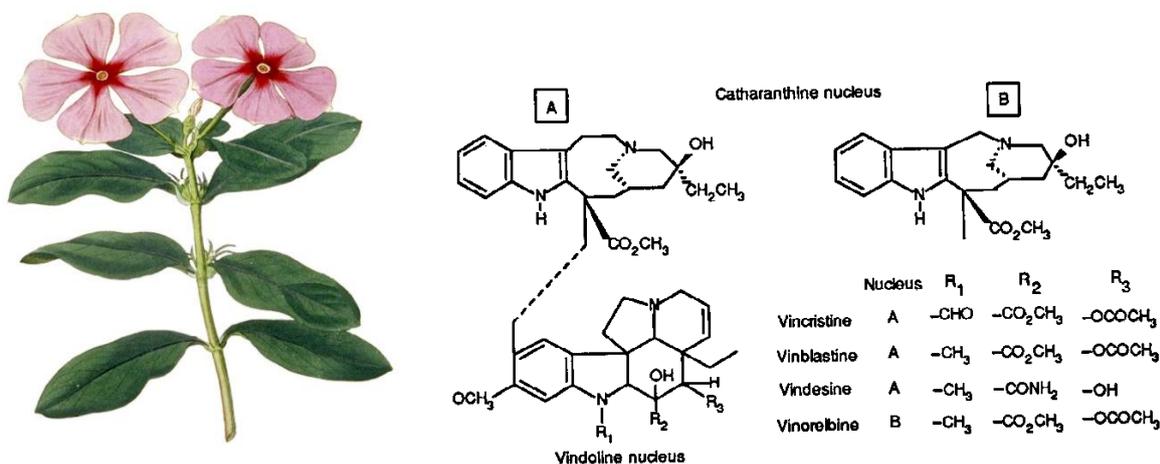
##### **4.2.1 Action sur le cycle cellulaire :**

La vinca-alcaloïde inhibe la polymérisation des tubulines alors que les taxanes inhibent la dépolymérisation des microtubules (figure12). Dans les deux cas, la mitose est perturbée, soit parce que les chromosomes ne peuvent migrer vers les pôles cellulaires, soit parce que le fuseau achromatique ne se résorbe pas en fin de mitose.



**Figure12** : Comparaison du mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes Sur les Tubulines (Robert, 2007).

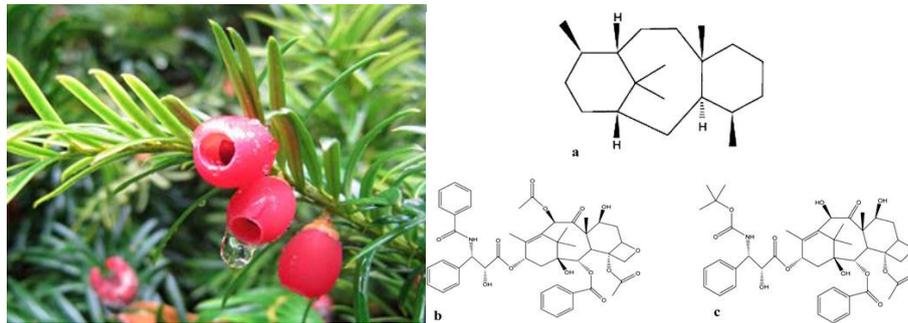
**•Action de vinca-alcaloïdes** : la vinca-alcaloïde identifiée dans la pervenche de Madagascar, *Catharanthusroseus* (figure 13-A), est un composé susceptible d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses comme le cancer du sein, par le blocage de la mitose. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose ce qui déclenche l'apoptose. Ce sont les seuls véritables "antimitotiques". Lavincristine, lavindisine, la catharanthine, la vindoline et la vinorelbine sont des analogues de vinca-alcaloïde (figure 12-B) (Robert, 2007).



**Figure13** : A-*Catharanthusroseus*. B-structure chimique des analogues de vinca-alcaloïdes. (Robert, 2007).

**•Action des Taxanes** : ce sont des alcaloïdes extrait de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*, sont des composés capables d'inhiber la croissance des cellules du cancer de l'ovaire, du sein et du poumon par le blocage de la mitose. Ils empêchent la dépolymérisation de microtubules en tubulines et sont également des vrais antimitotiques qui bloquent la cellule en

métaphase. Il y a trois analogue (a) Taxales et (b) Paclitaxel et (c) Docetaxel comme le montre la (figure 14 –B) (Lavelle, 2002).



**Figure14 : A-Taxus brevifolia. B-structures chimiques des taxanes (Vaishampayan et al., 1999).**

#### 4.2.2 Action sur les topo-isomérase :

Les ADN topo-isomérase sont des enzymes qui altèrent l'état topologiques des acides nucléiques (le sous et le surenroulement et l'enchevêtrement). Il existe principalement deux grands types d'ADN topo-isomérase dépendant de leur structure et des mécanismes qu'elles emploient pour agir sur la topologie d'ADN : le type I et le type II (Wargnier, 2004).

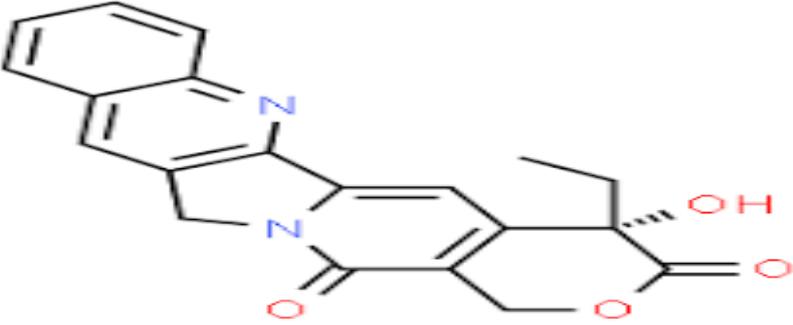
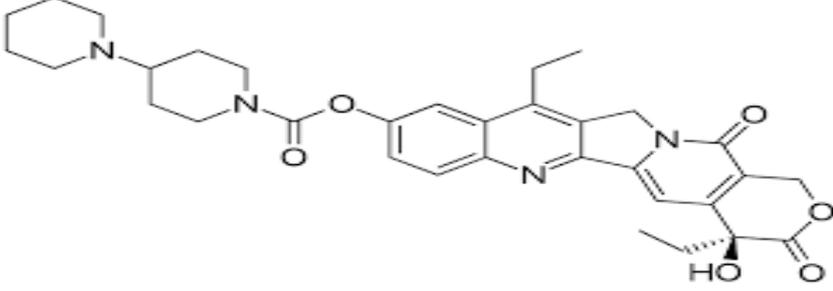
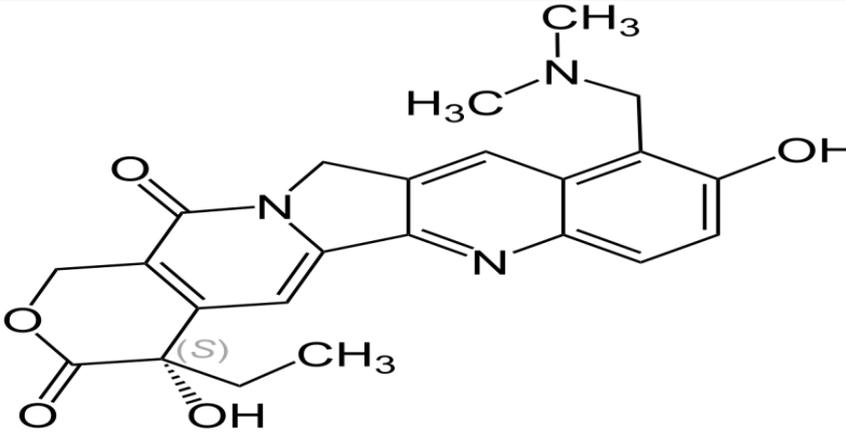
##### 4.2.2.1 Inhibiteurs de topo-isomérase I :

- La Camptothecine (CPT) est un alcaloïde naturel extrait d'un arbuste chinois le *Camptotheca acuminata*. La camptothecine et ses dérivés hydrosolubles (tableau 2) (Irinotecan et topotécan) sont des inhibiteurs sélectifs du topo isomérase I (Malonne et al., 1997 ; Buick et al., 1979).
- La Camptothecine agit comme poison de la topo-isomérase I. Elle perturbe l'action du topo isomérase I en se fixant au complexe enzyme-ADN pour former un complexe ternaire stable. Ce complexe empêche la réalisation de la réplication et retarde ou arrête le déplacement de l'enzyme le long du brin d'ADN. Par conséquent, les polymérase ADN avançant le long de la fourche de réplication viennent percuter le complexe stabilisé et ainsi, créer les lésions irréparables de l'ADN. Le mécanisme de la division cellulaire est perturbé, ce qui conduit à la mort de la cellule cancéreuse (Dennis, 2003 ; Li et al., 2006).
- L'Irinotecan qui est utilisé dans le traitement en deuxième ligne des cancers du côlon métastatiques, des cancers cervicaux, ovariens, gastriques, mammaires, du poumon et du mélanome (Noda, 2002). Ce composé se fixe au complexe clivable (ADN-topI) pour le stabiliser. Une fois le complexe stabilisé, ce qui va provoquer l'arrêt de la

fourche de réplication qui, à son tour, entraîne l'inhibition de la synthèse d'ADN et puis la mort cellulaire (Takimoto, 2001).

