

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUE ET DES SCIENCES AGRONOMIQUE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'étude



En vue de l'obtention du diplôme en biologie et physiologie végétale

Thème

L'effet thérapeutique des plantes médicinale sur le cancer du poumon

Proposé et dirigé par

- Mr. ASLA .-

Réalisé par:

- YAHIAOUI Nasrine

Mémoire soutenu le 15 Octobre 2025 devant les jurés composé de:

Mr : SADOU M.C.B UMMTO

Mme : TALEB. K M.C.A UMMTO

Mr : ASLA.T M.A.A UMMTO

Promotion 2025

Remerciements

Ce mémoire de fin d'études représente l'aboutissement d'un travail rigoureux, mené avec engagement et persévérance. À travers ces remerciements, nous souhaitons exprimer notre reconnaissance envers celles et ceux qui nous ont soutenus, guidés et accompagnés tout au long de ce parcours.

Nous tenons à adresser nos plus sincères remerciements à M. ASLA, notre encadrant, pour son accompagnement attentif, ses conseils éclairés et la qualité de ses retours tout au long de cette recherche. Son exigence, sa disponibilité et son regard critique ont grandement contribué à la solidité de ce travail.

Nos remerciements s'adressent également aux membres du jury, M^{me} TALEB KARIMA ET M^s, SADOU, pour l'intérêt porté à notre travail, ainsi que pour le temps consacré à l'évaluation de ce mémoire. Leurs remarques et observations constituent pour nous un prolongement essentiel de cette réflexion.

Nous remercions l'ensemble du corps enseignant de l'UM MTO pour la richesse des enseignements dispensés durant notre formation. Les connaissances transmises, tout comme les exigences pédagogiques rencontrées, ont constitué un socle déterminant dans la réalisation de ce mémoire.

Nous souhaitons également remercier les personnes qui ont contribué à notre étude, que ce soit par leur témoignage, leur temps ou leurs réponses. Leur participation a apporté une valeur concrète et précieuse à notre travail de recherche.

Enfin, nous adressons notre gratitude à nos proches - familles et amis - pour leur soutien indéfectible,

leur compréhension et leur patience tout au long de cette période exigeante. Leur présence a été un véritable appui.

La collaboration en binôme a été, tout au long de ce projet, fondée sur une répartition équilibrée des responsabilités, une confiance mutuelle et une réelle complémentarité. Cette dynamique a donné naissance à un travail que nous sommes fiers de porter à deux voix.

Dédicaces

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers.

À mes chers parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'immensité de mon respect, de mon amour éternel et de ma gratitude pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien-être. Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez toujours portés. J'espère que votre bénédiction m'accompagnera tout au long de ma vie. Maman, repose ton cœur... Ton rêve est enfin devenu réalité. Ta petite fille est aujourd'hui diplômée, comme tu l'as tant imaginé et désiré.

*À mes merveilleux frères, , À mes chères sœurs, ,
Merci
pour votre soutien moral et vos précieux conseils tout au long de mes études. Votre amour sans limite a été une force inestimable qui m'a porté chaque jour.*

*Je dédie ce mémoire à la mémoire de ma tante **FATMA ARABI**, dont la sagesse et le soutien ont marqué mon parcours.*

.À toute ma famille, À tous mes amis, À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment, Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

YAHIAOUI NASRINE

Liste des abréviations:

ADN : Acide Désoxyribonucléique

OMS: organisation mondiale de la santé

TEM:transition épithéliales mésenchymateur

P5: gène antitumorales

COX-2: cyclooxygénase2

AHC: les aminés heterocyclique

HAP:les hydrocarbures aromatiques hétérocyclique

VEGF:facteur de croissance d'endothélium vasculaire

CDK: kinase dépendante des cyclines

P53: Suppresseur tumeurs muté

Bcl et Bcl-XL:régulateurs anti-apoptotiques

Bax Bim Puma : facteurs pré-apoptotiques

PDGF:facteurs de croissance dérivé des plaques

VEGF: facteur de croissance d'endothélium vasculaire

TME:microenvironnementtumorale

CBNPC : cancer du poumon non à petites cellules

ROS:espèce réactives d'oxygène

NFκ-B :facteur nucléaire-κB

TNF:facteur de nécrose tumorale

EGFR: facteur de croissance épidermique

HER2: facteur de croissance épidermique humaines

Cyt c :cytochrome c

MT: médecine complémentaire

MTC: médecine alternative chinoise

CL: curcuma longa

CUR:curcumine

NF-κB: facteur nucléaire-κB

MAPk: Protéine-kinase activée par des agents mitogènes

A59: lignées cellulaires de cancer du poumon

P CNA:antigènes nucléaire des cellules prolifératives

Rg1 et Rg2 et Rg3 et Rh1 et Rh2: des Gingénosides

TQ : thymoquinone

NCI-H 460 :H460) une lignée cellulaire de carcinome pulmonaire à grandes cellules humain

NCI :National Cancer Institute américain,

BCL-2 :promoteur de l'apoptose

JAK2:Janus Kinase 2 (Janus kinase 2) ou protéine kinase

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Transducteur du signal) et activateur de transcription 3)

CDK:Cyclindependent kinase

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase;

Akt:Protein kinase B

mTOR:Mammalian target of rapamycin

AMPK: 5' adenosine monophosphate activateprotein kinase

Bax: Bcl-2-associated X protein

Bcl-2: B-celllymphoma

GAE: extraits aqueux de gingembre

NSCLC: cancer d'épithélium pulmonaire non à petites cellules

CBNPC:cancer du poumon non à petites cellules

Pg: Panax ginseng

Phosphatidylinosito

Nk: cellules tueuses naturelles

SPC-A1, CL1–5, H1299, A-427, H23 et A549 : H460, H146 :lignées cellulaires du cancer du poumon

SPC-A1, CL1–5, H1299, A-427, H23: lignées cellulaires de cancer du poumon

PI3k : phosphatidylinositol-3-kinase

lecancer du poumon non à petites cellules::NSCLC ; cellules A549 et H292

LC: cancer du poumon

PolyE : PolyphénonE

ERO: espèces réactives de l'oxygène

H2O2 :Leperoxyd d'hydrogène

LNCaP et DU145 : cellules du cancer de biostatistics

EGCG: (gallate d'épigallocatechine)

FDA:Food and Drug administration

OMS: organisation mondiale de la santé

DMBA: 7,12-diméthylbenz(a)-anthracène

RSV: resvératrol

ARN:espèce réactif d'azote

protéines kinases MAPK,

JNK: c-Jun N-terminal kinase

IκB kinase (IKK) ; des voies de signalisation des facteurs de croissance

CDK : des protéines du cycle cellulaire

(Bcl-2): le lymphome à cellules B 2

ERK: Extracellular signal-regulated kinases.

VEGF :Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

ARN: acide ribonucleique

miARN : MicroARN

lncARN : Long ARN

ARM: acide ribonucleique Messenger

cholangiocarcinome (CCA) :le cancer des voies biliaires

TNF : facteur de nécrose tumorale

MAPK :phosphorylationde la MAP kinase

PELP1 :proline, acide glutamique et leucine

PARP:Poly-ADP-ribose polymérase

LC3:Protéine 1A/1B associée aux microtubules

CDC27 (Cell Division Cycle 27) :

Eg5 (Kinesin-5)

CXCR4 : C-X-C motif chemokine receptor type 4 (Récepteur de chimiokine de type 4 à motif C-X-C). C'est un récepteur cellulaire

CXCL12 : C-X-C motif chemokine ligand 12 (Ligand 12 de chimiokine à motif C-X-C). C'est une petite protéine (chimiokine)

SDF-1 : Stromal cell-Derived Factor 1 (Facteur 1 dérivé des cellules

GST : Glutathion S-transférase (Enzyme de phase II qui catalyse la conjugaison du glutathion pour neutraliser les composés toxiques)

NQO1 : NAD(P)H:quinone oxydoréductase 1 (Enzyme antioxydante qui protège contre le stress oxydatif causé par les quinones)

Nrf2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Facteur de transcription clé qui régule l'expression de nombreux gènes de défense antioxydante)

tBHQ : Tert-butylhydroquinone (Composé chimique largement utilisé comme activateur pharmacologique de la voie Nrf2)

AKT : la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (),

JAK : la voie de signalisation de la Janus kinase

transducteur de signal et activateur de transcription (STAT),

la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK),

(NF- κ B) : facteur nucléaire kappa B

CCA: le cholangiocarcinome

TIMP: Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases

MMP :Métalloprotéinase matricielle

BCL2/ B-cell lymphoma 2) : Protéine anti-apoptotique

BAX Bcl-2-associated X) : Protéine pro-apoptotique

(MMP-2):métalloprotéinases matricielles

quercétine (QP)

Q3G :quercétine-3-glucuronide

Q3S quercétine-3-sulfate

MEC :matrice extracellulaire

tBHQ :tert-butylhydroquinone

NLRP3: Protéine 3 contenant le domaine pyrine, le domaine NACHT et des répétitions riches en leucine (également appelée cryopyrine

COX-1 : Enzyme constitutive, présente en permanence dans l'organisme)

Liste des figures

Figure 1: Les phytochimiques peuvent exercer leurs effets chimiopréventifs en bloquant les événements clés d'initiation et de promotion tumorale, inversant ainsi le stade pré-maligne. Ces agents peuvent également prévenir la tumorigenèse en inhibant ou en ralentissant la progression tumorale ou en favorisant la différenciation cellulaire.

Figure 2 : Le carcinome bronchogène ou Cancer du poumon

Figure 3: Cancer hallmarks with the main regulatory biomarkers. VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; EGF, epidermal growth factor; hepatocyte growth factor; ATM, ataxia-telangiectasia mutated; PTEN, phosphatase and tensin homolog; APC, adenomatous polyposis coli; BRCA1 and BRCA2, breast cancer gene 1 and 2; RB retinoblastoma; WT1, Wilms tumor; CDKs, cyclin-dependent kinase; IGF-1R, insulin-like growth factor receptor; HIF-1, hypoxia-inducible factor-1; HK2, hexokinase 2; PKM2, pyruvate kinase isoform M2; PFKFB3, 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3; PD-L1, programmed death ligand 1; MHC, major histocompatibility complex; CD8, cluster of differentiation

Figure 4: Several signaling pathways are involved in the anticancer mechanisms of 6-gingerol. CDK: Cyclin-dependent kinase; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase; Akt: Protein kinase B; mTOR: Mammalian target of rapamycin; AMPK: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase; Bax: Bcl-2-associated X protein; Bcl-2: B-cell lymphoma

Figure 5. The potential mechanism for the antioxidant action of 6-shogaol: 6-shogaol leads to the translocation of Nrf2 into the nucleus and increases the expression of Nrf2 target genes by modifying Keap1 and preventing Nrf2 from proteasomal degradation. Thus, the level of GSH increases, and the level of ROS decreases. Abbreviations: Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Keap1, Kelch-like ECH-associated protein 1; NQO1, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) quinone dehydrogenase 1; HO-1, heme oxygenase-1; GCLC, glutamate-cysteine ligase catalytic subunit; GCLM, glutamate-cysteine ligase modifier subunit; Trx1, thioredoxin 1; TrxR1, thioredoxin reductase 1; AKR1B10, Aldo-keto reductase family 1 member B10; FTL, ferritin light chain; GGTLA4, γ -glutamyltransferase-like activity 4; ROS, reactive oxygen species; GSH, glutathione; ARE, antioxidant response element.

Figure 6 : Activités pharmacologiques des composés bioactifs de *S. miltiorrhiza* entraînant des effets antitumoraux

Figure 7 : Impact phytochimique anticancéreuse après activation de expression de divers gènes protéines et enzymes et cascades de signalisation ai de bloquer initiation et la progression de cancer

Sommaire

Introduction générale.....	01
-----------------------------------	-----------

Chapitre I : Généralité sur le cancer

I.1 Définition de cancer :.....	4
I.2 Cancérogenèse :	4
1.2.1L'initiation tumorale :	5
1.2.2La promotion tumorale :.....	5
1.2.3La progression tumorale :.....	6
1.3. Les Causes du cancer :	6
1.3.2-Les rayonnements ionisants :.....	7
1.3.3-Les maladies infectieuses :.....	7
1.3.4 les possibles altérations génétiques :.....	7
1.3.5 les substances potentiellement dangereuses	8
1.4 L'angiogenèse :.....	9
1.6 Définition des tumeurs	10
1.6.1Les tumeurs :.....	10
1.6.2Les tumeurs bénignes et malignes :.....	10
1.6.3 Les carcinomes ,	10
1.6.4 Les sarcomes	10
1.7 Les caractéristiques du cancer comme cibles pour les produits: naturels :.....	10
1.7.1 Instabilité génomique	11
1.7.2 Signalisation proliférative soutenue	11
1.7.3 Évasion de la signalisation anti-croissance	11
1.7.4. Résistance à l'apoptose	12
1.7.5. Immortalité réplivative	12
1.7.6 Métabolisme dysrégulé :	12

1.7.8 Inflammation favorisant la tumeur	13
1.7.9 Angiogenèse	13
1.7.10 Invasi on tissulaire et m étastase	13
1.7.11 Évasion immunitaire.....	14
1.8 Incidence du cancer :	14
1.9 Traitement du cancer :	15
1.9.1 La chimiothérapie :	15
1.9.2 Thérapie ciblée	19
1.9.3 Thérapie anti angiogénique	20
1.9.4 Immunothérapie	20
1.10. Réponses immunitaires anti-tumorales.....	20
1.11. Les traitements alternatives.....	21

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2-1-Médecines traditionnelles :	23
2.1 Définition :	23
2.2 Plante et cancer.....	23
2-3-médecine traditionnelle chinoise (MTC) :	24
2.4 Histoire de la phytothérapie ou médecine traditionnelle :	25
2.5-Utilisation des plantes médicinales chinoise :	26
2.6 L'importance de l'utilisation de plantes médicinales :	26
2.7 Les plantes utilisées dans la médecine traditionnelle Dans la prévention des tumeurs malignes (cancer du poumon):.....	27
2.7. Curcuma longa (CL, Jiang Huang en chinois)	27
2.7.1 Description botanique du Curcuma longa:.....	27
2.7.2 Propriétés pharmacologiques de Curcumine :	27

2.7.4Propriétés de curcumine contre le cancer du poumon :	28
2.7.5Mécanismes d'action de la curcumine :	28
2.7.6Activité sur apoptose :.....	32
2.8 Zingibre officinale Roscoe :	33
2.8.1Propriete pharmacologique	33
2.8.2Mécanismes d'action :.....	34
2.8.3Activité anticancéreuse :	36
2.8.4Activite sur apoptose :.....	36
2.8.5Activite antioxydant :	37
2.8.6Les inconvenients de ce composé	37
2.9Panax ginseng (PG, Ren Shen en chinois)	38
2.9.1Description botanique :	38
2.9.2Principes actif :.....	38
2.9.3Propriété pharmacologiques :.....	38
2.9.4Activité anticancéreuse :	38
2.10. 1Description botanique de l' <i>Ocimum basilicum</i> Ocimum basilicum :	39.
2.10.2 Propriété pharmacologiques :.....	40
2.10.3Activité anticancéreuse :	40
2.11. <i>Nigella sativa</i> :	41
2.11.1. propriete pharmacologique :.....	41
2.11.2. Activité anticancéreuse :.....	42
2.11.3Mècanisme d'action :	42
2.12 <i>Salvia miltiorrhiza</i> ou sauge rouge (Danshon) :.....	43
2.12.2Composes bioactifs de <i>Salvia miltiorrhiza</i> :.....	43
2.12.3Propriete pharmacologique :	44
2.12.4Inhibition de la prolifération :	45
2.12.5Activite antimetastatique.....	46

2.12.6effets senergitique.....	47
2.12.7. Un effet thérapeutique dans le cancer du poumon non à petites cellules.....	47
2.12.8Activité anti-inflammatoire	48
2.12.9Activité antioxydante	48
2.13Thé Vert :	52
2.13.2Mecanisme action.....	52
2.13.3Inconvenient de the vert :.....	53
2.13.4Activite anticancereuse :	53

Chapitre III : Les composés bioactif des plantes médicinales et leurs potentiels thérapeutiques

3.1. Composés bioactifs de plantes :	57
3.2Définition des composés phytobioactifs :	57
3.4 La classification schématique.....	58
3.5 Mode d'action de ces composés phytobioactifs:.....	58
3.6 Importance de composés phytochimiques:	58
3.7Classification de ces métabolites secondaires:.....	59
3.7.1 Polyphénols:	59
3.7.2L'importance des polyphénols :.....	60
3.7.3Sources polyphénols :.....	60
3.7.4Activité anticancéreuse :	61
3.7.5Effet synergitique :	61
3.7.6 Effets antioxydants	62
3.7.7 Effets sur l'apoptose.....	62
3.8Les diterpènes:.....	63
3.9 Flavonoïdes :	63

3.9.1	Source des Flavonoïdes :.....	63
3.9.2	Classification des flavonoïdes :.....	63
3.9.3	L'action synergique :	64
3.9.4	Propriétés antioxydantes des flavonoïdes :	64
3.9.5	Activité anticancéreuses :	64
3.9.5.1	Les procyanidine de pépins de raisin:	64
3.9.6	La myricétine).	65
3.10.	Resvératrol:	65
3.10.1	Mecanisme d'action.....	65
3.10.2	Activite anticancéreux de resvératrol:.....	66
3.11	Quercétine:	67
3.11.1	Source de quercetine :	68
3.11.2	mécanismes d'action :	68
3.11.3	La quercétine, la baicaléine et l'apigénine :	68
3.11.4	Mecanisme d'action ;	69
3.11 .5	Action anticancéreux :	69
3.12	Kaempférol.....	71
3.13	Les inconvénients de ce compose	72

Conclusion générale

Références bibliographique



Introduction générale

Le cancer est l'une des maladies non infectieuses les plus redoutables, capable de dégrader considérablement la qualité de vie. Grâce à l'essor rapide des avancées technologiques, les maladies génétiques potentiellement mortelles, comme le cancer, ont augmenté. L'exposition quotidienne à des substances toxiques dangereuses peut altérer le fonctionnement normal du système cellulaire et, à terme, provoquer des lésions génétiques. De plus, une mauvaise alimentation, pauvre en fruits et légumes, ainsi que des facteurs liés au mode de vie comme le tabagisme et l'alcool, peuvent augmenter le risque de cancer. Les cellules cancéreuses peuvent se propager rapidement à d'autres organes par métastase. Un dépistage et un traitement précoces ne peuvent que prolonger la survie globale ou faciliter la prise en charge, au lieu de guérir complètement la maladie,. **Esmeeeta et al,2022**

Le cancer est une maladie complexe, comme si dit précédemment une prolifération et un développement incontrôlés de cellules dans les tissus formant un amalgame et un microenvironnement (tumeur) qui peut potentiellement s'étendre à un organe entier ou de manière systémique à d'autres tissus (métastases). Ce comportement cellulaire anormal peut être le résultat d'une génétique héréditaire ou d'une altération épigénétique de gènes clés (oncogènes) liés au cycle cellulaire et à la régulation de la mort cellulaire (apoptose) **Gracia-Olivia et al, 2021**

. Les plantes médicinales sont un don de la nature aux humains pour les aider à rechercher une meilleure santé. Les plantes et leurs composés bioactifs sont utilisés dans les pratiques médicinales depuis l'Antiquité. Plusieurs espèces de plantes médicinales et leurs composés phytochimiques inhibent la progression et le développement du cancer . **Iqbal et al,2017**

Introduction générale

Il a été étudié que le règne végétal comprend environ 250 000 espèces de plantes et que seulement 10 % environ ont été étudiées pour le traitement de différentes maladies. OMS estime qu'environ 80 % de la population des pays en développement a recours aux plantes médicinales traditionnelles . Ces statistiques confirment l'idée selon laquelle les plantes médicinales traditionnelles sont utilisées par une part importante de la population mondiale. **mazuder et al,2022**

Dans les pays développés, l'utilisation des plantes médicinales traditionnelles est également un phénomène en pleine expansion, car certains médicaments synthétiques ont été signalés comme entraînant des effets secondaires délétères conduit à une acceptation et une popularité croissantes des plantes médicinales traditionnelles dans les sociétés développées.

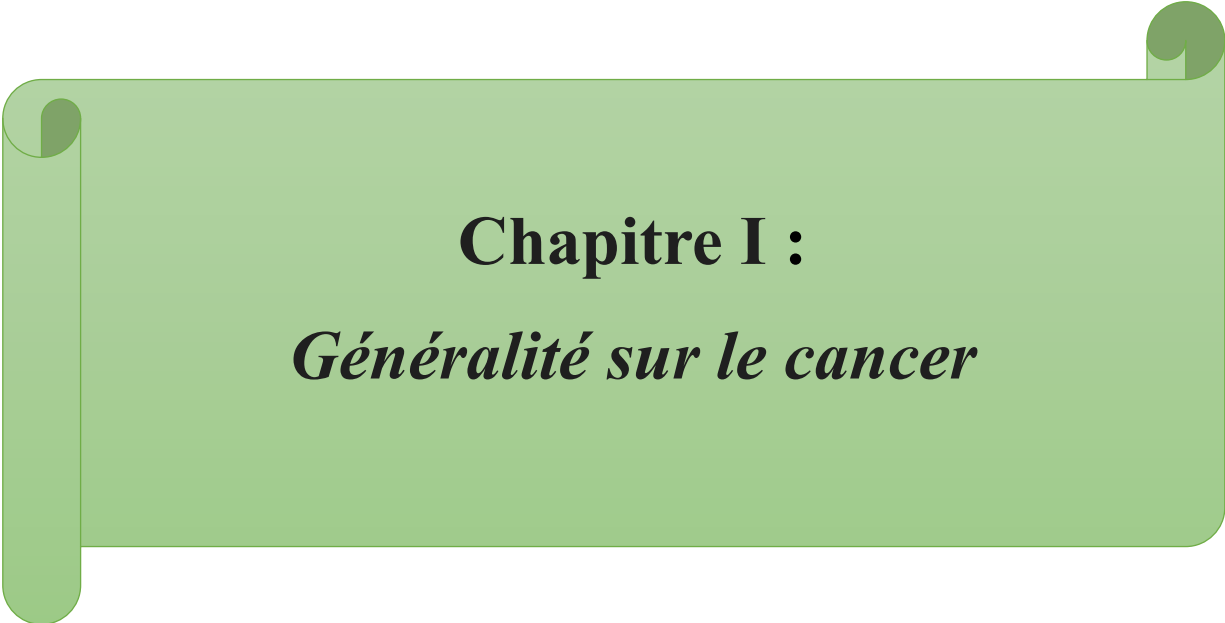
Plus de 35 000 espèces de plantes médicinales ont été identifiées et signalées comme étant utilisées à des fins médicales, mais seulement 121 composés bioactifs ont été étudiés(**Hallashway et al,2024**)

Plusieurs composés bioactifs naturels ont été obtenus à partir de diverses espèces de plantes médicinales en fonction de leurs applications traditionnelles pour les bienfaits pour la santé. Cela a permis à plus de 25 % des médicaments cliniques conventionnels d'être issus de plantes médicinales . Cela signifie que les plantes médicinales sont essentielles pour répondre aux besoins de santé des personnes .. L'utilisation d'agents naturels, synthétiques ou biologiques qui peuvent inverser, supprimer ou prévenir la carcinogenèse ou la progression des cellules pré-malignes vers des tumeurs invasives a fait de la chimioprévention du cancer une option thérapeutique importante qui peut aider à combattre le cancer.

Iqbal et al,2017

Introduction générale

Les plantes et les produits qui en sont dérivés ont un potentiel prometteur comme source de médicaments anticancéreux moins toxiques car ils contiennent une variété de composés phytochimiques qui ont été isolés de diverses parties et dont il a été démontré qu'ils ont des propriétés anticancéreuses. Il a été démontré que ces substances arrêtent la croissance des cellules cancéreuses, déclenchent l'apoptose et perturbent le cycle cellulaire . Ce mémoire bibliographique pour distinguer le potentiel thérapeutique anticancéreux ainsi que les effets secondaires de ces plantes médicinales, leur disponibilité, leurs méthodes d'extraction, leurs principes actifs, leur efficacité pharmacologique anticancéreuse et les brevets relatifs à leurs effets anticancéreux. L'objectif est d'attirer l'attention sur les propriétés pharmacologiques bénéfiques de certaines des plantes médicinales les plus efficaces, notamment *gingembre officinale*, *Curcuma longa* , *Ginseng rouge* , *Ocimum basilicum*, *Nigella sativa* , *salvia miltiorrhiza*



Chapitre I :
Généralité sur le cancer

I.1 Définition de cancer :

Cancer est un trouble métabolique grave qui a connu des progrès significatifs en matière de traitements et de mesures préventives. Également appelé maladie néoplasique, il se caractérise par une prolifération incontrôlée suivie d'une multiplication constante de cellules humaines. Cela conduit au développement de tumeurs de cellules malignes nocives ayant la capacité de métastaser. **Mazumder et al.,2022**

I.2 Cancérogenèse :

Est un processus en plusieurs étapes caractérisé par une progression de modifications moléculaires distinctes qui, à terme, reprogramment et transforment une cellule pour la faire subir une division cellulaire incontrôlée. Au cours des cinquante dernières années, la recherche a mis en évidence d'innombrables acteurs moléculaires critiques et voies ciblées, et a mis en évidence l'équilibre sous-jacent entre l'activation aberrante des proto-oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. À chaque perturbation, les cellules subissent des changements représentés fondamentalement par l'initiation, la promotion et la progression tumorales. La carcinogénèse est un processus en plusieurs étapes impliquant de multiples gènes et plusieurs altérations génétiques, normalement attendues dans une cellule saine pour se développer en cellule tumorale. Le processus de carcinogénèse, ou formation de cellules cancéreuses, est souvent divisé en trois étapes : l'initiation, promotion. et la progression. **et al.,2016** Figure1

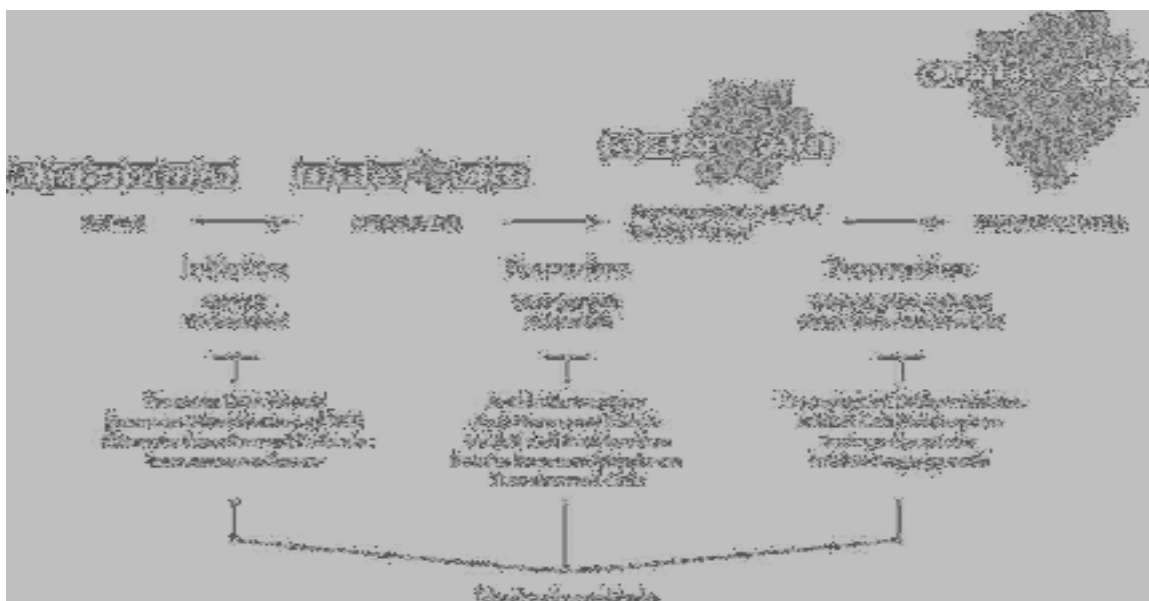


Figure 1. Les phytochimiques peuvent exercer leurs effets chimiopréventifs en bloquant les événements clés d'initiation et de promotion tumorale, inversant ainsi le stade pré-maligne. Ces agents peuvent également prévenir la tumorigenèse en inhibant ou en ralentissant la progression tumorale ou en favorisant la différenciation cellulaire. **Kotecha et al.,2016**

1.2.1L'initiation tumorale :Est un processus rapide et irréversible qui débute par l'exposition à un agent cancérigène, suivi de sa distribution et de son transport vers les tissus, provoquant des mutations non létales de l'ADN cellulaire. Ces « cellules initiées » commencent à accumuler des modifications génétiques irréversibles supplémentaires qui persistent à chaque nouveau cycle de prolifération. Fonctionnellement, les cellules initiées sont plus immunisées contre les signaux inhibiteurs médiés par les inducteurs de différenciation cellulaire et les régulateurs de croissance négatifs. **Kotecha et al.,2016**