- Le Topotécan (TPT) qui est utilisée dans le traitement du cancer de l'ovaire, du poumon à petites cellules, du col de l'utérus (Gerrits, 1997). La fixation du Topotecan au complexe ADN-topI mime une base d'ADN en s'intercalant au site de coupure. Cette interaction modifie la position de l'extrémité libre 5'-OH du brin d'ADN coupé, en interdisant ainsi la relégation ultérieure (Li et al., 2006).

**Tableau 2** : Structure chimique de la Camptothécine et ses dérivés anticancéreux (Ayache et al., 2012).

Camptothécine et ses dérivés	Structure chimique
Camptothécine	 <p>The image shows the chemical structure of Camptothecin, a pentacyclic alkaloid. It features a tropane ring system fused to a piperidine ring, which is further fused to a pyridine ring. A quinuclidine-like system is attached to the pyridine ring, and a hydroxyl group and a carbonyl group are present on the piperidine ring.</p>
L'Irinotecan	 <p>The image shows the chemical structure of Irinotecan, a topoisomerase I inhibitor. It consists of a camptothecin core with a piperidine ring attached to the tropane ring system via a piperazine linker.</p>
Le Topotécan	 <p>The image shows the chemical structure of Topotecan, a topoisomerase I inhibitor. It features a camptothecin core with a piperidine ring attached to the tropane ring system via a piperazine linker. The structure is labeled with (S) and CH<sub>3</sub> groups.</p>

#### 4.2.2.2 Inhibiteurs de topo-isomérase II :

- L'ellipticine est un alcaloïde isolé à partir d'une plante d'origine tropical, *Ochrosiaelliptica* (Mangrove Ochrosia). L'ellipticine et ses dérivés (tableau 3) : le Celiptium, les olivacines, les aza-ellipticines peuvent agir avec la topo-isomérase II, pour inhiber le développement de nombreux cancers, notamment ceux du sein métastatique et de la prostate (Stiborova et al., 2011).

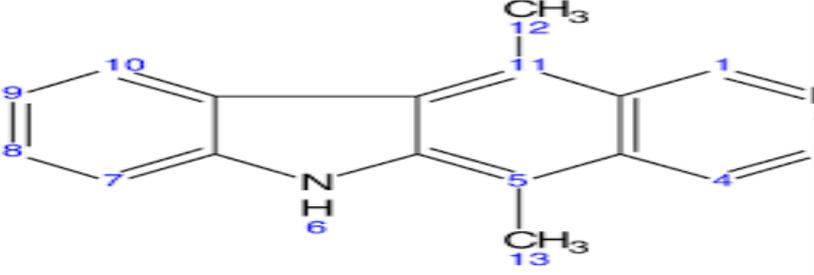
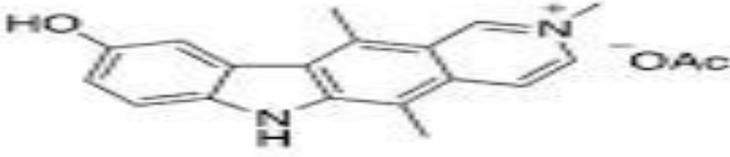
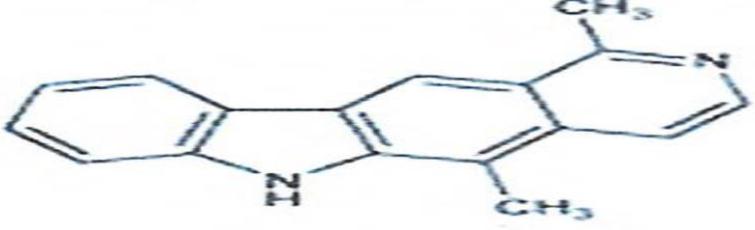
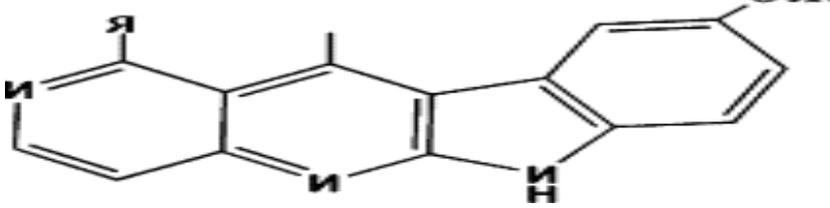


**Figure 15 :** la plante Mangrove Ochrosia (bee-paysage.fr).

- L'ellipticine agit indirectement sur l'ADN en bloquant l'activité de topo-isomérase II, et empêche la réparation des cassures ce qui provoque un arrêt du cycle cellulaire et conduit à l'apoptose.
- L'ellipticine comme ses dérivés, n'agit pas seulement par fixation sur le complexe enzymatique de la topo-isomérase II, mais aussi par intercalation. Elle se fixe, après oxydation de façon covalente sur les sucres des nucléotides de l'ADN ou de l'ARN (Thierry, 1994).
- Des études ont montré que certains dérivés de l'ellipticine ont un mode d'action beaucoup plus ciblé. Ils agissent spécifiquement sur des protéine-kinases. Les protéine-kinases sont des composants majeurs dans la propagation de signaux contrôlant la prolifération et la survie des cellules. Le dysfonctionnement de certaines de ces kinases est associé au développement de cancers tels que le cancer du sein et de

prostate. L'inhibition de la protéines-kinase CK2 qui est hyperactive dans nombreux cancers (Stiborova et al., 2011).

**Tableau 3** : la structure chimique de l'ellipticine et ses dérivés (Ayache et al., 2012).

L'ellipticine et ses dérivés	Structure chimique
Ellipticine	
Celiptium	
Olivacine	
Aza-ellipticine	

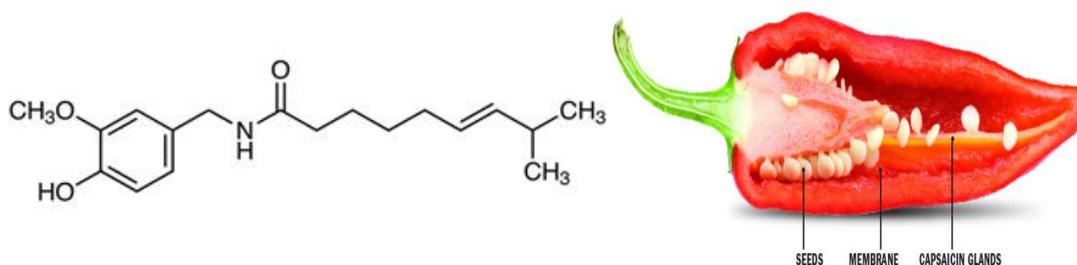
## 5 Capsaïcinoïdes :

Les capsaïcinoïdes (8-méthyle N-vanillyle 6-nonénamide), sont des composés azotés liés aux alcaloïdes, caractérisés par la présence d'un amide reliant un cycle vanillyle et une chaîne acyle (figure 16-A) (Perucka et al., 2000). Ils sont extraits du piment (figure 16-B) *Capsicum annum L.var.Annuum*, qui est un fruit bien connu dans le monde entier comme une épice délicieuse en raison de sa teneur en capsaïcinoïdes. Les piments ont été largement utilisés en raison de leur couleur, de leur arôme et piquant (Whiting et al., 2012).

Les capsaïcinoïdes sont des composés qui diffèrent dans la structure des groupements d'acides gras ramifiés (acyle) attachés au cycle benzénique de la vanillylamine. Il y a en fait

plusieurs capsaïcinoïdes, présents en différentes proportions dans le piment rouge ou vert qui sont:ladihydrocapsaïcine(ou capsaïcine<sup>2</sup>), la nordihydrocapsaïcine, la homodihydrocapsaïcine et l'homocapsaïcine. Ce composé permet à la plante qui le produit d'être moins exposée à la prédation. La molécule fait partie des métabolites secondaires (Wahyuni et al., 2013).

Les capsaïcinoïdes présentent des propriétés pharmacologiques. La capsaïcine a été utilisée dans les recherches neurologiques et également trouvé dans les pommades topiques utilisé pour l'arthrite et la névralgie (Skrzypski et al., 2014) La capsaïcine pourrait favoriser la circulation sanguine et la lutte contre l'obésité. Elle aurait aussi des propriétés antimicrobiennes, analgésiques et anti cancer. Comme elle permet une désensibilisation des récepteurs de la douleur. Cependant, l'ingestion de fortes quantités de capsaïcine peut avoir des effets nocifs sur l'estomac ou le foie ([www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)).



**Figure 16 :** A-Structure chimique de capsaïcine. B-*Capsicum annuum*L.var. *Annuum*. ([www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)).

### 5.1 Propriétés anticancéreuses des capsaïcinoïdes ;

Les capsaïcinoïdes ont une bonne activité anti-tumorale. Elles sont capables de bloquer la migration des cellules cancéreuses et tuer les cellules cancéreuses de prostate ; alors que la dihydrocapsaïcine induit l'autophagie dans les cellules cancéreuses du côlon humain HCT116 (Human Colon Tumor 116) (Oh et al., 2008 ; Thoennissen et al., 2010 ; Yang et al., 2010 ; Luo et al., 2011).