1.2.2La promotion tumorale :Implique l'expansion clonale sélective et la prolifération des cellules initiées, permettant l'accumulation de mutations supplémentaires. Contrairement à l'initiation, la promotion tumorale est un processus relativement long et réversible au cours duquel les cellules pré-neoplasiques en prolifération active commencent à se diviser et à se propager. **Kotecha et al.,2016**

1.2.3La progression tumorale :Stade final de la transformation néoplasique, survient après que ces mutations ont donné naissance à un phénotype cellulaire invasif à potentiel métastatique. Prénéoplasiques cellules bénignes subissent quelques altérations génétiques supplémentaires au cours de la phase de progression en cellules néoplasiques. La dernière étape de la cancérogénèse, c'est-à-dire la progression, implique la formation de tumeurs malignes à partir de tumeurs bénignes non malignes **Kotecha et al.,2016**

Le cancer est un problème de santé majeur et la principale cause de décès dans le monde. Son développement est un processus en plusieurs étapes qui débute par une altération génétique et se poursuit par une prolifération cellulaire anormale. La carcinogenèse est étroitement liée à l'activation des oncogènes (induction de la croissance cellulaire) et à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (répression de la croissance cellulaire), entraînant une perte de contrôle de la progression du cycle cellulaire. Cette phase d'initiation est suivie d'une progression liée à des mutations additives au sein des cellules, dont certaines sont impliquées dans une croissance encore plus rapide, et à la suppression de la mort

cellulaire cancéreuse. Suite à ces modifications, les cellules cancéreuses épithéliales matures peuvent subir une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), caractérisée par une réduction de l'adhésion entre les cellules et une augmentation de leur motilité. Enfin, l'invasion tumorale et les métastases surviennent, étroitement liées à l'angiogenèse, c'est-à-dire au processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins. La progression de l'angiogenèse dépend de la sécrétion de facteurs de croissance par les cellules cancéreuses. La transformation de cellules normales en cellules malignes est un processus complexe régulé à chaque étape par de nombreux facteurs, chacun d'entre eux pouvant être une cible cruciale pour les agents anticancéreux **Sitarek et al .,2020**

1.3. Les Causes du cancer :

La principale cause du développement du cancer est la dysfonctionnement de l'autophagie codé par divers gènes, tels que les suppresseurs de tumeurs, les protéines anti-apoptotiques et les facteurs de croissance, qui permettent une prolifération cellulaire illimitée **Chen et al., 2022a ; Shenet al., 2022** . Les patients atteints d'un cancer à un stade précoce présentent un risque de métastases à distance. De plus, de multiples altérations cellulaires et génétiques de l'épithélium normal mettent de nombreuses années à se produire, conduisant à des modifications malignes. Par conséquent, le développement de nouveaux agents pharmacologiques efficaces, moins toxiques et abordables pour prévenir le développement du cancer est important.

L'Organisation mondiale de la santé identifie comme principales causes du développement du cancer les mutations somatiques aléatoires, les rayonnements ionisants, les espèces oxydatives réactives ainsi que plusieurs agents et biologiques. **Garcia-Oliveira et al.,2021**

1.3.1-Mutations aléatoires :

Ce sont des cancérigènes exogènes largement reconnus. Les rayonnements ionisants sont capables de perturber les liaisons hydrogène entre les acides nucléiques ainsi que de modifier leur conformation chimique, ce qui peut entraîner des altérations de la régulation normale de l'expression de l'ADN. **Garcia-Oliveira et al.,2021**

1.3.2-Les rayonnements ionisants :

Sont capables de perturber les liaisons hydrogène entre les acides nucléiques ainsi que de modifier leur conformation chimique, ce qui peut entraîner des altérations de la régulation normale de l'expression de l'ADN. **Garcia-Oliveira et al.,2021**

1.3.3-Les maladies infectieuses :

Causées par des bactéries, des champignons ou des virus ont également été significativement corrélées au développement ultérieur d'un cancer dans les mêmes tissus affectés. Des associations bien établies entre les infections et le cancer sont des virus comme le papillomavirus humain au cancer du col de l'utérus, *l'herpèsvirus* au sarcome de Kaposi ou les hépatites B et C au cancer du foie. Dans le même sens, les infections bactériennes par *Helicobacter pylori* sont liées au cancer gastrique ou le genre *Salmonella* au développement d'un cancer du côlon ou de la vésicule biliaire après l'infection. **Garcia-Oliveira et al.,2021**

Les virus qui intègrent leur matériel génétique dans l'hôte peuvent altérer l'expression normale des gènes liés à la division cellulaire, voire induire l'expression d'oncogènes pouvant conduire à l'oncogenèse. Citons par exemple l'intégration du virus de l'hépatite B dans les télomères, ainsi que dans les gènes codant pour les protéines X et S, qui induisent inflammation et néoplasie ; ou encore l'intégration du papillomavirus humain dans les oncogènes E6 et E7 du génome cellulaire, qui suppriment le gène antitumoral p53 et favorisent la prolifération cellulaire tout en altérant l'adhésion intercellulaire

1.3.4- les possibles altérations génétiques :

Dues au stress oxydatif, aux infections et aux rayons ultraviolets, est la réponse inflammatoire associée cellules tumorales sécrètent plusieurs molécules pro-inflammatoires. **Garcia-Oliveira et al.,2021**

Par exemple, il est bien connu que le médiateur pro-inflammatoire cyclooxygénase-2 (COX-2) est surexprimé dans plusieurs types de cancer. En tant que tels, les médiateurs pro-inflammatoires sont des marqueurs du cancer et pourraient également être une cible possible pour les thérapies anticancéreuses

1.3.5-les substances potentiellement dangereuses :

Les principaux cancérogènes chimiques proviennent de l'alimentation. Parmi les principaux cancérogènes chimiques figurent les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les composés N-nitrosés, les amines hétérocycliques (AHC) et l'alcool. Les HAP, comme l'anthracène, apparaissent lors de réactions de combustion et sont présents dans les aliments grillés ou fumés, et sont également présents dans la pollution atmosphérique urbaine. Ils sont associés au cancer du poumon et du tube digestif **Garcia-Oliveira et al.,2021**

En ce qui concerne les espèces réactives de l'oxygène, comme le peroxyde d'hydroxyde ou le radical hydroxyle, qui sont des produits métaboliques normaux mais qui résultent également du contact avec l'oxygène, elles sont décrites comme provoquant des dommages et des altérations des membranes cellulaires, des lipides ou de l'ADN.

Les espèces réactives de l'oxygène augmentent dans les cellules tumorales, améliorant leur prolifération et leur survie . Néanmoins, le facteur commun, outre les possibles altérations génétiques dues au stress oxydatif, aux infections et aux rayons ultraviolets, est la réponse inflammatoire associée . À ce sujet, l'inflammation chronique est considérée à la fois comme la cause et le symptôme d'autres maladies, mais en particulier du cancer, car les cellules tumorales sécrètent plusieurs molécules pro-inflammatoires. **Garcia- Oliveira et al.,2021**

La forme de cancer la plus répandue dans le monde est le cancer du poumon (11,6 % du total des cas), suivi du cancer du sein chez les femmes (11,6 %), du cancer de la prostate chez les hommes (7,1 %) et du cancer colorectal (6,1 %). **Garcia-Oliveira et al.,2021**

En 2018, plus de 18 millions de cas de cancer ont été signalés et plus de 9,6 millions de décès ont été enregistrés dans le monde. **Sitarek et al., 2020** .De plus, le coût des soins médicaux et la valeur économique des dépenses non médicales continuent d'augmenter

1.4L'angiogenèse :

la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de l'endothélium préexistant, dépend d'activités cellulaires complexes, telles que la dégradation de la matrice extracellulaire, la prolifération et la migration des cellules endothéliales, et la différenciation morphologique des cellules endothéliales pour former des tubes. Ainsi, ce phénomène est étroitement contrôlé par des facteurs positifs tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et des régulateurs négatifs comme l'endostatine, la thrombospondine, etc.**Zandrozhina et al.,2021**

D'autre part, l'angiogenèse est un événement crucial pour la progression tumorale et la cascade métastatique, c'est pourquoi de nombreuses thérapies contre le cancer sont dirigées contre la vascularisation associée à la tumeur.

1.5Types des cancers :

Le cancer peut résulter d'une prolifération anormale de n'importe quel type de cellules de l'organisme. Il existe donc plus d'une centaine de types de cancer distincts , dont le comportement et la réponse au traitement peuvent varier considérablement. La question la plus importante en pathologie cancéreuse est la distinction entre tumeurs bénignes et malignes.

Une tumeur est une prolifération anormale de cellules, bénigne ou maligne. Une tumeur bénigne , comme une verrue cutanée commune, reste confinée à son emplacement d'origine, sans envahir les tissus sains environnants ni se propager à des sites corporels éloignés. Une tumeur maligne , en revanche, est capable d'envahir les tissus sains environnants et de se propager dans tout l'organisme par les systèmes circulatoire et lymphatique (métastases). Seules les tumeurs malignes sont correctement qualifiées de cancers, et c'est leur capacité à envahir et à métastaser qui rend le cancer si dangereux. Alors que les tumeurs bénignes peuvent généralement être retirées chirurgicalement, la propagation

des tumeurs malignes à des sites corporels éloignés les rend souvent résistantes à ce type de traitement localisé. (Cooper,2000)

1.6 Définition des tumeurs

1.6.1 Les tumeurs :

Sont des organismes formés par l'action synergique à long terme de divers facteurs tumorigènes internes et externes à l'organisme. Dans ces cellules, le contrôle normal de leur croissance au niveau génétique est perdu, entraînant une prolifération cellulaire anormale. Le cancer a progressivement remplacé les maladies cardiovasculaires comme principale cause de décès dans les pays développés. Malgré des progrès considérables dans les thérapies ciblées et immunitaires contre le cancer, la résistance aux médicaments et les effets secondaires constituent les principaux obstacles, et la mortalité par cancer reste élevée. Cooper,2000

1.6.2 Les tumeurs bénignes et malignes :

Sont classées selon le type de cellule dont elles proviennent. La plupart des cancers appartiennent à l'un des trois groupes principaux suivants : carcinomes, sarcomes et leucémies ou lymphomes.

1.6.3 Les carcinomes ,qui représentent environ 90 % des cancers humains, sont des tumeurs malignes des cellules épithéliales .

1.6.4 Les sarcomes , rares chez l'homme, sont des tumeurs solides des tissus conjonctifs, tels que les muscles, les os, le cartilage et les tissus fibreux. Les leucémies et les lymphomes , qui représentent environ 8 % des tumeurs malignes humaines, proviennent respectivement des cellules hématopoïétiques et des cellules du système immunitaire. Les tumeurs sont ensuite classées selon le tissu d'origine (par exemple, carcinomes du poumon ou du sein) et le type de cellule impliqué. Par exemple, les fibrosarcomes proviennent des fibroblastes et les leucémies érythroïdes des précurseurs des érythrocytes (globules rouges).

1.7 Les caractéristiques du cancer :

Les marqueurs cancéreux sont des capacités biologiques acquises lors de la transformation néoplasique et qui contribuent à structurer la complexité du développement du

cancer. De nombreux produits naturels exercent leur effet anticancéreux en ciblant un ou plusieurs marqueurs cancéreux, brièvement présentés ci-dessous. **Talib et al.,2022**

1.7.1 Instabilité génomique

L'instabilité génomique est une propriété de nombreuses cellules tumorales qui peut être déclenchée par différents mécanismes tels que la destruction de la télomères, l'amplification du centrosome, les modifications épigénétiques et l'altération de l'ADN. Dans un cycle cellulaire normal, l'intégrité du génome est contrôlée par des points de contrôle spécifiques et toute anomalie dans la fonction de ces points de contrôle peut conduire au développement d'une tumorigenèse. Ces points de contrôle sont régulés par différents oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs ; néanmoins, les cellules cancéreuses peuvent modifier les fonctions de ces gènes, ce qui entraîne une stimulation de la croissance cellulaire incontrôlée . **Talib et al .,2022**

1.7.2 Signalisation proliférative soutenue

La modulation de l'expression des signaux favorisant la croissance est une caractéristique importante des cellules cancéreuses afin de maintenir leur division cellulaire et leur prolifération incontrôlées. Les cibles essentielles pour inhiber la prolifération soutenue dans le cancer comprennent les voies de signalisation suivantes : le facteur inductible par l'hypoxie-1 (HIF-1), les NF- κ B, PI3K/AKT, le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1R), les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et la signalisation du récepteur des œstrogènes .

1.7.3. Évasion de la signalisation anti-croissance

L'évasion des signaux anti-croissance est une autre stratégie mise en œuvre par les cellules cancéreuses pour préserver la prolifération. Le blocage des gènes suppresseurs de tumeurs qui régulent les signaux anti-croissance, ainsi que des mutations dans ces gènes, ont été détectés dans les cellules cancéreuses. **Talib et al.,2022**

De plus, le gène suppresseur de tumeur muté le plus identifié est p53 suivi par l'ataxie-télangiectasie mutée (ATM), l'inhibiteur de la kinase dépendante des cyclines 2A (CDKN2A), l'homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN), la polypose adénomateuse colique (APC), les gènes du cancer du sein 1 et 2 (BRCA1 et BRCA2), le rétinoblastome (RB) et la tumeur de Wilms (WT1) **Talib et al.,2022**

1.7.4. Résistance à l'apoptose

Les cellules cancéreuses peuvent favoriser la surexpression de protéines anti-apoptotiques, supprimant finalement la mort cellulaire programmée normale.

De plus, les cellules cancéreuses peuvent limiter ou contourner l'apoptose par de nombreuses voies telles que la modification de la fonction du gène suppresseur de tumeur p53, l'augmentation de l'expression des régulateurs anti-apoptotiques (Bcl-2 et Bcl-xL), la promotion des signaux de survie (Igf1/2), la réduction des niveaux de facteurs pré-apoptotiques (Bax, Bim, Puma) et la suppression des signaux de la voie de mort induite par les ligands extrinsèques. **Talib et al.,2022**

1.7.5. Immortalité répllicative

Les cellules cancéreuses sont reconnues pour leur potentiel réplcatif illimité, qui favorise la progression et l'invasion tumorales. La télomérase est une transcriptase inverse spécialisée qui allonge les extrémités des chromosomes raccourcis dans les cellules en division; par conséquent, l'activation de cette enzyme est la clé du maintien d'une division cellulaire continue dans de nombreux types de cancer . De plus, l'immortalité répllicative peut être modulée en supprimant de nombreuses cibles, notamment la télomérase, mTOR, CDK4/6, CDK 1,2,5,9, Akt et PI3K .

1.7.6 Métabolisme dysrégulé :

L'altération du métabolisme énergétique a été confirmée comme un trait associé au cancer, qui implique la stimulation de nombreux oncogènes et gènes suppresseurs mutés. . **Talib et al.,2022**

A fin d'augmenter l'absorption du glucose et la production de lactate, plusieurs enzymes glycolytiques sont activées, notamment l'hexokinase 2 (HK2), la 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3 (PFKFB3) et l'isoforme M2 de la pyruvate kinase (PKM2).

De plus, une surexpression d'autres régulateurs métaboliques tels que le facteur inductible par l'hypoxie 1 (HIF-1) et l'oncogène Myc a été observée dans les cellules cancéreuses

1.7.8 Inflammation favorisant la tumeur

Une association spécifique entre l'inflammation chronique et le développement du cancer a été observée. De plus, plusieurs facteurs ont été identifiés pour leur rôle crucial dans la stimulation de l'inflammation liée au cancer, notamment les cytokines (interleukines, TNF- α , TGF- β et facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), les chimiokines et les facteurs de transcription (NF-kB, STAT3, HIF-1- α). **Talib et al.,2022**

1.7.9. Angiogenèse

Au cours du stade de malignité, un « commutateur angiogénique » est déclenché dans les cellules tumorales, ce qui implique la stimulation de facteurs angiogéniques qui médient la vascularisation (formation de vaisseaux sanguins). Ces nouveaux vaisseaux sanguins en croissance fourniraient aux cellules cancéreuses en division de l'oxygène et des nutriments, qui sont essentiels pour soutenir la prolifération cellulaire. **Talib et al.,2022**

Ce processus d'angiogenèse est régulé par de nombreuses protéines et voies transmembranaires, notamment le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le récepteur VEGF 2 (VEGFR2), les voies Tie-angiopoïétine, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance épidermique (EGF) et le facteur de croissance des hépatocytes (HGF). **Talib et al.,2022**

1.7.10. Invasion tissulaire et métastase

La métastase des cellules tumorales est un processus complexe en plusieurs étapes impliquant l'interaction entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement. **An et al.,2023**

L'angiogenèse est une étape clé de la croissance tumorale et des métastases.

Les métastases cancéreuses sont un processus en plusieurs étapes qui débute par l'invasion locale des cellules cancéreuses dans les tissus environnants. L'étape suivante est l'intravasation dans les vaisseaux voisins, l'extravasation vers les tissus et organes distants, et enfin l'adaptation à un nouveau microenvironnement au cours duquel les micrométastases évolueront vers une tumeur secondaire. **Talib et al.,2022**

Les métastases tumorales sont initiées par la rupture de l'adhésion cellulaire, qui comprend les jonctions serrées, les jonctions adhérentes, les jonctions communicantes, les desmosomes et les hémidesmosomes.

1.7.11. Évasion immunitaire

Les cellules cancéreuses appliquent différentes stratégies pour échapper à la surveillance immunitaire. Celles-ci incluent la modulation des voies de contrôle immunitaire et le recrutement de cellules immunosuppressives (par exemple, les lymphocytes T régulateurs et les cellules suppressives dérivées des myéloïdes). D'autres mécanismes impliquent l'altération de certains éléments du système immunitaire (par exemple, la suppression des CTL infiltrants et des cellules NK par surexpression de TGF- β ou d'autres facteurs immunosuppresseurs

Talib et al.,2022

1.8 Incidence du cancer :

Le cancer est la première cause de décès dans le monde et un obstacle majeur à l'allongement de l'espérance de vie humaine. **Albahri et al.,2024**

Selon les estimations actualisées de l'Observatoire mondial du cancer, en 2022, 10 types de cancer étaient responsables d'environ deux tiers de tous les nouveaux cas et décès dans le monde. Le cancer du poumon a représenté 2,5 millions de nouveaux cas dans le monde, soit 12,4 % de tous les nouveaux cas, ce qui en fait le cancer le plus courant. Viennent ensuite par ordre d'incidence le cancer colorectal (1,9 million de cas, 9,6 %), le cancer de la prostate (1,5 million de cas, 7,3 %), le cancer de l'estomac (970 000 cas, 4,9 %) et le cancer du sein féminin (2,3 millions de cas, 11,6 %). Français La cause la plus fréquente de décès liés au cancer (1,8 million, soit 18,7 % de tous les décès liés au cancer) était le cancer du poumon, suivi du cancer colorectal (900 000, soit 9,3 %), du cancer du foie (760 000, soit 7,8 %), du cancer du sein (670 000, soit 6,9 %) et du cancer de l'estomac (660 000, soit 6,8 %). À l'échelle mondiale, le cancer du poumon est la principale cause de mortalité liée au cancer chez les hommes. Dans les populations atteintes d'un cancer du poumon, le taux de survie à cinq ans varie de 4 à 17 %, selon le stade et l'agressivité de la tumeur. Des progrès significatifs ont été réalisés récemment dans le dépistage du cancer du poumon, le diagnostic précoce et les nouvelles thérapies. Chez les femmes adultes, le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente. C'est la première cause de mortalité liée au cancer chez les femmes dans le monde. **Aug et al.,2017**

1.9 Traitement du cancer :

Il existe de nombreuses thérapies pour traiter le cancer, notamment la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées comme l'immunothérapie et les anticorps monoclonaux. Selon le type de cancer et les pathologies sous-jacentes du patient, le traitement consiste en un traitement unique ou une combinaison de traitements classiques comme la chirurgie, la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. **Aung et al.,2017**

1.9.1 La chimiothérapie : est un traitement qui utilise des médicaments anticancéreux pour endommager l'ADN des cellules cancéreuses malades et à division rapide. Une chimiothérapie à dosage défini est généralement utilisée pour déclencher la cytotoxicité des cellules cancéreuses à des taux d'apoptose souhaitables. L'efficacité des agents chimio thérapeutiques dépend de leur type, de leur dosage et des effets indésirables éventuels chez les patients. Plusieurs médicaments anticancéreux sont utilisés seuls ou en association avec d'autres agents pour détruire les cellules cancéreuses. Les médicaments chimio thérapeutiques, qui comprennent des composés synthétiques, semi-synthétiques et naturels, sont cytotoxiques et peuvent détruire aussi bien les cellules cancéreuses que les cellules normales à division rapide. Ces agents transmettent des signaux via des récepteurs de mort cellulaire et des voies mitochondriales pour induire une ou plusieurs voies apoptotiques. **Aung et al.,2017**

La chimiothérapie est considérée comme l'approche la plus efficace et la plus largement utilisée. Elle cible les cellules tumorales et produit principalement des dérivés réactifs de l'oxygène, qui détruisent les cellules tumorales par génotoxicité. Cependant, il endommage les cellules normales et entraîne diverses conséquences secondaires dose-dépendantes telles que la fatigue, les nausées, la perte de cheveux, les vomissements, voire la mort dans les cas extrêmes (**DeVita et Chu 2008 ; Aslam et al. 2014 ; Abbas et Rehman 2018**).

Limite de la chimiothérapie: Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC), causés par les médicaments chimiothérapeutiques, comptent parmi les effets secondaires les plus fréquents de la chimiothérapie. Généralement, la phase aiguë des NVIC, modérée par les récepteurs 5-HT₃ dans l'intestin, survient au cours des vingt-quatre heures suivant l'administration de la chimiothérapie. La chimiothérapie provoque la formation de radicaux libres, induisant la libération de sérotonine par les cellules de la muqueuse intestinale

.La sérotonine interagit ensuite avec les récepteurs 5-HT₃ sur les nerfs de la paroi intestinale, exerçant un réflexe de vomissement . Généralement, les NVIC peuvent être prédits et contenus avec précision au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie grâce à des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, mais les symptômes peuvent être retardés, affectant la qualité de vie 30 . Les NVIC retardés débutent généralement 48 heures après l'administration de la chimiothérapie et sont médiés par une voie avec la substance P 30.

La substance P est un neuropeptide constitué d'une chaîne de onze acides aminés et fait partie de la famille des neuropeptides tachykinines, se comportant comme un neurotransmetteur et un neuromodulateur³². La chimiothérapie provoque la libération de la substance P par les neurones et sa liaison aux récepteurs NK-1 dans la moelle allongée, induisant des vomissements 33 , 34 .À l'heure actuelle, la résistance aux médicaments est l'un des principaux obstacles au traitement du cancer, ce qui limite l'efficacité des médicaments de chimiothérapie, entraînant une récurrence tumorale, des métastases et une résistance à la mort cellulaire (**Haider et al., 2020**). Les nausées et vomissements comptent parmi les effets secondaires les plus redoutés chez les patients débutant une chimiothérapie anticancéreuse.

D'autres effets secondaires gastro-intestinaux de la chimiothérapie anticancéreuse sont également fréquents et peuvent être à la fois pénibles et potentiellement mortels pour les patients. Dans leur revue, **Cinausero et al.,2017** décrivent la pathobiologie et le traitement des lésions muqueuses liées aux traitements anticancéreux. Les mucites buccales et gastro-intestinales peuvent provoquer des ulcérations et des douleurs locales, susceptibles d'entraîner une anorexie, une malabsorption, une perte de poids, une anémie, une fatigue et un risque accru de sepsis. De plus, la chimiothérapie conventionnelle présente des effets secondaires toxiques graves tels que la perte de cheveux, les nausées et les vomissements, la diarrhée, la perte d'appétit, la diminution des leucocytes et la fatigue, entraînant une perturbation considérable des traitements.

Ces effets indésirables sont dus à la faible sélectivité des antinéoplasiques pour les tissus malins par rapport aux tissus normaux. Par conséquent, les agents antinéoplasiques inhibent non seulement la prolifération des cellules cancéreuses, mais aussi celle des cellules normales à fort taux de division (précurseurs hématopoïétiques, cellules épithéliales et cellules ciliées).**Rodnak-kladniew et al.,2020**

le risques du traitement conventionnel chez les patients atteints de cancer du poumon est la pneumopathie radique, causée par une intervention radio thérapeutique.

Le cancer du poumon est une tumeur maligne caractérisée par une croissance cellulaire anarchique dans le tissu pulmonaire. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme, tant en termes d'incidence que de mortalité. Chez la femme, le cancer du poumon est le troisième cancer le plus fréquent en termes d'incidence et le deuxième en termes de mortalité, après le cancer du sein.

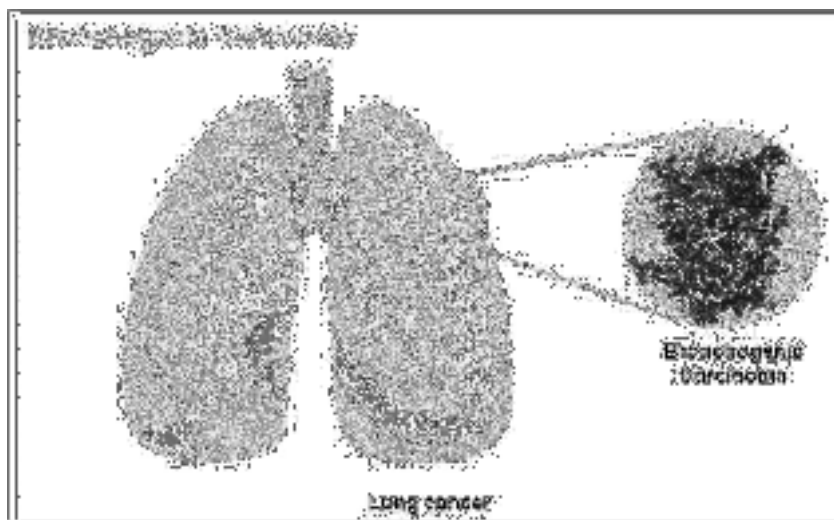


Figure 2 : Le carcinome bronchogène ou Cancer du poumon

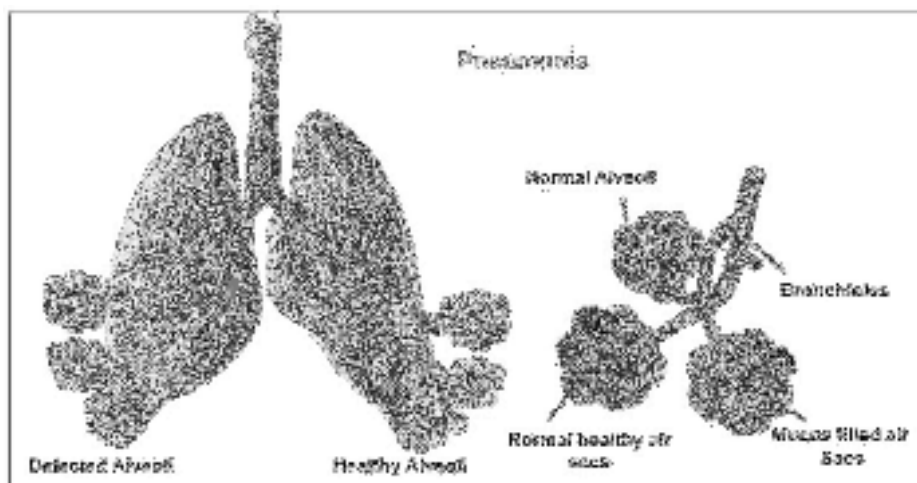


Figure 2 : cancer du poumon (Testa et al.,2018)

Le cancer du poumon est actuellement la tumeur maligne avec le taux de mortalité le plus élevé au monde, souvent parce qu'il n'est détecté qu'après une progression substantielle de la maladie, ce qui entraîne une réduction significative de la qualité de vie du patient.

Ces croissances peuvent être étendues par la progression de métastases dans les tissus proches ou d'autres parties du corps (**Ridge et al., 2013**).

Les deux principaux types de ces cancers sont le carcinome pulmonaire à petites cellules et le carcinome pulmonaire non à petites cellules. Les signes les plus courants du cancer du poumon sont la toux, l'essoufflement, les douleurs thoraciques et la perte de poids (**Baumann et al., 2009** ; **Makinoshima et al., 2012**).

4-1 Incidence du cancer du poumon:

Le cancer est l'une des principales causes de décès et un obstacle important à l'augmentation de l'espérance de vie dans tous les pays du monde. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**) en 2019, le cancer est la première ou la deuxième cause de décès avant 70 ans dans 112 pays sur 183 et se classe troisième ou quatrième dans 23 autres pays.