### 5.2 Mécanisme d'action anticancéreuse des capsaïcinoïdes :

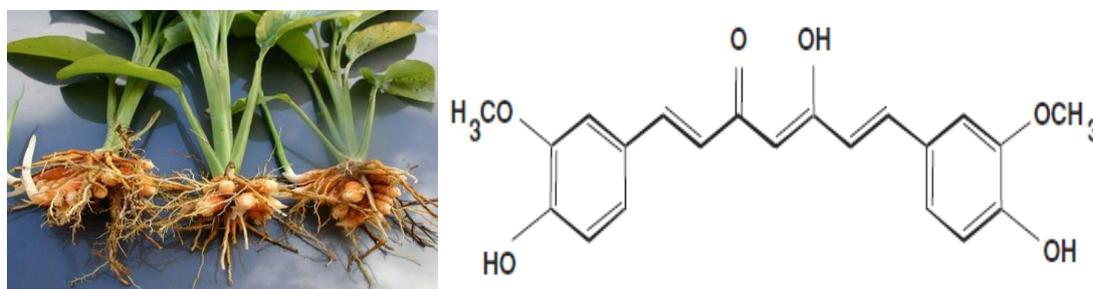
- Les capsaïcinoïdes ont un effet anticancéreux car elles inhibent la croissance du cancer par l'induction d'apoptose, mais il en ressort que cette activité ne serait pas liée à l'action sur les récepteurs TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloide1*). Toutefois, certaines évidences montrent que les récepteurs TRPV1 augmentent le calcium intracellulaire, initiant la cascade apoptotique (Sharma et al., 2013).

- La capsaïcine présente une cytotoxicité en affectant le potentiel de membrane mitochondriale et inhibition de l'ATP synthèse (Luo et al., 2011).
- Plusieurs études ont montré que la cytotoxicité de la capsaïcine était limitée aux cellules tumorales, alors qu'elle ne parvient pas à induire une toxicité dans les cellules saines (Mori et al., 2006).

## 6 Curcumine :

La curcumine fait partie d'un groupe moléculaire contenu dans le curcuma appelé « curcuminoïdes » (Leroy, 2019). Le curcuma : *Curcuma longa* L. (figure17-A) est la source naturelle la plus importante en curcumine. Son nom chimique est (1E, 6E) -1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) -1,6-heptadiène-3,5-dione (figure17-B).

La curcumine a des effets sur la santé humaine, elle est utilisée comme antioxydant, anti-inflammatoire, anti-tumoral et antipyrétique et également contre la maladie d'Alzheimer, les maladies inflammatoires des intestins, de la colite ulcéreuse, de l'arthrite rhumatoïde et de la pancréatite, les maladies cardiovasculaires, la gingivite, contre l'hyperlipidémie, les troubles digestifs et le diabète (Bastianetto, 2014).



**Figure17 : A -*Curcuma longa*. B-structure chimique de la curcumine. (Leroy, 2019).**

### 6.1 Propriétés anticancéreuses de la curcumine :

La curcumine est utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie. Elle permet de stabiliser l'évolution du cancer du pancréas. Cet effet a également été observé chez des patients souffrant de cancer colorectal.

Selon des données épidémiologiques, la prévalence de plusieurs cancers tels que le cancer du côlon, du sein, de la prostate et du poumon, est moins élevée dans les pays asiatiques où l'on consomme beaucoup de curcuma (Sharma et al., 2001).

Aussi plusieurs études indiquent que la curcumine pourrait prévenir plusieurs cancers comme : le cancer du poumon, du côlon, de l'estomac, du foie, de la peau, du sein, de l'œsophage, des lymphomes et la leucémie. (López, 2008).

## 6.2 Mécanisme d'actions anticancéreuses de la curcumine :

La curcumine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses par deux mécanismes majeurs soit par l'inhibition spécifique ou le blocage de la dégradation des protéines ([www.journaldemontreal.com](http://www.journaldemontreal.com)).

### 6.2.1 Inhibiteur spécifique :

- Les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose en sur-exprimant des protéines inhibitrices de l'apoptose (PAI) comme Bcl-2, NFκ-B, Akt, ce qui leur donne un avantage en termes de survie.
- Les études précliniques réalisées jusqu'à présent indiquent que l'action anticancéreuse de la curcumine est due à sa capacité à inhiber plusieurs enzymes clefs impliquées dans la progression tumorale, dont diverses tyrosines kinases qui sont déjà ciblées par des médicaments de chimiothérapie, ainsi que certains oncogènes comme Her2, une autre cible majeure des chimiothérapies.
- La curcumine (curcumine I), la déméthoxycurcumine (curcumine II) et la bisdéméthoxycurcumine (curcumine III), sont de puissants chimio sensibilisants (Cheng et al., 2001). Ils bloquent la glycoprotéine P (PgP), le MRP1 et le MXR qui sont des membres de la superfamille : *ATP-binding cassette* «ABC », qui sont des transporteurs membranaires, subdivisée en sept familles de A à G. Les membres de cette super famille sont des modulateurs de MDR « *Multi Drug Resistance* », qui est un des principaux mécanismes de la survie de la cellule cancéreuse ; augmentent sa capacité à éliminer activement les médicaments hors de la cellule. De ce fait, la concentration intracellulaire du médicament est insuffisante pour qu'il soit actif. Alors la curcumine inhibe la fonction de ce mécanisme MDR par l'inhibition de ses modulateurs.
- La curcumine peut inhiber aussi l'activité de l'ATPase des deux domaines de liaison de PgP aux nucléotides. Ces deux domaines sont : *Nucléotides Binding Domain* (NBD) ce qui va modifier la fonction de PgP. Alors cette protéine ne développe pas de résistance à la curcumine I, II ou III. Autrement dit, ces curcuminoïdes ne sont pas transportés par PgP, exemple : Curcumine (1-10 M) a diminué l'expression de la PgP

et le flux de molécules anti-cancéreuses hors des cellules de carcinome cervical humain (KB-V1).

- La curcumine agit en tant que modulateur biologique comme le tamoxifène et la dexaméthasone en réduisant considérablement l'activité anti-apoptotique de NFκ-B de la cellule cancéreuse par le blocage de la phosphorylation de l'agent IκBα, inhibiteur de NFκ-B (Aggarwal et al., 2006).
- La curcumine inhibe spécifiquement l'activité de l'enzyme *Dual-Specificity Tyrosine Regulated Kinase-2* (DYRK2) qui appartient à la famille des protéines kinase (PCK), qui lient l'ATP et qui sont connues pour jouer des rôles cruciaux dans la croissance tumorale. La cristallisation de la DYRK2 en présence de la curcumine montre que la curcumine interagissait spécifiquement au site de liaison de l'ATP du DYRK2 et bloquait du même coup l'activité de la kinase ([www.journaldemontreal.com](http://www.journaldemontreal.com)).

### **6.2.2 Bloquer la dégradation des protéines :**

Cet effet inhibiteur est très intéressant, car la DYRK2 est un activateur du protéasome 26S, une nouvelle cible en chimiothérapie. Le protéasome est un ensemble d'enzymes qui est responsable de l'élimination naturelle des protéines non fonctionnelles de la cellule. En bloquant l'activité de la DYRK2, la curcumine provoque donc une accumulation de protéines anormales par le blocage du protéasome qui finissent par provoquer la mort de la cellule cancéreuse, en l'intoxiquant. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de certains types de cancer qui dépendent fortement de la présence d'un protéasome fonctionnel, comme le cancer du sein et le myélome multiple. Dans ce dernier cas, il est intéressant de noter qu'un inhibiteur du protéasome (le bortezomib) est déjà approuvé pour le traitement des premiers stades des récurrences de myélomes multiples ([www.journaldemontreal.com](http://www.journaldemontreal.com)).

### **6.3 Effet de la curcumine dans la prévention contre le cancer :**

Pour l'effet de la curcumine dans la prévention du cancer, la curcumine a un effet anticancéreux contre les cancers très avancés. Plusieurs cas montrent que cet effet sera plus efficace contre les tumeurs à leur début et qui sont par le fait même beaucoup plus sensibles à la présence d'agents anticancéreux. C'est pour cette raison que la consommation de la curcumine peut prévenir le cancer : grâce à son action anti-inflammatoire et ses propriétés anticancéreuses. La curcumine crée un environnement inhospitalier pour les microtumeurs qui se développent spontanément au cours de la vie, les privant des ressources nécessaires à leur progression en cancer mature ([www.journaldemontreal.com](http://www.journaldemontreal.com)).

## 7 Thé vert :

Le théier (*Camellia sinensis*) est un petit arbuste à feuilles persistantes, vert foncé, qui poussait à l'origine de façon spontanée en Chine et en Inde (Figure 18). Il existe différents types de thés : vert, noir, bleu, blanc qui correspondent à des procédés de séchage, de fermentation et d'oxydation différents dans lequel le vert et le noir sont les principaux (Wang *et al.*, 2001). 30 à 40 % du poids des particules du thé vert est composé de polyphénols (catéchine) dans lequel l'epigallocatechine-3-gallate (EGCG) est le plus abondant (Balentine *et al.*, 1997). Cette molécule est non seulement la catéchine la plus abondante du thé vert, mais également celle qui possède la plus forte activité anticancéreuse (Wang *et al.*, 2001).

EGCG perturbe la croissance d'un très grand nombre de cellules cancéreuses et bloque la capacité des tumeurs à provoquer « l'angiogenèse ».