L'importance croissante du cancer comme principale cause de décès reflète en partie la baisse marquée des taux de mortalité par accident vasculaire cérébral et maladie coronarienne, par rapport au cancer, dans de nombreux pays.

Le cancer est l'une des principales causes de décès, entraînant un lourd fardeau sanitaire à l'échelle mondiale, car il entraîne un coût de gestion important pour les personnes qui en sont touchées (**Olatunde et al., 2021**). Le Centre international de recherche sur le cancer a documenté que la prévalence mondiale de 36 cancers pour l'année 2020 est estimée à 29,8 millions, avec 19,3 millions de nouveaux cas de cancer et 10,0 millions de décès par cancer (**Ferlay et al., 2019**). De plus, le cancer du poumon étant le cancer le plus fréquemment identifié, (11,4 %), le cancer du sein (6,9 %), le cancer colorectal (10,0 %), etc. (**Hyuna et al., 2021**).

Le cancer du poumon est l'une des principales causes de décès liés au cancer dans le monde. Le taux de survie au cancer du poumon à cinq ans n'est que de 15 % et le cancer du poumon à lui seul est responsable de plus de décès chaque année que les cancers du sein, du pancréas, du côlon et de la prostate réunis. Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes et les femmes : chez les hommes, le cancer de la prostate est le plus fréquent, tandis que chez les femmes, le cancer du sein est plus fréquent. Environ 14 % de tous les nouveaux cancers aux États-Unis sont des cancers du poumon.

L'American Cancer Society estime que pour le cancer du poumon aux États-Unis en 2018, environ 234 000 nouveaux cas et environ 154 000 décès.

Avec environ 2,2 millions de nouveaux cas de cancer et 1,8 million de décès, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer en 2020, représentant environ un cancer sur 10 (11,4 %) diagnostiqué et un décès sur 5 (18,0 %) . Le cancer du poumon est la principale cause de morbidité et de mortalité par cancer chez les hommes, tandis que, chez les femmes, il se classe au troisième rang pour l'incidence, après le cancer du sein et le cancer colorectal, et au deuxième rang pour la mortalité, après le cancer du sein. Les taux d'incidence et de mortalité sont environ 2 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes

1.9.2 Thérapie ciblée

Le cancer du poumon est provoqué par la mutation de multiples oncogènes. Les altérations décelables en clinique offrent la possibilité d'une thérapie ciblée. Afin de mener une thérapie ciblée chez les patients atteints d'un cancer du poumon, les mutations moléculaires de la tumeur doivent être confirmées par des tests diagnostiques (**Guo et al., 2022**). Le développement du NGS offre une méthode pour tester les mutations apparaissant chez les patients atteints d'un cancer du poumon, ce qui pourrait les aider à obtenir un traitement précis et personnalisé en clinique.

1.9.3 Thérapie anti-angiogénique

La croissance anormale de la tumeur s'accompagne toujours d'une angiogenèse pour fournir des nutriments au cancer. Les marqueurs moléculaires tels que le facteur inductible par l'hypoxie (HIF), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le récepteur du VEGF (VEGFR) jouent un rôle important dans ce processus, et les cibles les plus utilisées sont le VEGF et le VEGFR dans le traitement du cancer . De plus, le VEGF dans le microenvironnement tumoral (TME) pourrait inhiber la réaction immunitaire des cellules immunitaires. Par conséquent, les inhibiteurs du VEGF pourraient également augmenter la capacité des cellules immunitaires.

Cela nous rappelle que la thérapie antiangiogénique pourrait se combiner à l'immunothérapie pour bénéficier aux patients atteints de cancer.

En thérapie clinique, l'utilisation d'une stratégie antiangiogénique implique généralement deux voies, à savoir l'utilisation de l'anticorps pour bloquer la réaction entre le VEGF et le VEGFR et l'utilisation d'ITK pour inhiber le VEGFR et les voies de signalisation correspondantes.

1.9.1. Immunothérapie

L'immunothérapie dans le CBNPC utilise généralement des anticorps pour bloquer la reconnaissance entre les antigènes des immunocytes et les ligands des cellules tumorales. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) sont généralement utilisés dans le CBNPC avancé et métastatique. Les cibles les plus largement utilisées dans le CBNPC comprennent la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et le ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) **Gua et al .,2022**

1.10.Réponses immunitaires anti-tumorales

L'activation du système immunitaire de l'hôte est un moyen naturel pour les patients atteints de cancer de lutter contre cette maladie. Plusieurs études ont montré que les cellules du système immunitaire peuvent reconnaître et détruire les cellules tumorales. Le processus par lequel le système immunitaire remplit cette fonction est connu sous le nom d'immunosurveillance. **Subramaniam et al.,2019**. une immunosurveillance continue a lieu dans l'organisme pour aider le système immunitaire à lutter contre les cellules « indésirables » ou anormales. Le résultat de cette réponse est régulé par un processus appelé immunoédition. L'immunoédition du cancer fait référence au double rôle joué par le système immunitaire dans la protection de l'hôte et la promotion de la croissance tumorale. L'immunoédition du cancer comprend trois phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement. Si le système immunitaire est correctement activé, la croissance tumorale peut être inhibée et celles-ci peuvent être détruites. Cependant, dans certaines situations, le système immunitaire peut favoriser la progression tumorale par une inflammation chronique **Subramaniam et al., (2019)**. et/ou la suppression des réponses immunitaires antitumorales **Subramaniam et**

al.,2019.L'approche conventionnelle de traitement du cancer implique généralement la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.En ce qui concerne les chimiothérapies, leur effet est cytostatique, agissant en modifiant l'expression des médiateurs du cycle cellulaire, en perturbant les microtubules ou en induisant l'apoptose. Cependant, comme la radiothérapie et la chimiothérapie ne font pas de distinction entre les cellules normales et cancéreuses, leur application est associée à certains effets secondaires, allant de légères altérations gastro-intestinales et des nausées à un dysfonctionnement grave de la muqueuse intestinale, une toxicité cardiovasculaire ou des troubles immunitaires .Ces effets secondaires, qui peuvent persister pendant de longues périodes après le traitement, posent un problème majeur lors de la sélection et de l'application des thérapies.

1.11.Les traitements alternatives :

Les méthodes traditionnelles, se sont avérées efficaces dans le traitement de divers types de cancer. Plus récemment, les plantes médicinales ont été signalées comme des alternatives efficaces pour le traitement du cancer du poumon. Leurs propriétés anticancéreuses incluent la cytotoxicité (toxicité pour les cellules cancéreuses), l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses, l'inhibition de l'angiogenèse tumorale et l'inhibition de la prolifération et de la croissance des cellules cancéreuses. Ces impacts sur les cellules cancéreuses par les plantes médicinales et leurs dérivés se produisent par le biais d'une variété de voies cellulaires et de processus moléculaires, notamment : la modification de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la modulation des activateurs transcriptionnels, la perte du potentiel de la membrane mitochondriale par P53 (promoteur de l'apoptose), l'inhibition de la prolifération de la cellule transformée par la libération de CD95, Cyt.c et Smac, la régulation négative du facteur nucléaire kappa B (NFk-B), de la protéine activatrice 1 (AP-1), de la protéine de réponse à la croissance précoce 1 (EGR-1), de la cyclooxygénase 2 (COX-2), de la lipoxigénase (LOX), de la métallopeptidase matricielle 9 (MMP-9), du facteur de nécrose tumorale (TNF), de la chimiokine, du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et l'inhibition des kinases N-terminales c-Jun (JNK) et de la voie de la sérine/thréonine kinase (STK4). De plus, il a été démontré que les extraits de plantes médicinales inhibent les métastases dans divers cancers tumoraux (cancer du sein, du foie, du côlon et de l'estomac) en réduisant la libération de cytochrome c (Cyt c) par la MMP-2, en

activant Cas-3 et -9, en régulant à la baisse les protéines anti-apoptotiques Bcl-XL et les protéines associées à l'intégrine et en modifiant le rapport des protéines de la famille Bcl2.

Chapitre II :

*Généralité sur les plantes
médicinales et les plantes
médicinales anticancer du poumon*

2-1-Médecines traditionnelles :

2.1Définition :

Selon l'OMS, la médecine traditionnelle est définie comme « les pratiques, approches, connaissances et croyances en matière de santé incorporant des médicaments à base de plantes, d'animaux et de minéraux, des thérapies spirituelles, des techniques manuelles et des exercices, appliqués individuellement ou en combinaison, pour traiter, diagnostiquer et prévenir les maladies ou maintenir le bien-être » **Hlatshwayo et al,2025**

La MT est la plus ancienne forme de soins de santé au monde et est utilisée dans la prévention et le traitement des maladies physiques et mentales. Différentes sociétés ont historiquement développé diverses méthodes de guérison efficaces pour lutter contre diverses maladies potentiellement mortelles. La MT est également connue sous les noms de médecine complémentaire, alternative ou ethnique, et elle joue encore aujourd'hui un rôle clé dans de nombreux pays. **Yuan et al.,2016**

La MTC fait désormais partie intégrante du système de santé publique chinois. Ces dernières années, elle a progressivement acquis une approbation considérable en tant que médecine complémentaire ou alternative dans les pays occidentaux. La phytothérapie chinoise, composante la plus importante de la MTC, est actuellement utilisée dans les soins de santé d'environ 1,5 milliard de personnes dans le monde . **Yuan et al.,2016**

2.2Plante et cancer

Les plantes sont utilisées en médecine populaire depuis des milliers d'années. La plus ancienne preuve écrite de l'utilisation de plantes médicinales dans la préparation de médicaments a été trouvée sur une plaque d'argile sumérienne de Nagpur, vieille d'environ 5000 ans. Elle contenait 12 prescriptions pour la préparation de médicaments, concernant plus de 250 plantes différentes, y compris des genres tels que *Papaver* sp., *Hyoscyamus* sp. ou *Mandragora* sp. contenant des alcaloïdes . Les plantes médicinales sont toujours utilisées dans les pays en développement comme source de guérison en raison de leur action multidirectionnelle naturelle et de leur faible coût. Les métabolites secondaires contenus dans les plantes ne jouent principalement pas de rôle direct dans leur croissance mais servent de composés de défense contre les herbivores et les micro-organismes ; par conséquent, ils sont nécessaires à la survie dans un environnement spécifique. La plupart sont des polyphénols,

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

des alcaloïdes, des terpénoïdes ou des polycétides, parmi lesquels il existe un certain nombre de sous-classes. Certains se sont avérés avoir des effets anticancéreux, anti-inflammatoires. Antioxydants, antimicrobiens, antiviraux. Ou anti-obésité. De plus, bien qu'ils puissent agir comme des composés purs, ils peuvent également montrer un effet synergique ou antagoniste avec des propriétés biologiques améliorées ou plus faibles lorsqu'ils sont administrés sous forme d'extraits de plantes **Stirek et al.,2020**

Selon l'**OMS**, certains pays considèrent encore les traitements à base de plantes comme la principale source de médicaments et les pays en développement exploitent les avantages des composés d'origine naturelle à des fins thérapeutiques.

De nombreuses études confirment l'utilisation positive de ces composés naturels dans le traitement de nombreuses maladies.

De leur côté, les plantes médicinales sont également une source précieuse d'agents anticancéreux bioactifs. Si les composés dérivés de plantes peuvent démontrer une sélectivité dans la recherche, sont non toxiques pour les cellules normales et présentent une cytotoxicité dans les lignées cellulaires cancéreuses, ces composés peuvent être utilisés dans des essais cliniques pour un développement thérapeutique ultérieur. Cependant, il convient de rappeler que les produits chimiques d'origine végétale peuvent également exercer des effets toxiques sur les animaux et les organismes humains dans les études *in vivo*. **Stirek et al.,2020**

2-3-médecine traditionnelle chinoise (MTC) :

La MTC est formulée sur la base de la compatibilité et des interrelations entre les ingrédients à base de plantes qui offrent des bienfaits thérapeutiques synergétiques. **Aug et al.,2017**

La MTC utilise une approche combinatoire où l'application de deux ou plusieurs agents à leurs concentrations efficaces respectives produit un effet synergique qui renforce la cytotoxicité pour les cellules cancéreuses et peut avoir des effets supplémentaires sur l'environnement tumoral et la réponse immunitaire aux tumeurs. Par conséquent, la MTC est utilisée comme médecine alternative ou complémentaire dans le monde entier, et est utilisée depuis longtemps pour traiter le cancer en Chine . Les produits médicinaux à base de plantes chinoises sont utilisés pour la prévention et le traitement du cancer depuis de nombreuses années.**Aung et al,2017**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.4 Histoire de la phytothérapie ou médecine traditionnelle :

Compte tenu des données archéologiques à notre disposition, il est raisonnable de penser que l'être humain se soit toujours intéressé aux plantes. D'une part, dans le but de se nourrir (plantes comestibles et poisons de flèches pour la chasse) et d'autre part pour se soigner (plantes médicinales) comme en témoignent les vestiges laissés par les hommes à cette époque : peintures de grotte, poteries... Ce n'est cependant qu'après la naissance de l'écriture, et grâce au développement du papier ou du parchemin que l'on est en mesure de documenter des usages précis dans le temps. Les premiers écrits remonteraient jusqu'à 5000 avant Jésus Christ, avec notamment la tablette sumérienne de Nippur, qui mentionnait une douzaine de recettes et plus de 250 plantes différentes, dont le pavot à opium (1). Le premier traité médical majeur proviendrait de Chine en 2500 av. J.C. Il s'agit du "Shennongbencaojing" dont l'origine est attribuée à Shennong, un empereur mythique qui aurait vécu à cette période. **Fridlender et al**

A partir du 19^{ème} siècle, la phytothérapie prend un virage à 180 degrés puisque l'apparition de la chimie moderne permet l'identification et la caractérisation des substances actives présentes dans les plantes. L'extraction de principes actifs devient également très performante et permet ainsi l'isolement de la morphine à partir du pavot en 1815 ou à la purification de la quinine à partir de l'écorce de quinquina en 1820.

Les premières molécules de synthèse voient le jour dès 1899, avec la synthèse complète de l'aspirine par Bayer. Les activités de synthèse

On estime que 70 à 95 % de la population des pays en développement continue d'utiliser la médecine traditionnelle (**Robinson et Zhang, 2011**). Aujourd'hui, les plantes médicinales sont définies comme des plantes contenant des substances précieuses ayant un effet thérapeutique ou bénéfique dans la guérison et la prévention de diverses affections chez l'homme et les animaux. Des produits à base de plantes tels que des extraits de plantes, des poudres sèches et des parties de plantes, des champignons et des algues ont été utilisés comme traitements complémentaires aux médicaments conventionnels (**Li, 2002 ; Robinson et Zhang, 2011**).

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes medicinales anticancer du poumon

2.5-Utilisation des plantes médicinales chinoise :

La MTC est également utilisée pour réduire les effets secondaires de la chimiothérapie conventionnelle pour le cancer du pancréas avancé, le cancer colorectal avancé et le cancer du sein. Il existe une gamme d'extraits de MTC d' *Anemarrhenaasphodeloides* , d' *Artémision argyrie* , de *Commiphora myrrhe* , de *Duchesneaindica* , de *Gleditsiasinensis* , de *Ligustrumlucidum* , de *Rheumpalmatum* , de *Rubiaccordifolia* , de *Salviachinensis* , de *Scutellariabarbata* et d'*Uncariarhychophylla* qui inhibent spécifiquement la prolifération des cellules cancéreuses des tissus du sein, du poumon, du pancréas et de la prostate chez l'homme et la souris, mais présentent une inhibition limitée de la croissance des cellules épithéliales mammaires humaines normales . **Aung et al,2017**

La MTC est considérée comme une thérapie complémentaire importante avec des effets bénéfiques pour les patients atteints de CBNPC en réduisant les effets toxiques, en améliorant la qualité de vie et en prolongeant la survie globale.

2.6L'importance de l'utilisation de plantes médicinales :

les plantes sont une source majeure de nourriture, de vêtements, d'abri et de médicaments (**Shahzadi et al., 2018 ; Yousaf et al., 2017**). En raison de leur potentiel nutritif et médicinal, les plantes jouent un rôle vital dans la vie humaine (**Yazarlu et al., 2021**). Depuis le début de la vie, la civilisation humaine a utilisé les plantes, principalement comme médicaments, et la plupart des civilisations les utilisent encore (**Bano et al., 2017**). Actuellement, 25 % des médicaments pharmaceutiques sont dérivés de plantes (**Okpuzor et al., 2021**). Dans les pays en développement, environ 70 à 95 % de la population utilise des plantes médicinales pour traiter des problèmes de santé (**Liaqat et al., 2019**). **Riaz et al.,**

La formulation des plantes médicinales traditionnelles utilise un certain nombre de plantes médicinales pour produire un mélange polyherbal.

Dans la plupart des pays en développement, les plantes médicinales sont des sources de médicaments à base de plantes brutes, qui sont utilisés pour réduire le risque, traiter ou gérer les maladies aiguës et chroniques liées à l'inflammation et au stress oxydatif .

Cela est dû aux puissants effets antioxydants et anti-inflammatoires que possèdent les plantes médicinales en raison de la présence de divers phytoconstituants bioactifs. **Hlatshwayo et al.,2025**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

De leur côté, les plantes médicinales sont également une source précieuse d'agents anticancéreux bioactifs. Si les composés dérivés de plantes peuvent démontrer une sélectivité dans la recherche, sont non toxiques pour les cellules normales et présentent une cytotoxicité dans les lignées cellulaires cancéreuses, ces composés peuvent être utilisés dans des essais cliniques pour un développement thérapeutique ultérieur. Cependant, il convient de rappeler que les produits chimiques d'origine végétale peuvent également exercer des effets toxiques sur les animaux et les organismes humains dans les études *in vivo*. **Sitarek et al.,2020**

2.7 Les plantes utilisées dans la médecine traditionnelle Dans la prévention des tumeurs malignes (cancer du poumon):

2.7. Curcuma (*CL*, Jiang Huang en chinois)

2.7.1 Description botanique du *Curcuma longa*:

Le curcuma, *Curcuma longa* (*C. longa*), fait partie de la famille également connue sous le nom des Zingiberaceae que l'on trouve dans certaines régions d'Asie, et est particulièrement abondant en Inde. En plus de ses multiples bienfaits pour la santé.

Le curcuma *CL*, est une plante herbacée vivace (Figure 2). Son principal ingrédient actif est la curcumine, utilisée comme épice et pigment. La curcumine est un composé dicétonique présentant peu d'effets secondaires chez l'homme. En tant qu'agent thérapeutique, elle est également utilisée pour le traitement des cancers et des maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète. Le curcuma est souvent consommé en décoction. **Shankar et al.,2021**

2.7.2 Propriétés pharmacologiques de Curcumine :

La curcumine (diféruoylméthane), un polyphénol isolé de *Curcuma longa*, est le composé phytochimique le plus étudié en tant que chimiopréventif. La curcumine présente une grande variété de fonctions pharmacologiques telles qu'agent anti-inflammatoire, agent antimutagène, agent antinéoplasique, agent hépatoprotecteur, nutraceutique, agent antimicrobien, agent antioxydant et immunomodulateurs. Il a été démontré qu'elle joue un rôle important dans la prévention, le traitement et la chimiosensibilisation des cellules cancéreuses (**Pavan et al., 2016**). Des études ont établi les propriétés antiprolifératives, antiangiogéniques, antimétastatiques et pro-apoptotiques de la curcumine (**Anto et al.,**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2002 ; Puliappadamba et al., 2010 ; Bava et al., 2011 ; Vinod et al., 2013). Les effets anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulateurs de la CUR ont également été signalés dans des troubles pulmonaires expérimentaux.

2.7.4 Propriétés de curcumine contre le cancer du poumon :

Nous avons rapporté que la curcumine présente un effet chimiopréventif potentiel contre la signalisation de survie induite par la nicotine dans les cellules cancéreuses du poumon. Nous avons constaté qu'elle régule à la baisse de multiples signaux de survie induits par la nicotine dans les cellules cancéreuses du poumon, quel que soit leur statut p53 (Puliappadamba et al., 2010). (49)

Etude menée dans notre laboratoire a révélé son efficacité chimiopréventive contre la carcinogénèse pulmonaire induite par B (a)P, un cancérogène environnemental potentiel présent dans la fumée de cigarette et les aliments frits, chez des souris albinos suisses (Puliappadamba et al., 2015)

2.7.5 Mécanismes d'action de la curcumine :

Certaines études ont examiné les mécanismes antitumoraux potentiels adoptés par C. longa et CUR, mais des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour déterminer leur mode d'action. Son mécanisme d'action implique la modulation de l'expression des protéines de la famille Bcl-2, l'activation des caspases et le ciblage de diverses voies de signalisation telles que NF- κ B, PI3K/Akt et MAPK.

La curcumine peut également induire un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, probablement en diminuant l'expression de CDC2 et CDC25 et en augmentant l'expression de P21 .Ce résultat a été observé dans les cancers hématologiques. De plus, la curcumine a affecté le développement cellulaire dans le cancer du poumon non à petites cellules et a stimulé l'arrêt de la phase G0/G1 via la désactivation médiée par MTA1 (protéine associée aux métastases 1) de la voie Wnt/ β -caténine .De plus, plusieurs études suggèrent que la curcumine exerce ses propriétés anticancéreuses en ciblant différentes expressions de microARN (miARN), telles que miR-181b, miR-203, miR-9, miR-19, miR-21, miR203, miR-9 et miR-208 Talib et al.,2020

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

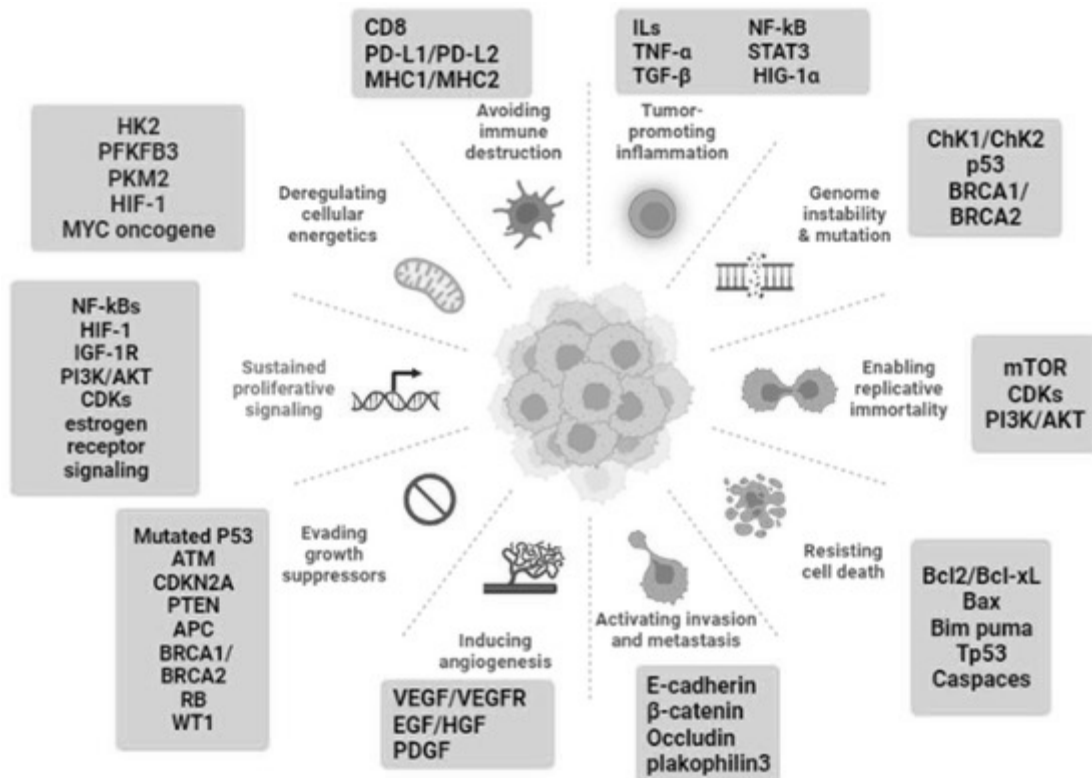


Figure3; Cancer hallmarks with the main regulatory biomarkers. VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; EGF, epidermal growth factor; hepatocyte growth factor; ATM, ataxia-telangiectasia mutated; PTEN, phosphatase and tensin homolog; APC, adenomatous polyposis coli; BRCA1 and BRCA2, breast cancer gene 1 and 2; RB, retinoblastoma; WT1, Wilms tumor; CDKs, cyclin-dependent kinase; IGF-1R, insulin-like growth factor receptor; HIF-1, hypoxia-inducible factor-1; HK2, hexokinase 2; PKM2, pyruvate kinase isoform M2; PFKFB3, 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3; PD-L1, programmed death ligand 1; MHC, major histocompatibility complex; CD8, cluster of differentiation **Talib et al ;2020**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

Il va sans dire que les miARN jouent un rôle crucial dans diverses conditions physiologiques, notamment la différenciation, la croissance, l'angiogenèse et l'apoptose. Par conséquent, la dérégulation de ces molécules peut réguler à la hausse et à la baisse plusieurs cibles cellulaires et moléculaires conduisant à la progression du cancer. **Talib et al.,2020**

La curcumine et l'EGCG inhibent la topo isomérase II, tandis que la MYR cétine et la fisétine ciblent les topo isomérases I et II, entraînant des cassures double brin de l'ADN et une augmentation du clivage de l'ADN dans les cellules cancéreuses du sein, du poumon et du côlon. Le ciblage de topoisomérase par des composés naturels et leurs dérivés constitue une stratégie prometteuse en cancérologie. En empêchant la réplication de l'ADN et en induisant des lésions de l'ADN, ces agents peuvent perturber la croissance et la survie des cellules cancéreuses offrant ainsi un potentiel d'amélioration des résultats thérapeutiques

C. longa et CUR inhibent la prolifération des cellules cancéreuses et induisent l'apoptose des cellules cancéreuses du poumon. CUR modifie l'expression de l'EGFR, des microARN et de l'autophagie dans les cellules souches cancéreuses et influence l'expression de différents gènes dans les cellules cancéreuses, tels que NF-kB, STAT-3 et AP-1, ainsi que des protéines kinases, dont MAPK, et des enzymes telles que COX et LOX.

Des études in vitro ont montré que le CUR (10 μ M pendant 4 jours) induit la maturation des cellules régulatrices isolées des patients atteints de cancer du poumon (Treg) en cellules T auxiliaires (Th)-1 en inhibant la transcription de l'ADN de la protéine forkhead-3 (Foxp3) et en augmentant l'expression de l'IFN- γ . Le traitement par CUR chez les patients atteints de cancer du poumon a conduit à une augmentation significative des Tregs périphériques par rapport aux sujets sains. Le traitement des cellules A549 par CUR (6 M, pendant 48 h) a augmenté l'expression de l'enzyme EZH2 via les microARN (miR)-7c et miR-101 et a réduit l'expression de NOTCH1 via l'activation d'EZH2. Le CUR (0, 15, 30, 45 et 60 μ mol/L) a inhibé de manière significative l'invasion et les métastases du cancer du poumon en inhibant les voies GLUT1/MT1-MMP/MMP2 et s'est également avéré inhiber de manière significative l'expression et l'invasion de GLUT1/MT1-MMP/MMP2 chez la souris.¹²⁵ Wang et al. (123) ont démontré que la réduction induite par le CUR de la viabilité du CBNPC (A549) est liée au stress oxydatif et à sa cytotoxicité en provoquant l'accumulation de ROS. Dans la même étude, le CUR a empêché la prolifération du CBNPC en modulant la voie Wnt/ β -caténine (123). De plus, en réduisant le potentiel transmembranaire mitochondrial, le CUR (0, 10, 20 et

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

30 μM , pendant 2 h) a activé les voies de l'apoptose mitochondriale et de la réparation des dommages à l'ADN. MHMM-41 (8 μM et 16 μM pendant 12 h) a exercé des effets antiprolifératifs encore plus importants sur les cellules cancéreuses A549 et a également induit l'apoptose et la migration médiées par les ROS des cellules A549. CUR (30 μM) a inhibé la migration et la formation de tubes dans les cellules NCI-H460, mais ce phénomène pourrait être inversé en infectant les cellules avec le variant dominant actif STAT3C. Ce résultat suggère que l'inactivation de STAT3 par CUR est responsable de son effet sur l'angiogenèse tumorale. Les cellules LCLC 801D ont été efficacement inhibées dans leur migration et leur propagation invasive par des niveaux faiblement toxiques de CUR qui ont perturbé les voies de signalisation Rac1/PAK1 et l'expression de MMP-2 et MMP-9.