**Figure18 :** *Camellia sinensis* (Marie, 2018)

### 7.1 Propriétés du thé vert :

Il a une action stimulante contre la fatigue qui favorise la perte de poids aussi c'est un traitement contre l'obésité et la réduction du taux de cholestérol. Ce dernier a une action bénéfique dans la lutte contre le cancer. C'est un Antioxydant par excellence et un effet hypoglycémiant : antidiabétique efficace. Il stimule le système immunitaire, prévient la grippe et le rhume. Il aide à lutter contre le vieillissement et contre les troubles cognitifs. Le thé a une action préventive contre les maladies cardiovasculaires, le cancer et les troubles hépatiques et les caries et les infections buccales ([www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr)).

## **7.2 Mécanisme d'action :**

### **7.2.1 Effet du thé vert sur la cancérogénèse :**

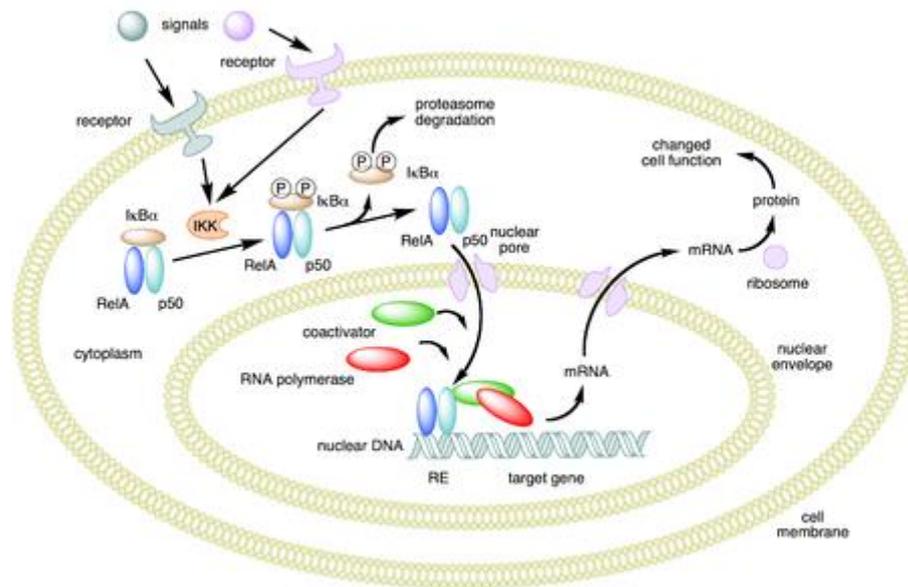
Le thé vert est principalement étudié pour ses propriétés de chimio prévention des cancers. Il a été démontré que le thé vert dans le quel épigallocatechine-3-gallate (EGCG) possédaient un effet préventif sur les cancers du sein, de la prostate, du poumon et de la peau (**Zaveri, 2006**). L'EGCG inhibe la cancérogénèse à tous les stades : initiation, promotion et progression (**Chung, 2003**). Cette inhibition est attribuée à une combinaison de plusieurs propriétés comme une activité anti-oxydante, anti-inflammatoire, antiproliférative et pro-apoptotique (**Gouni-berthold, 2004**). Il inhibe aussi l'angiogénèses, le développement des métastases (**Fassina, 2004 ; Jung, 2001**).

### **7.2.2 Effet de l'EGCG sur les voies de l'inflammation (NF-KB et COX-2) :**

L'EGCG baisse l'activité de liaison entre l'ADN et NF-KappaB (Le complexe NF- $\kappa$ B est un hétérodimère inactivé localisé dans le cytosol, complexé avec la protéine inhibitrice I $\kappa$ B $\alpha$ . divers signaux extracellulaires peuvent activer l'enzyme I $\kappa$ B kinase (IKK). IKK phosphoryle la protéine I $\kappa$ B $\alpha$ , ce qui entraîne une ubiquitination, une dissociation de I $\kappa$ B $\alpha$  de NF- $\kappa$ B et une dégradation de I $\kappa$ B $\alpha$ . Le NF- $\kappa$ B activé est ensuite transloqué dans le noyau où il se lie à des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse (RE). Le complexe ADN/NF- $\kappa$ B recrute alors d'autres protéines qui transcrivent l'ADN en ARNm. À son tour, l'ARNm est traduit en protéine, entraînant un changement de la fonction cellulaire (figure 19)), et diminué l'expression de la sous unité p65 de NF-KappaB dans les cellules LNCaP (Lymph Node Carcinoma of the Prostate : sont une lignée cellulaire de cellules humaines utilisées dans le domaine de l'oncologie), stimulées par le TNF alpha :(pour Tumor Necrosis Factor : sont des molécules jouant un rôle important dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire (**Hastak, 2003**)). La supplémentation des souris TRAMP en polyphénols du thé vert, une diminution de l'expression de NF-KappaB et d'autres protéines associées comme IKK a été observée par rapport aux souris témoins (**Gupta, 2000 ; Siddiqui, 2008 ; AparicioGallego, 2007**). Si on inhibe le gène d'IKK (une protéine kinase impliquée dans la voie de signalisation des facteurs de transcription NF- $\kappa$ B), qui maintient NF-Kappa B inactif dans le cytoplasme, celui-ci stimule les cellules inflammatoires, qui sécrètent des facteurs créant une niche favorable au développement des cellules cancéreuses.

L'EGCG est aussi active sur une autre voie de signalisation qui vise COX-2, (une cyclooxygénase inductive par de multiples facteurs pro-inflammatoires :

cytokines, interférons...). La surexpression de la COX-2 dans le cancer de la prostate serait probablement secondaire à la surexpression de NF-Kappa B (Aparicio Gallego, 2007).



**Figure19** : Mécanisme d'action de NF-κB (Gilmore et al., 2006).

### 7.2.3 Effet de l'EGCG sur l'apoptose et les cycles cellulaires :

La mitochondrie étant le régulateur central de la voie intrinsèque de l'apoptose, s'y libèrent nombreuses protéines qui provoquent l'apoptose. L'EGCG entraîne l'apoptose des cellules prostatiques cancéreuses LNCap et DU-145 (Gupta, 2000). L'EGCG provoque un effet sur les facteurs de transcription p53 et NF-Kappa B, ce qui conduit à une augmentation du rapport Bax/Bcl-2 de façon à favoriser l'apoptose (Chung, 2001).

L'EGCG provoque un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 dans les lignées cellulaires du cancer. Ces résultats suggèrent que les constituants du thé vert réduit la croissance du cancer (Johnson, 2010).

### 7.2.4 Effet de l'EGCG sur les MAP-Kinases :

L'EGCG deviendrait active au niveau de la voie des MAP kinases. La présence d'EGCG a permis de constater la modulation de l'activité d'ERK1/2 (*Extracellular signal-Regulated Kinases*), font partie de la famille des MAP kinase, ont un rôle important à jouer dans la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaires. Elles sont également « des régulateurs ubiquitaires », et de p38 dans les cellules DU-145. Ces dernières et LNCaP, sont

considérés comme les lignées cellulaires standards du cancer de la prostate utilisées dans la recherche thérapeutique. (Alimirah et al., 2006)

Des études chez les souris démontrent que les polyphénols du thé vert réduisent la phosphorylation d'ERK1/2 dans la partie dorso-latérale de la prostate des rongeurs (Vayalil, 2004). Parallèlement, l'EGCG seul diminuerait l'expression et la phosphorylation d'ERK1/2 dans la partie ventrale de la prostate (Harper, 2007).

## 8 Nanoparticules :

Les nanoparticules sont des molécules dont la taille varie entre 1 et 10 nanomètres. Elles sont donc plus grandes que des atomes et plus petites qu'une cellule. On distingue les nanoparticules « élaborées », fabriquées artificiellement, et les « émissions secondaires », sous-produit d'une réaction, les nanoparticules métalliques et les nanocomposites. ([www.novethic.fr](http://www.novethic.fr)).

### 8.1 Nanoparticules métalliques :

De nombreuses nanoparticules métalliques telles que l'argent (Ag), or (Au), cuivre (Cu), les oxydes de zinc, le platine (Pt) et le cobalt (Co), ont été synthétisés à partir des plantes entières, ou leurs extraits. (Jeevanandam et al., 2020).

### 8.2 Nanocomposites :

Un nanocomposite est un matériau solide multiphase dont une des phases a au moins une dimension inférieure à 100 nanomètres. Un nanocomposite est généralement la combinaison d'une matrice massive avec une phase de renfort nanométrique de propriétés différentes résultantes des différences structurales et chimiques (Ajayan et al., 2003).