Curcumine a démontré son efficacité thérapeutique dans le traitement du cancer du poumon au moyen de la régulation négative de NF- κ B dans les lignées cellulaires du cancer du poumon humain A549 et également en agissant sur la voie de signalisation JAK2/STAT3, inhibant l'activité JAK2

De plus, la curcumine a inhibé la prolifération cellulaire et induit l'apoptose des cellules cancéreuses pulmonaires non à petites cellules humaines via la régulation positive du microARN-192-5p et la suppression de la voie de signalisation PI3K/Akt **Antonio Giordano et al .**

Dans la prolifération des tumeurs pulmonaires, l'élastase neutrophile (un régulateur important des processus inflammatoires) et l' α 1-antitrypsine (inhibiteur naturel de l'élastase neutrophile) jouent un rôle important dans le mécanisme de l'inflammation et la curcumine a réprimé la prolifération tumorale induite par l'élastase neutrophile via une régulation positive de l'expression de l' α 1-antitrypsine in vitro et in vivo (**Giordano & Tommonaro 2019**). Cependant, il a été rapporté qu'un nouveau nanosystème lipidique catanionique (CLN) incorporant de la curcumine (CCM) présentait une meilleure cytotoxicité dans les cellules cancéreuses du poumon de Lewis (LLC), augmentant les activités antiprolifératives, préapoptotiques et anti-invasives et l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire. Le nouveau nano système a provoqué l'apoptose dans les cellules LLC par CCM via la cible cellulaire PI3K/Akt/FoxO1/Bim.

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.7.6 Activité sur apoptose :

La curcumine a également montré son activité pro-apoptotique dans les cellules d'adénocarcinome pulmonaire en supprimant l'expression de *COX-2*, d'EGFR et des activités de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) 1/2, ce qui était corrélé à une apoptose élevée et à une survie réduite des cellules d'adénocarcinome pulmonaire. **Giordano et Tommonaro, 2019** Le déséquilibre entre la prolifération cellulaire infinie et l'apoptose est la principale cause des tumeurs malignes, qui est régulée par des gènes représentatifs tels que le complexe Bcl-2/Bax, la famille des caspases, p53, p21, la survivine, la cycline D1, l'antigène nucléaire des cellules prolifératives (PCNA), etc. La curcumine peut inhiber la prolifération et induire l'apoptose des cellules cancéreuses du côlon en favorisant l'expression de Bax et de la caspase-3 mais en inhibant l'expression de Bcl-2, de la cycline D1 et de la survivine. Par des mécanismes similaires, la curcumine peut exercer une activité anticancéreuse dans le cancer de la thyroïde, le cancer du poumon et le cancer du rein. **Liu et al., 2019**

Le CUR (0, 5, 10, 20 et 40 μM) appliqué aux cellules souches du cancer du poumon pendant 7 jours a agi comme un agent interventionnel en inhibant à la fois les voies Wnt/ β -caténine et Sonic Hedgehog **Memarzia et al., 2023**. Le CUR inhibe les voies Wnt et mTOR en régulant à la baisse le gène urothélial associé au cancer 1 (UCA1). Le CUR (25–100 μM , pendant 6–48 h) a également inhibé la croissance des cellules du cancer du poumon en régulant à la baisse le gène UCA1 et en augmentant l'activité du miRNA-98. Le CUR pur et le CUR nanoencapsulé (CUR-Fe₃O₄) (0–120 μM , 24 et 48 h) ont réduit la prolifération et l'expression du gène hTERT dans les cellules cancéreuses du poumon, mais le CUR-Fe₃O₄ était le plus efficace. De plus, le CUR-Fe₃O₄ a diminué la migration des cellules cancéreuses du poumon humain et l'apoptose médiée par les ROS. Les cellules cancéreuses du poumon dans 160 μM de CUR pendant 12 à 72 h ont montré une augmentation de l'expression des gènes p53, BCL-2 (promoteur de l'apoptose), BCL-XL (promoteur de l'apoptose), Bak (promoteur de l'apoptose) et Cas. Il a également été découvert que le CUR (10 μM) régule le guidage axonal, le gliome, les voies de signalisation du récepteur de la tyrosine kinase ErbB et réduit les métastases dans les cellules cancéreuses du poumon.

En raison de l'augmentation de l'expression de FOXA2 et de la modulation des voies de signalisation de STAT3, le traitement par CUR (40 μM , 4 h) a inhibé la croissance des cellules NCI-H292 humaines. Dans les cellules NCI-H460, CUR provoque la réparation et

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

les dommages à l'ADN. Le CUR (20 et 40 mM) a réduit les sphères tumorales formées par les cellules cancéreuses pulmonaires H460 et a également inhibé la prolifération et la formation de colonies de cellules cancéreuses. L'action inhibitrice du CUR sur la voie JAK2/STAT3 est impliquée dans la réduction des spores tumorales et la suppression de la croissance tumorale chez les souris porteuses de xénogreffes de cancer du poumon. **Memarzia et al.,2023**

Les résultats cliniques ont indiqué que l'administration de *C. longa* et de curcumine pendant 3 mois, jusqu'à 8 000 mg/j, n'a pas montré d'effets secondaires chez les patients. Il a donc été recommandé que l'utilisation de 2 500 mg de *C. longa* soit sans danger chez l'homme.

Les limites de la curcumine :

Malgré les perspectives prometteuses de la curcumine dans la prise en charge des cancers, son développement clinique est limité en raison de sa faible biodisponibilité et de sa faible solubilité aqueuse. Des essais cliniques ont montré que la curcumine administrée par voie orale à la dose de 8 g/jour chez l'homme entraînait une transformation rapide en métabolites, entraînant un faible taux de curcumine libre dans le plasma (< 2,5 ng/mL). **Giordano et Tommonaro, 2019**

2.8 Zingibre officinale Roscoe :

Le gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe), qui appartient à la famille des Zingiberaceae et au genre *Zingiber*, est couramment consommé comme épice et plante médicinale depuis longtemps. **Mao et al., 2019**

La racine de gingembre est utilisée pour atténuer et traiter plusieurs maladies courantes, telles que les maux de tête, le rhume, les nausées et les vomissements.

2.8.1 Propriété pharmacologique

De nombreux composés bioactifs du gingembre ont été identifiés, tels que les composés phénoliques et terpéniques. Les composés phénoliques sont principalement les gingérols, les shogaols et les paradols, qui expliquent les diverses bioactivités du gingembre. Ces dernières années, on a découvert que le gingembre possédait des activités biologiques, telles que des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticancéreuses. 6-gingérol est un phénol naturellement présent dans le gingembre (*Zingiber*

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes medicinales anticancer du poumon

officinale Roscoe), qui s'est avéré avoir des bioactivités anti-inflammatoires, anti-tumorales et antioxydantes (Koch et al., 2017 ; Zhang et al., 2017 ; Alencar et al., 2018). Le 6-gingérol a montré un effet antiprolifératif sur les cellules cancéreuses du col de l'utérus (HeLa, CaSki, SiHa) in vitro (Rastogi et al., 2015) et a induit l'apoptose médiée par TRAIL dans les lignées cellulaires tumorales du glioblastome (U87) (Lee et al., 2014). Le 6-gingérol a atténué le cancer colorectal via des mécanismes anti-inflammatoires, anti-prolifératifs et apoptotiques chez la souris (Farombi et al., 2020). Au cours du traitement au 6-gingérol, la teneur en ROS des tumeurs a augmenté, entraînant l'inhibition de la croissance et l'induction de l'apoptose. **Mao et al., 2019**

Le gingérol est un autre composé phénolique aux propriétés anticancéreuses significatives, extrait du rhizome frais de *Zingiberofficinale* .

2.8.2 Mécanismes d'action :

Les mécanismes attribués au gingérol comprennent la réduction de l'inflammation (diminution de NFκB et COX-2), l'induction des enzymes de détoxification de phase II (Nrf2), l'instabilité génomique (interactions avec la tubuline) et l'altération de l'expression génétique (augmentation de l'expression des molécules pro-apoptotiques et diminution de l'expression des facteurs anti-apoptotiques), entre autres. Ces effets ont été corroborés dans différentes cultures in vitro, telles que le neuroblastome, le sarcome, la leucémie myéloïde humaine, les cellules cancéreuses du sein Caco-2, ainsi que dans des modèles animaux de cancer du sein. Récemment, des études ont démontré que le gingérol peut être utilisé en association avec le cisplatine ou la doxorubicine pour améliorer leur efficacité. **Garcia Oliveira et al., 2021**

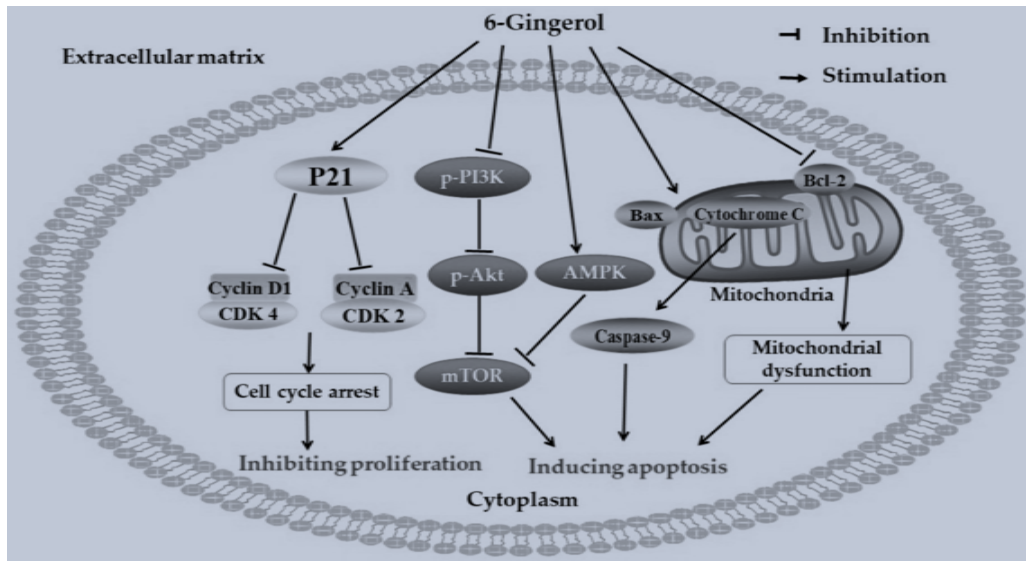


Figure4: Several signaling pathways are involved in the anticancer mechanisms of 6-gingerol. CDK: Cyclin-dependent kinase; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase; Akt: Protein kinase B; mTOR: Mammalian target of rapamycin; AMPK: 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase; Bax: Bcl-2-associated X protein; Bcl-2: B-cell lymphoma .**Talib et al.,2020**

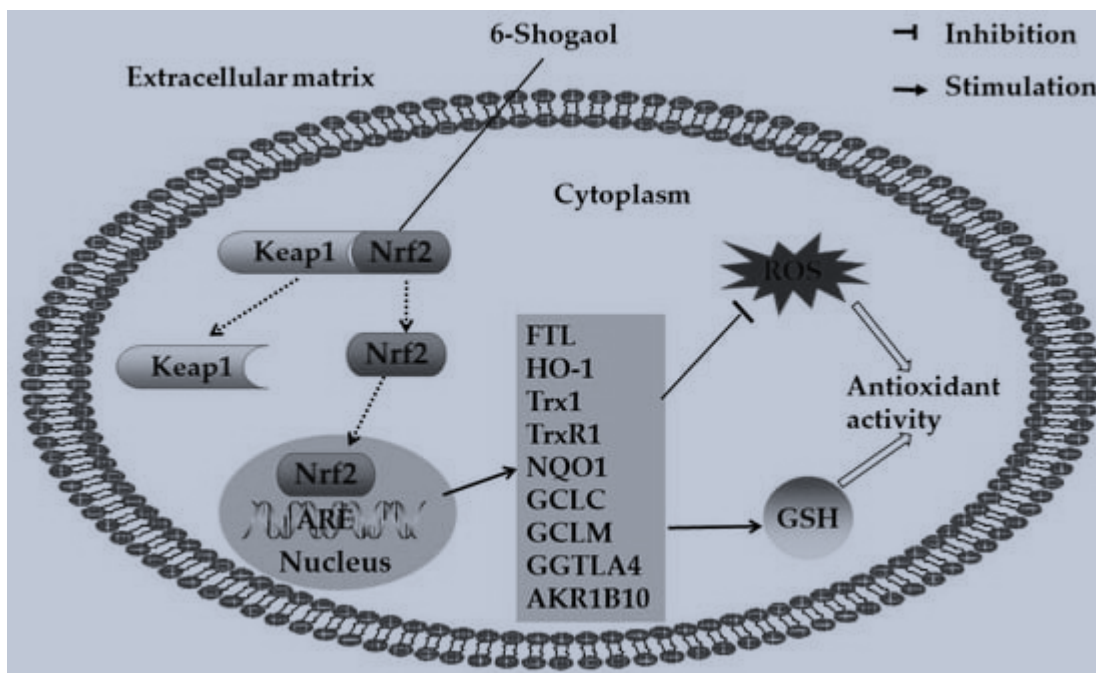


Figure5. The potential mechanism for the antioxidant action of 6-shogaol: 6-shogaol leads to the translocation of Nrf2 into the nucleus and increases the expression of Nrf2 target

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

genes by modifying Keap1 and preventing Nrf2 from proteasomal degradation. Thus, the level of GSH increases, and the level of ROS decreases. Abbreviations: Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Keap1, Kelch-like ECH-associated protein 1; NQO1, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) quinone dehydrogenase 1; HO-1, heme oxygenase-1; GCLC, glutamate-cysteine ligase catalytic subunit; GCLM, glutamate-cysteine ligase modifier subunit; Trx1, thioredoxin 1; TrxR1, thioredoxin reductase 1; AKR1B10, Aldo-keto reductase family 1 member B10; FTL, ferritin light chain; GGTLA4, γ -glutamyltransferase-like activity 4; ROS, reactive oxygen species; GSH, glutathione; ARE, antioxidant response element.

2.8.3 Activité anticancéreuse :

Plusieurs essais cliniques ont utilisé des extraits de racine de gingembre, contenant du gingérol, pour déterminer sa capacité à prévenir le développement du cancer. Dans une étude pilote, des patients présentant un risque accru de cancer colorectal ont reçu 2 g de gingembre (standardisé à 5 % de gingérol). Les résultats ont suggéré qu'une supplémentation en gingembre pourrait être efficace pour prévenir l'apparition du cancer **Garcaia-Oliveira et al.,2021**). Dans une autre étude pilote, des patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer ont reçu un extrait de gingembre (6-gingérol standardisé 20 mg/jour) comme adjuvant chimiothérapeutique, à partir de 3 jours avant le premier cycle de chimiothérapie jusqu'au quatrième cycle. Les résultats obtenus ont montré que le statut antioxydant était augmenté et les marqueurs oxydatifs étaient réduits dans le groupe gingembre, suggérant qu'une supplémentation quotidienne pourrait réduire les effets négatifs de la chimiothérapie.