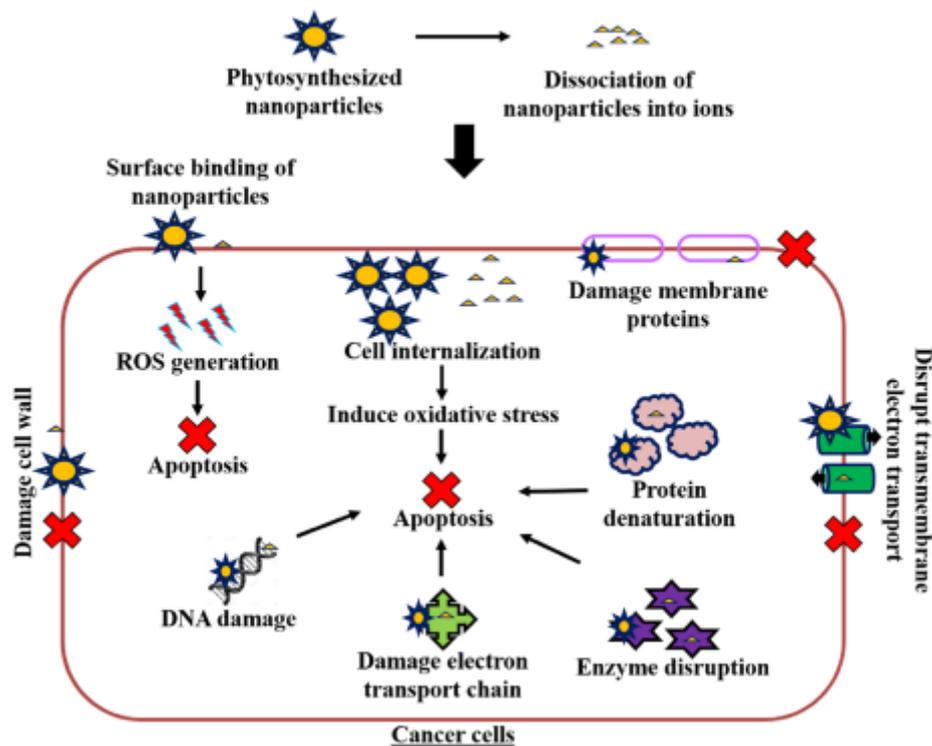
### 8.3 Mécanisme d'action des nanoparticules :

Les nanoparticules présentent des mécanismes distincts, basés sur le contenu phytochimique et leur interaction avec les cellules cancéreuses. La Figure 20, montre une représentation schématique de divers mécanismes des nanoparticules contre les cellules cancéreuses pour inhiber leur croissance.

Les nanoparticules phytosynthétisées présentent une capacité anticancéreuse de deux manières, soit en se liant à la surface ou par internalisation cellulaire (Andra et al., 2019). Certaines nanoparticules se dissocient en ses états ioniques dans le liquide corporel lors de l'administration, en raison d'une faible stabilité (Lee et al., 2016), alors que les nanoparticules stables atteignent les cellules cancéreuses ciblées (Tietze et al., 2015). La dissociation des

ions dans le fluide corporel exerce également une activité anticancéreuse, mais avec moins de spécificité envers les cellules cancéreuses.

Le principal mécanisme d'inhibition des cellules cancéreuses est la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par nanoparticules (Zhu *et al.*, 2016).



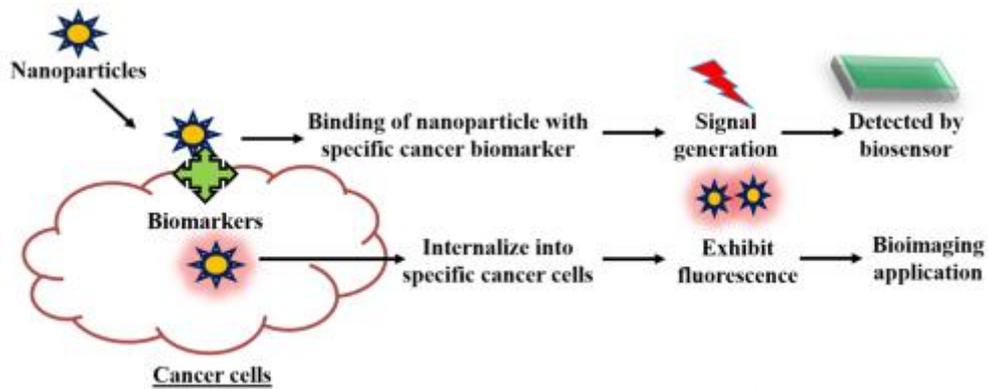
**Figure 20 :** Mécanisme anticancéreux des nanoparticules (Jeevanandam *et al.*, 2020).

Le dessin schématique démontre deux mécanismes anticancéreux possibles présentés par la majorité des nanoparticules phyto-synthétisées. La première approche anticancéreuse est l'inhibition directe des cellules cancéreuses par les nanoparticules soit en endommageant la paroi cellulaire et la protéine membranaire ; perturbation du transport transmembranaire des électrons ; et générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) pour faciliter l'apoptose. Des nanoparticules plus petites peuvent également pénétrer dans la cellule cancéreuse, générer des ROS, induire un stress oxydatif et perturber l'ADN, la chaîne de transport d'électrons, les enzymes et les protéines pour faciliter l'apoptose des cellules cancéreuses. La seconde approche est la dissociation des nanoparticules en ions qui fournit des activités anticancéreuses par les ions nanoparticules autonomes (Jeevanandam *et al.*, 2020).

La pénétration de nanoparticules dans les cellules cancéreuses peut entraîner un stress oxydatif et une pression osmotique élevée, qui sont responsables de l'apoptose (Morry *et al.*,

2017). Les nanoparticules internalisées peuvent se lier aux organites cellulaires pour perturber et conduire à une mort cellulaire programmée (Ghosh, 2019).

Le mécanisme de diagnostic du cancer tourne autour de deux principales applications, soit la bio imagerie ou les biocapteurs, comme indiqué en figure 21.



**Figure 21** : Mécanisme de diagnostic du cancer à l'aide de nanoparticules phytosynthétisées pour les biocapteurs et les applications de bio-imagerie (Jeevanandam et al., 2020).

Les nanoparticules peuvent soit se lier à un biomarqueur spécifique du cancer pour générer un signal exclusif à détecter par le biocapteur, soit s'intégrer dans la cellule cancéreuse pour présenter une fluorescence qui doit être détectée pour des applications de bio imagerie.

Des nanoparticules sont associées à des biocapteurs. Ils sont très sensibles aux changements même infimes de leur surface et rapide à délivrer des signaux aux capteurs (Kuang et al., 2017).

## Conclusion

Le cancer touche la quasi-totalité des tissus de l'organisme. Chaque cancer présente des caractéristiques qui lui sont propres mais les mécanismes qui engendrent ces tumeurs sont communs. Il s'agit d'une maladie génétique acquise due à la prolifération anarchique, au sein d'un tissu, de cellules ignorant les signaux de mort cellulaire et n'obéissant qu'à leur programme de réplication.

En effet, les cellules de l'organisme sont programmées pour se multiplier, croître, se différencier, puis mourir en réponse à un système complexe de signaux régis par le cycle cellulaire. Mais lors de la cancérogenèse, il y a rupture des contraintes normales de la croissance cellulaire, aboutissant à la prolifération anormale et anarchique d'un clone cellulaire.

L'action anti tumorale des huiles essentielles est liée à l'activation des cibles moléculaires menant à la mort de la cellule cancéreuse sans altérer les cellules normales.

Les alcaloïdes constituent un groupe à grande spécificité et efficacité dirigée contre plusieurs types de cancers métastatiques chimio- résistants. Son action cytotoxique est due d'une part l'inhibition de la polymérisation ou dépolymérisation des microtubules.

De nombreuses études ont montré que la curcumine est sûre et devrait être efficace dans le traitement de cancer.

Il existe plusieurs études qui appuient le caractère préventif de l'EGCG dans le cancer, une bonne compréhension des mécanismes par lequel l'EGCG réduit le risque de cancer.

## Résumé

Le cancer représente un problème majeur de santé publique. Les médicaments anticancéreux sont des substances naturelles ou chimiques susceptibles de tuer ou d'arrêter sélectivement la croissance des cellules cancéreuses actives. Ce travail consiste à étudier les substances naturelles phytosynthétiques, à action anticancéreuse. Les résultats de l'étude bibliographiques, indiquent que ces molécules luttent contre le cancer par différentes façons. Certaines substances inhibent l'activité de la topo isomérase comme les lignanes et les alcaloïdes. Les huiles essentielles modifient la signalisation cellulaire, induisent l'arrêt du cycle cellulaire et inhibent l'activité des protéines kinase. Les flavonoïdes bloquent la cancérogénèse. Aussi les Capsaïcinoïdes induisent l'apoptose et la curcumine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses par l'inhibition spécifique ou le blocage de la dégradation des protéines. Le thé vert dans lequel L'EGCG inhibe la cancérogénèse à tous les stades. Ce dernier inhibe l'angiogénèses et le développement des métastases. Les nanoparticules inhibent les cellules cancéreuses par la génération des espèces réactives de l'oxygène, qui provoque un stress oxydatif et perturbe l'ADN, la chaîne de transport d'électrons, les enzymes et les protéines pour faciliter l'apoptose des cellules cancéreuses.

**Mots clés :** Anticancéreux, Cancer, Molécules phytosynthétiques anticancéreuses.

## **Abstract**

Cancer is a major public health problem. Cancer drugs are natural or chemical substances that can selectively kill or stop the growth of active cancer cells. This work involves the study of natural phytosynthetic substances with anti-cancer action. The results of the bibliographic study, indicate that these molecules fight cancer in different ways. Some substances inhibit topoisomerase activity such as lignans and alkaloids. Essential oils alter cell signalling, induce cell cycle stoppage and inhibit protein kinase activity. Flavonoids block carcinogenesis. Capsaicinoids also induce apoptosis and curcumin inhibits the proliferation of cancer cells through specific inhibition or blocking of protein degradation. Green tea in which EGCG inhibits carcinogenesis at all stages. It inhibits angiogenesis and the development of metastases. Nanoparticles inhibit cancer cells through the generation of reactive oxygen species, which causes oxidative stress and disrupts DNA, electron transport chain, enzymes and proteins to facilitate apoptosis of cancer cells.

**Keywords:** Anticancer, Cancer, Anticancer phytosynthetic molecules.

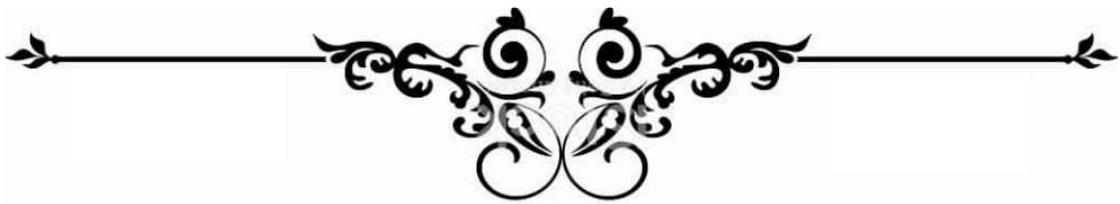
## ملخص

السرطان مشكلة رئيسية في مجال الصحة العامة. أدوية السرطان هي مواد طبيعية أو كيميائية يمكن أن تقتل أو توقف نمو الخلايا السرطانية النشطة بشكل انتقائي. ويشمل هذا العمل دراسة المواد الطبيعية ذات التمثيل النباتي مع الإجراءات المضادة للسرطان. نتائج الدراسة البليوغرافية، تشير إلى أن هذه الجزيئات تكافح السرطان بطرق مختلفة. بعض المواد مثل الليغان والقلويدات التي تمنع نشاط الطوبوايزوميراز. الزيوت الأساسية تغير إشارة الخلية، وتحفز توقف دورة الخلية وتحبط نشاط البروتين كيناز. الفلافونويدات تحجب السرطنة.الكابيسينويد أيضا يحفز على تخثر الأوعية الدموية والكوركومين يمنع تكاثر الخلايا السرطانية عن طريق كبح أو عرقلة تحلل البروتين على وجه التحديد. شاي أخضر فيه اج س ج يمنع التسرطن في جميع المراحل. وهو يمنع تولد الأوعية وتطوير الورم الخبيث. الجسيمات النانوية تمنع الخلايا السرطانية من خلال توليد أنواع الاكسجين التفاعلية، مما يسبب إجهاد مؤكسد ويعطل الحمض النووي، وسلسلة نقل الإلكترون، والإنزيمات والبروتينات لتسهيل تخثر الخلايا السرطانية.

**الكلمات المفتاحية:** أدوية المضادة للسرطان، السرطان، جزيئات فيتوسينتيكس المضادة للسرطان.



## **Références bibliographiques**



-A-

- **Adlercreutz H. (2002)**, Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncology* 6: 364-73.
- **Adlercreutz H, Bannwart C, Wahala K, et al. (1993)**, Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 44: 147-53.
- **Aggarwal S, Ichikawa H, Takada Y, Sandur SK, Shishodia S, Aggarwal BB. (2006)**, Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase and Akt activation. *Mol Pharmacol.* (69):195.
- **APARICIO GALLEGO G., DIAZ PRADO S., JIMENEZ FONSECA P., GARCIA CAMPELOR., CASSINELLOESPINOSA J., ANTONAPARICIO L.M., (2007)**, Cyclooxygenase-2 (COX2) : a molecular target in prostate cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 9 : 694-702.
- **Arai Y., Watanabe S., Kimira M., Shimoi K., Mochizuki R., Kinae N. (2000)**, Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr* 130(9): 2243–2250.
- **Arts, I.C., Hollman, P.C., Feskens, E.J., (2001)**. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 74, 227-232.
- **Andra S., Balu SK., Jeevanandham J., Muthalagu M., Vidyavathy M., San Chan Y., Danquah MK. (2019)**, Métal phytosynthétisé nanoparticules d'oxyde pour applications pharmaceutiques. *NaunynSchmiedeberg's Arch Pharmacol* 392 : 755–771.
- **Ayache Ghalia., Bourbia Hadjila (2012)** ; Activité anticancéreuse des alcaloïdes ; pdf ; Université de Jijel.
- **Azarova AM., Lyu YL., Lin CP., et al. (2007)**, Roles of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy and secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 11014-9.

## -B-

- **Balentine DA., Wiseman SA., Bouwens LC. (1997)**, La chimie des flavonoïdes du thé. *Crit Rev Food Sci Nutr* 37 : 693–704.
- **Bastos JK, Burandt CL, Nanayakkara NPD, Bryant L et McChesney JD (1996)**, Quantification des lignanes d'aryltétraline dans les parties de planteset parmi différentes populations de *Podophyllum peltatum* Par chromatographie liquide haute performance en phase inverse. *J. Nat. Prod.* 59 : 406–408.
- **Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, et al (2008)**, Biological effects of essential oils, a review. *Food Chem Toxicol* 46:446–75.
- **Banlard L. (1987)**, Anatomie, physiologie, microbiologie, dunoded, P : 320.
- **Beghoul S. (2008)**. Les Inhibiteurs de topo isomereses I en cancerologie. Mise en evidence d'un nouveau mecanisme d'action pro-apoptotique de la camptothecine. These doctorat. P:19.
- **Bellesoeur A, Cabel L, Hutt E, Moustarhfir M, Kurtz J-E. (2013)**, Cancérologie : Module 10. Edition 2013. Editions Vernazobres-Grego; 381 p.
- **Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. (2005)**, Chemistry of Natural Products. Narosa, New Delhi, India, Ch. 4, 237.
- **Birt DF, Hendrich S, Wang W (2001)**, Dietary agents in cancer prevention : flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther* 90:157–177.
- **Bjørling-Poulsen M. (2003)**, Issinger OG. CDNA array analysis of alterations in gene expression in the promyelocytic leukemia cell line, HL-60, after apoptosis induction with etoposide. *Apoptosis* ; 8 : 377-88.
- **Bouyahya • J. Abrini • Y. Bakri • N. Dakka (2018)**, Les huiles essentielles comme agents anticancéreux : actualité sur le mode d'action ; 16 : 254-267
- **Bosetti, C., Spertini, L., Parpinel, M., Gnagnarella, P., Lagioui, P., Negri, E., Franceschi, S., Montella, M., Peterson, J., Dwyer, J., Giacosa, A., La Vecchia, C., (2005)**. Flavonoïds and breast cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14, 805-808.
- **Buick RN, Messner HA, Till JE, McCulloch EA. (1979)**. Cytotoxicity of adriamycin and daunorubicin for normal and leukemia progenitor cells of man. *J Natl Cancer Inst* 62. P: 55-249.

- **Brooks JD, Thompson LU. (2005)**, Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 94: 461-7
- **Bylund A, Saarinen N, Zhang JX, et al. (2005).**

-C-

- **Canel C, Moraes RM, Dayan FE, Ferreira D. (2000)** Podophyllotoxin. *Phytochemistry* ; 54 : 115-20.
- **Centre François Besse, centre de lutte contre le cancer de Basse-Normandie. (2006)**, Cancer et environnement [Internet]. Disponible sur : <http://www.santeenvironnement-travail.fr>
- **Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, et al (2012)** D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. *Hum Exp Toxicol* 31:798–811.
- **Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. (2001)**, Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* (21):2895.
- **CHUNG FL., SCHWARTZ J., HERZOG CR., YANG YM. (2003)**, Tea and cancer prevention: studies in animal and humans, *Journal of Nutrition*; 133 (10): 3268S-3274S
- **CHUNG LY., CHEUNG TC., KONG SK., FUNG KP., CHOY YM., CHAN ZY., KWOK TT. (2001)**, Induction of apoptosis by green tea catechins in human prostate cancer DU 145 cells. *Life Sci.*; 68 :1207-1214.
- **Clifford B, Beljin M, Stark GR, Taylor WR. (2003)**, G2 arrest in response to topoisomerase II inhibitors the Role of p53. *Cancer Res*; 63: 4074-81
- **Carter P. (2001)**. Improving the efficacy of antipody-based cancer therapie. P: 118-129.
- **FASSINA G. (2004)**, Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3-gallate. *Clinical cancer Research*; 10(14): 4865-4873.
- **Collin, S., & Crouzet, J. (2011)**. Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire.Lavoisier.
- **Cosse JP, Sermeus A, Vannuvel K, et al. (2007).**

#### **-D-**

- **Dacosta Y. (2003)**, Les phytonutriments bioactifs, Ed. Yves Dacosta, Paris, p. 317.
- **Danbara N, Yuri T, Tsujita-Kyutoku M, et al. (2005)**, Enterolactone induces apoptosis and inhibits growth of Colo 201 human colon cancer cells both in vitro and in vivo. *Anticancer Res*; 25: 2269-76.
- **De Feo V., De Simone F., Senatore F. (2002)**, Potential allelochemicals from the essential oil of *Ruta graveolens*. *Phytochemistry* 61:573–8.
- **Deb Dipanwita D, Parimala G, Saravana Devi S, et al (2011)**, Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60. *Chem Biol Interact* 193 : 97–106.
- **Demaille A., Cappelaere P. (1989)**. *Prevention et diagnostique des cancers*. Edition : Technique et Documentation - Lavoisier. P : 65-92.
- **Dewick PM. (2001)**. *Medicinal Natural Products*. Wiley. P: 291.
- **Duquénois P., Anton R. (1968)**, Search for derivatives of anthracene in 2 African Cassia: *Cassia nigricans* Vahl et *Cassia podocarpa* Guill. *Ann Pharm Fr* 26:607–14.

#### **-E-**

- **El Maalouf G, Rodier JM, Faivre S, Raymond E. (2007)**, Could we expect to improve survival in small cell lung cancer? *Lung Cancer*; 57: 30-4.

#### **-F-**

- **FASSINA G. (2004)**, Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3-gallate. *Clinical cancer Research*; 10 (14): 4865-4873.
- **Fink, B.N., Steck, S.E., Wolff, M.S., Britton, J.A., Kabat, G.C., Gaudet, M.M., Abrahamson, P.E., Bell P., Schroeder, J.C., Teitelbaum, S.L., Neugut, A.I., Gammon, M.D., (2007)**. Dietary flavonoid intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 16, 2285-2292.
- **Foa J, Bartolin R, Delboyc. (1985)**. *Manuel de therapeutique medical*. Ed : Masson (paris) P : 344.

- **Frédéric Lamblin, Christophe Hano, Ophélie Fliniaux, François Mesnard, Marc-André Fliniaux, Éric Lainé (2008)** ; Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers ; MEDECINE/SCIENCES ; 24 : 511-9.
- **Friedrich H (1976)**, Phenylpropanoid constituents of essential oils. *Lloydia* 39:1–7

### -G-

- **Garcia-Closas, R., Gonzalez, C.A., Agudo, A., Riboli, E., (1999)**. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control* 10, 71-75.
- **Gerrits CJ, Dejonge M J, Schellens J H, Stoter G, Verweij J. (1997)**. Topoisomerase I inhibitors: the relevance of prolonged exposure for present clinical Development *Br J Cancer*.76. P: 62- 952.
- **Gould KS, Lister C. (2005)**, Flavonoid functions in plants. In: Andersen OM, Markham KR (eds) *Flavonoids chemistry, biochemistry and applications*. CRC Press Taylor & Francis Group, London, pp 397–442.
- **GOUNI-BERTHOLD I, SACHIDINIS A., (2004)**, Molecular mechanisms explaining the preventive effects of catechins. *Curr Pharm Des.* ;10 (11) :1261-71.
- **Ghosh C (2019)** Nanoparti supramoléculaire auto-assemblé clé pour le ciblage des organites dans le cancer. Thèse de doctorat, Institut indien des sciences, de l'éducation et de la recherche, Inde.
- **Guenfoudi-Roullaud MP, Menat C, Girard F, et al. (1998)**, Etoposide et risque leucémogène. *J Pharm Clin* ; 17 : 71-3.
- **Gurung RL, Lim SN, Khaw AK, et al (2010)**, Thymoquinone induces telomere shortening, DNA damage and apoptosis in human glioblastoma cells. *PLoS ONE* 5:12–24.
- **GUPTA S. (2000)**, Growth inhibition cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen insensitive human prostate carcinoma cells, *Toxicolog. Appl. Pharmacol.* 164: 82-90.

### -H-

- **HASTAK K. (2003)**, Role of P53 and NF-Kappa B in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCap cells. *Oncogene*. 22: 4851-4859.

- **Hall C III, Tulbek M, Xu, Y. Flaxseed. Adv Food Nutr Res (2006);** 51: 1-97.
- **Hande K. Topoisomerase II inhibitors. Update Cancer Ther (2006);** 1: 3-15.
- **Harborne, J. B., and Herbert B. (1995),** Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants. Bristol: Taylor & Francis.
- **Harper. (2001).** Biochimie. Paris. P: 623.
- **Hassan S., Mathesius U. (2012),** The role of flavonoids in root – rhizosphere signalling: opportunities and challenges for improving plant–microbe interactions. J Exp Bot 63(9):3429–3444.
- **HARPER CE., PATEL BB., WANG J., ELTOUM IA., LAMARTINIERE CA. (2007),** Epigallocatechin-3-gallate supresses early stage but not late-stage prostate cancer in TRAMP mice: mechanisms of action. Prostate. 67: 1576-1589
- **Hill MJ, Thompson MH. (1984).** Role of endogenous carcinogens. In: risk factors and multiple cancer, edite par still BR. chichester, john wiley and sons. P : 103-134.
- **Hoerni B. (2001).** cancerologie et hematologie. Paris. P : 32.
- **Hussain A, Brahmabhatt K, Priyani A, et al (2011).** Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells. Cancer Biother Radiopharm 26: 519 – 27.

- I -

- **Imbert F. (1998),** Discovery of podophyllotoxin. Biochimie; 80: 207-22.
- **Institut national du cancer (2008).** Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Disponible sur : e-cancer.fr
- **Isman MB. (2000);** Plant essential oils for pest and disease management. Crop Prot 19:603–8.

-J-

- **Jeevanandam, Prabir Kumar Kulabhusan, Godfred Sabbih, Muhammad Akram, Michael K. Danquah (2020),** la science et la technologie.
- **JOHNSON JJ., BAILEY HH., MUKHTAR H. (2010),** Green Tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: A translational perspective. Phytomedicine; 17: 3-13.

- **JUNG YD., ELLIS LM. (2001)**, Inhibition of tumor invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea, *Internal journal of Experimental Pathology*. 82(6): 309-316.

**-K-**

- **Kinlen J. (1982)**. immunologic factor, In: cancer epidemiology and prevention, edite par Schottanfeld D et Fraumeni J, philadelphia: WB saunder. P: 494-505.
- **Kitts DD., Yuan YV., Wijewickreme AN., Thompson LU. (1999)**, Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem*; 202: 91-100.
- **Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliovaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., Aromaa, A., (2002)**. Flavonoïds intake and the risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, 560-568.
- **Kuang T., Chang L., Peng X., Hu X., Gallego-Perez D. (2017)** : Molecunano-capturs de balise lar pour sonder les cellules cancéreuses vivantes. *Les tendances Biotechnol* 35 : 347–359.

**-L-**

- **Lainé E, Hano C, Lamblin F. (2007)**, Les lignanes phyto-oestrogènes du lin sont - ils des Bien faiseurs méconnus ? *Phytothérapie*; 5: 121-8.
- **Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, et al. (2007)**, Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *The Oncologist* ; 12 : 1096-104.
- **Lavelle F. (2002)**. Nouveaux taxanes et derives d'epothilone en cours d'etudes cliniques. *Bull Cancer* 89. P : 50-343.
- **Lechat P., (2006)**. Pharmacologie DCEMI, Ed : CH4-PS. Paris. p : 353-354.
- **Le Marchand, L., Murphy, S.P, Hankin, J.H., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N., (2000)**. Intake of flavonoïds and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 9, 154-160.
- **Leroy D, Kajava AV, Frei C, Gasser SM. (2001)**, Analysis of etoposide binding to subdomains of human DNA topoisomerase II alpha in the absence of DNA. *Biochemistry*; 40: 1624-34.
- **Lee IC et al (2016)**. Évaluation comparative de la toxicité et de la bio distribution chez le rat après une exposition orale subchronique à des cuivre nanométrique particules et microparticules. *Partie Fibre Toxicol* 13 : 56.

- **LEROY Romain, (2019)**, LA CURCUMINE : PROVENANCE ET POTENTIELS THERAPEUTIQUES, thèse de doctorat en pharmacie, FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE, 100.
- **Li P, Rajendran F, Sethi G. (2010)**. Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway. *Br J Pharmacol* 161:541–54.
- **Li QY, Zu YG, Shi RZ, Yao LP. (2006)**. Review Camptothecin: Current Perspectives. P:1- 17.
- **Lieberman R. (2002)**. "Chemoprevention of prostate cancer: current status and future direction" *cancer and metastasis reviews* 21 (3). P: 297-309.
- **López-Lázaro. (2008)**. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *M. Nutr Food Res.* 2008 Jun;52 Suppl 1: S103-27. Review.
- **Lu XG, Zhan LB, Feng BA, et al (2004)**. Inhibition of growth and metastasis of human gastric cancer implanted in nude mice by d-limonene. *World J Gastroenterol* 10 : 2140 – 4.
- **Luo, XJ, J. Peng et Y. Li, (2011)**. Progrès récents de l'étude sur les capsaïcinoïdes et les capsinoïdes. *EUR.J. Pharmacol.*, 650: 1-7.

-M-

- **Malonne H, Atassi G. (1997)**. DNA topo-isomerase targeting drugs: mechanisms of action and perspectives. *Anti-Cancer Drug.* 8. P: 22-811.
- **Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, et al (2010)**. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci* 86:936–41 81. Hussain A, Brahmhatt.
- **Manuele MG, Barreiro Arcos ML, Davicino R, et al (2010)**. Limonene exerts antiproliferative effects and increases nitric oxide levels on a lymphoma cell line by dual mechanism of the ERK pathway: relationship with oxidative stress. *Cancer Invest* 28 :135 – 45.
- **Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, et al. (1996)**. Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sci* ; 58 : 429-36.

- **Marieonge. (2006).** Cancérologie et biologie marqueurs tumoraux organe par organe. P : 15.
- **Marlène CAROL, (2017).** Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie, thèse de doctorat en pharmacie, UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES,145 p.
- **Moodey T W. (2006).** "peptides hormones and lung Cancer" panminerva medica. P: 19-20.
- **Moraes-Cerdeira RM, Burandt CL, Bastos JK, Nanayakkara NPD & McChesney JD (1998).** Propagation in vitro de Podophyllum peltatum. Planta Med. 64: 42–45.
- **Moraes RM, Burandt C, Ganzera M, Li XL, Khan I et Canel C. (2000).** L'American mayapple revisité -Podophyllum peltatum- Encore une culture commerciale potentielle ? Econ.Bot.54 : 471–476.
- **Mori, A., S. Lehmann, J. O'Kelly, T. Kumagai et JC Desmond et al., (2006).** La capsaïcine, un composant du rouge poivrons, inhibe la croissance des androgènes indépendants, p53cellules cancéreuses de la prostate mutantes.Cancer Res., 66: 3222-3229.
- **Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W. (2017).** Stress oxydatif dans le cancer et la fibrose : opportunité d'intervention thérapeutique avec des composés antioxydants, des enzymes et des nanoparticules. Redox Biol 11 : 240–253.

-N-

- **Nagata S. (1997).** Apoptosis by death factor. Cell 88:355–65.
- **Noda K, Nishiwakil Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N. (2002).** Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl JMed. 346. P : 85-91.

-O-

- **Old L. (1996) ;** L'immunothérapie. Les progres de la lutte contre le cancer. P: 592-603. overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. Urology 54: P: 9-22.

## -P-

- **Park KR, Nam D, Yun HM. (2011).**  $\beta$ -caryophyllene oxide inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of PI3K/Akt/mTOR/S6K1 pathways and ROS-mediated MAPKs activation. *Cancer Lett* 312:178–88.
- **Perucka, I. et W. Oleszek, (2000).** Extraction et détermination des capsaïcinoïdes dans les fruits du piment fort *Capsicum annum* L. par spectrophotométrie et chromatographie liquide performante. *Food Chem.*,71: 287-291.
- **Prasad K. (1997);** Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, Thompson LU.1999
- **Privat M. (1985).** Therapeutique. *Encyclopedie universalis.* P: 1122-1126.
- **Pinder AR.** The chemistry of terpenes. Chapman & Hall London, New York.

## -Q-

- **Qioenijm C, Camatnr R, Bayelet R. (1971).** Le Cancer en Afrique Medecine d'AC Noire. P:165-185.

## -R-

- **Rajput S, Kumar BN, Dey KK, et al (2013).** Molecular targeting of Akt by thymoquinone promotes G1 arrest through translation inhibition of cyclin D1 and induces apoptosis in breast cancer cells. *Life Sci* 93:783–90.
- **Rauha JP, Remes S, Heinonen M, et al (2000).** Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *Int J Food Microbiol* 56 :3–12.
- **Robert J. (2007).** Les poisons du fuseau. P: 766.

## -S-

- **Samanta A, Das G, Das SK. (2011).** Roles of flavonoids in plants. *Int J Pharm Sci Technol* 6(1):12–35.
- **Schottner M, Spiteller G. (1998).** Lignans interfering with 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone binding to human sex hormone-binding globulin. *J Nat Prod* ; 61 : 119-21.
- **Scotte F, Colonna P, Andrieu J-M. (2008).** cancerologie. Paris. P : 17-19.

- **Seyoum, A., Asres, K., & El-Fiky, F. K. (2006).** Structure–radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry*, 67, 2058-2070.
- **Sharma RA, McLelland HR, et al. (2001).** Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2001 Jul;7(7):1894-900.
- **Sharma SK, Vij AS, Sharma M. (2013).** Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol.* nov 2013;720(1!3):55!62.
- **SIDDIQUIIA, SHUKLAY., ADHAMIVM., SARFARAZS., ASIMM., HAFEEZBB., MUKHTAR H. (2008).** Suppression of NFKappaB and is regulated gene products by oral administration of green tea polyphenols in an autochothonous mouse prostate cancer model. *Pharm. Res.* 25: 2135-2142.
- **Skrzypski, M., M. Sassek, S. Abdelmessih, S. Mergler et C. Grötzing et al., (2014).** La capsäicine induit une cytotoxicité chez cellules tumorales neuroendocrines pancréatiques via mitochondrial action. *Cellule. Signal.*, 26 : 41-48.
- **Smeds AI, Eklund PC, Sjöholm RE, et al. (2007).** Quantification of a broad spectrum of lignans in cereals, oilseeds, and nuts. *J Agric Food Chem*; 55: 1337-46.
- **Stiborova M, Rupertova M, Frei E. (2011).** Cytochrome P450- and peroxidase-mediated oxidation of anticancer alkaloid ellipticine dictates its anti-tumor ficiency .175- 185.
- **Sung PA, Libura J, Richardson C. (2006).** Etoposide and illegitimate DNA double-strand break repair in the generation of MLL translocations: new insights and new questions. *DNA Repair*; 5: 1109-18.

-T-

- **Takimoto C H, Guemei A A, Cottrello J, BandAND R, Rehman H, Prudhomme M, Pavlov M V, Grem J L, IsmailS AS, BowenO D, TaylorA RE. (2001).** Human plasma carboxylesterase and butyrylcholinesterase enzyme activity: correlations with SN-38pharmacokinetics during a prolonged infusion of irinotecan. *Cancer Chemother Pharmacol.*47. P : 90-283.
- **Tietze R. et al. (2015).** Administration de médicaments à base de nanoparticules magnétiques pour thérapie contre le cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 468 : 463–470.
- **Thompson et al. (2005).**

- **Thierry S. (1994).** Plantes, molecule et médicaments. Paris. P: 31-83.
- **Tundis R, Loizzo MR, Bonesi M. (2009).** In vitro cytotoxic effects of *Senecio stibianus* Lacaita (Asteraceae) on human cancer cell lines. *Nat Prod Res* 23 :1707–18.

**-V-**

- **Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. (1999).** Taxanes: An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 54 : P : 9-22.
- **VAYALILPK., KATIYARSK. (2004).** Treatment of epigallocatechin-3gallateinhibitsmatrix metalloproteinases2 and -9 via inhibition of activation of mitogen activated protein kinases, c-jun and NFkappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells, *Prostate*; 59: 33-42.

**-W-**

- **Wargnier R. (2004).** Dosage de l'ADN topoisomerase I dans les lignes cellulaires issues.
- **Whiting, S., E. Derbyshire et BK Tiwari, (2012).** Capsaicinoids et les capsinoïdes. Un rôle potentiel pour la gestion du poids ? UN examen systématique des preuves. *Appétit*, 59 : 341-348.

**-Y-**

- **Yaker. (1985).** *Cancerologie generale*, Ed : office des publications universitaire (Algerie). P : 20-40.
- **Yazan LS, Ng KW, Al-Naqeeb G, et al. (2009).** Cytotoxicity of thymoquinone (TQ) from *Nigella sativa* towards human cervical carcinoma cells (HeLa). *J Pharm Res* 2:585–9.
- **Yin QH, Yan FX, Zu XY, et al. (2012).** Anti-proliferative and proapoptotic effect of carvacrol on human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2. *Cytotechnology* 64:43–51.

**-Z-**

- **ZAVERI NT. (2006).** Green tea and its polyphenolic catechins, medicinal uses in cancer and non cancer applications. *Life Sciences*. 78: 2073-2080.

- **Zhu B, Li Y., Lin Z., Zhao M., Xu T., Wang C., Deng N. (2016).** Argent nanles oparticules induisent l'apoptose des cellules HePG-2 par l'intermédiaire de ROS Voies de signalisation. Nanoscale Res Lett 11 : 198.

**Les sites :**

<http://www.santéenvironnement-travail.fr>

[www.ency-education.com](http://www.ency-education.com)

[www.bee-paysage.fr](http://www.bee-paysage.fr)

[www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)

[www.journaldemontreal.com](http://www.journaldemontreal.com)

[www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr)

[www.novethic.fr](http://www.novethic.fr)

**Thème : Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode action**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée

Le cancer représente un problème majeur de santé publique. Les médicaments anticancéreux sont des substances naturelles ou chimiques susceptibles de tuer ou d'arrêter sélectivement la croissance des cellules cancéreuses actives. Ce travail consiste à étudier les substances naturelles phytosynthétiques, à action anticancéreuse. Les résultats de l'étude bibliographiques, indiquent que ces molécules luttent contre le cancer par différentes façons. Certaines substances inhibent l'activité de la topo isomérase comme les lignanes et les alcaloïdes. Les huiles essentielles modifient la signalisation cellulaires, induisent l'arrêt du cycle cellulaire et inhibent l'activité des protéines kinase. Les flavonoïdes bloquent la cancérogénèse. Aussi les Capsaïcinoïdes induisent l'apoptose et la curcumine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses par l'inhibition spécifique ou le blocage de la dégradation des protéines. Le thé vert dans lequel l'EGCG inhibe la cancérogénèse à tous les stades. Ce dernier inhibe l'angiogénèse et le développement des métastases. Les nanoparticules inhibent les cellules cancéreuses par la génération des ROS, qui provoquent un stress oxydatif et perturbent l'ADN, la chaîne de transport d'électrons, les enzymes et les protéines pour faciliter l'apoptose des cellules cancéreuses.

**Mots-clés :** Anticancéreux, Cancer, Molécules phytosynthétiques anticancéreuses**Jury d'évaluation :****Président :** Dr Mokrani E. (MCB – UFM Constantine1)**Rapporteur :** Dr BOUKHALFA H. (MCB – UFM Constantine1).**Examinatrice :** Dr Dahmani I. D. (MCB- UFM Constantine1)