Récemment, une étude de phase II, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a confirmé que le 6-gingérol améliorait significativement le taux de réponse complète global dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, l'appétit et la qualité de vie chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie.

2.8.4 Activité sur apoptose :

L'apoptose médiée par les mitochondries dans les cellules AGS traitées au 6-gingérol a été suivie par la libération de cytochrome c, l'élévation du rapport Bax/Bcl-2 et l'activation des caspases-3 et -9. L'extrait aqueux de gingembre (GAE) a induit l'apoptose cellulaire et perturbé les microtubules interphasiques cellulaires également dans les lignées cellulaires A549 du cancer de l'épithélium pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) humain, en

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes medicinales anticancer du poumon

augmentant le rapport Bax/Bcl-2 et en activant la cascade de mort mitochondriale. De plus, le 6-shogaol a induit l'apoptose dans les lignées cellulaires d'hépatocarcinome (Hep-2) par perte de viabilité cellulaire, augmentation de la production de ROS, peroxydation lipidique entraînant une altération du potentiel de la membrane mitochondriale et augmentation des dommages à l'ADN . En particulier, le rôle prooxydant du 6-shogaol semble inhiber l'expression de Bcl-2 accompagnée d'une régulation positive de Bax, du cytochrome c, libéré par les mitochondries altérées, et de l'activation des caspases-3 et -9. De même, le β -élémane, un autre extrait du gingembre, a déclenché l'apoptose dans le CBNPC par la libération mitochondriale du cytochrome c, médiate la voie apoptotique intrinsèques, les polysaccharides, l'huile essentielle, les peptides, les acides organiques, les vitamines et les minéraux. Parmi ces composants, les ginsénosides et les polysaccharides ont été signalés comme les principaux ingrédients bioactifs du ginseng dans les études fonctionnelles actuelles et l'utilisation clinique. Les ginsengsdes produisent des effets anticancéreux et immun modulateurs, tandis que les polysaccharides ont des effets anticancéreux, radio protecteurs, anti-inflammatoires, stimulant les macrophages et immunmodulateurs. **Yang et al.,2017**

2.8.5 Activite antioxydant :

Le gingembre possède une activité antioxydante reconnue, notamment en raison de sa richesse en composés phénoliques tels que les gingérols et les shogaols. Cette activité a été démontrée par différentes méthodes in vitro (FRAP, DPPH, ABTS), montrant que le gingembre séché présente la plus forte capacité antioxydante, suivi du gingembre sauté, carbonisé, puis frais. Cette hiérarchie est principalement liée à la teneur

2.8.6 Les inconvénients de ce composé

Il a été décrit que le gingérol a une faible solubilité dans l'eau, ce qui entraîne une faible biodisponibilité et des applications limitées. Plusieurs stratégies peuvent être employées pour surmonter ces inconvénients, telles que les proliposome **Garcia-Oliveira et al.,2021** les transporteurs lipidiques nanostructurés ou la microémulsion obtenant une biodisponibilité et une activité plus élevées, par rapport au gingérol libre.

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.9 Panax ginseng (PG, Ren Shen en chinois)

2.9.1 Description botanique :

Le PG est le rhizome sec du ginseng, une plante araliacée, qui a suscité beaucoup d'intérêt en raison de ses multiples fonctions pharmacologiques telles que la protection cardiovasculaire, l'antitumorale et l'anti-âge. **Liu et al., 2020.**

2.9.2 Principes actifs :

Le ginseng contient divers principes actifs, notamment des ginsénosides, des polysaccharides, des flavonoïdes, des huiles volatiles, des acides aminés et des vitamines. Parmi ces principes actifs, les ginsénosides et les polysaccharides du ginseng semblent être responsables de son effet anticancéreux (**Chen et al., 2014**)

Le ginsénoside est le principal ingrédient actif du ginseng, et certains polysaccharides et acides aminés ont également des fonctions pharmacologiques. Les ginsénosides sont des triterpénoïdes qui ont des activités anticancéreuses, notamment Rg1, Rg2, Rg3, Rh1 et Rh2. Le ginseng est généralement pris seul et est également l'ingrédient principal de la décoction. **Chen et al., 2014**

2.9.3 Propriété pharmacologiques :

Le *Panax ginseng* est une plante médicinale traditionnelle chinoise bien connue utilisée pour améliorer les fonctions physiques, possède des effets anticancéreux et anti-inflammatoires, favorise la résistance de l'hôte contre les agents infectieux, affecte le métabolisme et améliore l'absorption cellulaire du glucose **Yang et al., 2017.**

Le P. ginseng contient de nombreux composants actifs, tels que les ginsénosid

2.9.4 Activité anticancéreuse :

Le ginsénoside Rg3, une saponine stéroïdienne présente dans les racines du *Panax ginseng* (famille des Araliaceae), a démontré des effets anticancéreux dans le cancer du poumon en inhibant la migration et l'invasion tumorales par divers mécanismes. Plus précisément, il a été démontré qu'il supprime la migration et l'invasion du cancer du poumon en inhibant la TEM induite par le TGF- β 1, accompagnée de l'inactivation de MMP-2, p38

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

MAPK et Smad2 . De plus, il a été rapporté que le ginsénoïde Rg3 atténue le caractère souche des cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules, réduisant la capacité de formation de sphéroïdes, l'activité d'ALDH1 et l'expression des marqueurs de caractère souche .De plus, il a été démontré qu'il améliore l'activité antitumorale du géfitinib dans les lignées cellulaires du cancer du poumon en augmentant les niveaux d'expression des marqueurs associés à la migration cellulaire et à l'apoptose. Ces résultats suggèrent collectivement que le ginsénoïde Rg3 est prometteur en tant qu'agent thérapeutique potentiel dans le traitement du cancer du poumon, avec sa capacité à cibler plusieurs voies impliquées dans la progression et la résistance du cancer **Boğa et al., 2023**

Lors de l'étude de la cellule cancéreuse du poumon A549, le ginsénoïde Rg3 a induit l'apoptose par la régulation positive de la formation de ROS et de la protéine d'apoptose caspase 3/9 et BAX [36]. Le ginsénoïde Rg3 et le ginsénoïde Rh2, qui proviennent de *P. ginseng* CA Mey, peuvent inhiber la croissance tumorale et les métastases chez les souris atteintes d'un cancer du poumon de Lewis en polarisant les TAM de M2 à M1 (**He et al., 2012 ; Jiang, 2018 ; Li et al., 2018**)

Le PG est généralement absorbé par administration orale, cependant, la biodisponibilité orale des ginsénoïdes est généralement faible en raison de leur faible perméabilité membranaire .(**Kim et al.2021**) Pour G-Rh1, le taux d'absorption chez le rat est inférieur à 1 % et la plupart des ginsénoïdes, à l'exception du composé K, sont absorbés à des taux inférieurs à 5 %. **Kim et al.,2021**

2.10. *Ocimum basilicum* :

2.10.1Description botanique de l'*Ocimum basilicum* :

Ocimum basilicum L. (*O.basilicum*), ou basilic, est la principale plante oléagineuse utilisée en médecine traditionnelle et appartenant à la famille des Lamiacées. On le trouve largement dans les régions d'Asie centrale et du Sud-Est, notamment en Iran et au Pakistan.

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.10.2 Propriété pharmacologiques :

Linalol:

Des études antérieures ont indiqué que le linalol est le constituant médicinaux *d' O. basilicum*. Les effets anticancéreux *d' O. basilicum* et de ses constituants ont été démontrés par Alkhateeb et al. Des études expérimentales et cliniques ont montré que *l'O. basilicum* et ses dérivés réduisaient l'inflammation et le stress oxydatif et amélioraient la fonction immunitaire chez les patients souffrant d'asthme, de BPCO, de cancer du poumon et de maladies allergiques

2.10.3 Activité anticancéreuse :

Les résultats de sécurité ont démontré que les effets aigus *d' O. basilicum* étaient présents dans la DL50 > 5 mg/kg tels que l'hématocrite, la diminution des plaquettes et des globules rouges et la toxicité orale chez les patients. Il a été démontré que la consommation *d' O. basilicum* dans les préparations alimentaires et pharmaceutiques est sans danger. Cependant, une limite de concentration pour les alkylbenzènes doit être envisagée, et les chémotypes de plantes ayant des niveaux égaux ou inférieurs de ces alkylbenzènes doivent être utilisés

Le traitement des cellules cancéreuses A549 avec du linalol (0–2,0 mM) a inhibé la prolifération et la migration cellulaires, mais a augmenté l'arrêt du cycle cellulaire G0/G1. Le traitement au linalol a également sensibilisé les cellules cancéreuses et des marqueurs anti-métastatiques ont été enregistrés dans les cellules A549 traitées. Enfin, le linalol a significativement diminué la viabilité des cellules cancéreuses même s'il n'était administré que pendant 4 heures. Les études *in vitro* ci-dessus soutiennent l'hypothèse selon laquelle *O. basilicum* et son constituant le linalol sont un thérapeutique naturel contre les cellules cancéreuses du poumon et soutiennent des recherches supplémentaires pour tester l'hypothèse.

Sativa traitent diverses maladies sur les continents africain et asiatique. Par exemple, dans le sud-ouest de l'Asie, cette plante est utilisée à la fois comme additif alimentaire et comme plante médicinale. **Memarzia et al.,2023**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.11. *Nigella sativa*:

2.11.1. propriété pharmacologique :

Le cumin noir ou graine de cumin noir (*Nigella sativa L.*) est une herbe à fleurs annuelle appartenant à la famille des Renonculacées. L'herbe possède un large éventail de propriétés médicinales en plus de son application comme épice culinaire. Il est connu dans le commerce depuis les 2000 dernières années et très souvent considéré comme un « remède miracle » et une « graine de bénédiction » en raison de sa longue histoire d'utilisation pour traiter diverses maladies. Les graines et son huile ont été largement utilisées dans les systèmes de médecine traditionnelle indienne et arabe tels que l'Ayurveda et l'Unani. Le cumin noir est considéré comme riche en protéines, mucilage, fibres alimentaires et composés phytochimiques non volatils tels que les alcaloïdes, les saponines, les tanins, les minéraux et les vitamines (Thomas et al.,2022)

La thymoquinone (TQ), un puissant composé anticancéreux extrait des graines de *Nigella sativa* est un composé anticancéreux. Plusieurs études ont démontré que *N. sativa* et la TQ possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices, et constituent également des traitements efficaces contre les troubles allergiques, le cancer du poumon et la morphologie tumorale. Memarzia et al.,2023

Depuis des millénaires, les graines de *Nigella sativa* traitent diverses maladies sur les continents africain et asiatique. Par exemple, dans le sud-ouest de l'Asie, cette plante est utilisée à la fois comme additif alimentaire et comme plante médicinale. Un puissant composé anticancéreux extrait des graines de *Nigella sativa* est la thymoquinone (TQ). Plusieurs études ont démontré que *N. sativa* et la TQ possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices, et constituent également des traitements efficaces contre les troubles allergiques, le cancer du poumon et la morphologie tumorale.

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.11.2. Activité anticancéreuse :

Concernant la sécurité et la toxicité des graines noires et du TQ, en fonction du type de modèle animal et du mode d'administration, les résultats ont démontré que les effets toxiques de l'administration orale étaient inférieurs à ceux de l'injection intrapéritonéale et que l'administration de plus de 2 et 3 g/kg chez la souris augmentait le risque de toxicité organique de l'extrait de *Nigella.sativa* et du TQ. **Memarzia et al.,2023**

Les résultats d'un essai clinique de phase I visant à évaluer la sécurité de l'huile de cumin noir riche en thymoquinone sur des sujets sains consommant une formulation d'huile de cumin noir contenant 5 % à une dose de 200 mg/adulte/jour pendant 90 jours ont montré un profil de sécurité de la plante. **Memarzia et al.,2023** Comme le montre le tableau 1, *N. sativa* et le TQ sont tous deux des traitements potentiels pour le cancer du poumon.

2.11.3 Mécanisme d'action :

Yang et al.,2015 ont rapporté que la TQ (10, 20, 40 μ M) inhibait la croissance et réduisait l'expression du marqueur de prolifération cycline D1 dans la lignée cellulaire du cancer du poumon non à petites cellules A549. Elle a également montré la capacité de supprimer la voie de signalisation ERK1/2, ce qui a inhibé la migration et l'invasion des cellules A549. La TQ combinée à un système de délivrance développé (TQ-phytosome) a induit l'apoptose à $4,31 \pm 2,21 \mu$ M via l'activation de la caspase-3 et la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en plus d'accumuler des cellules sur les phases G2-M et pré-G1 dans la lignée cellulaire A549. La TQ a amélioré l'apoptose en augmentant le rapport Bax/Bcl2 et en régulant positivement l'expression de p53 dans les cellules A549 et les souris. Des doses sous-cutanées de la combinaison TQ-indirubine-3-monoxime (TQ-I3M) ont supprimé les métastases du cancer du poumon et réduit la croissance tumorale par l'inhibition de la signalisation Akt/mTOR/NF κ B dans le modèle murin de xénogreffe. Les doses administrées, une faible dose de 5 et 3 mg/kg et une dose élevée de 10 et 6 mg/kg de TQ et d'I3M, respectivement, ont été bien tolérées par les animaux et n'ont entraîné aucune modification significative du poids corporel ou de la mortalité apparente, ce qui indique la sécurité des doses utilisées. Il est observé à travers de nombreuses expériences que le traitement combiné de TQ et de médicaments anticancéreux donne de meilleurs résultats sur

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

les cellules cancéreuses. Il réduit également la toxicité de la dose de chimiothérapie et réduit sa toxicité tout en assurant un effet thérapeutique significatif.

La nanoparticule TQ avec transferrine (TF-TQ-NP) 5 µg/mL induit l'expression de p53, miR-34a et miR-16, tout en réduisant l'expression de Bcl2, ce qui augmente le pourcentage d'apoptose dans les cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules. TF-TQ-NP inhibe également la migration cellulaire en activant l'axe p53/miR-34a. TF-TQ-Np n'a généré aucune toxicité significative sur la lignée cellulaire épithéliale pulmonaire normale (cellules W138) jusqu'à 15 µg/mL TQ active. L'activité tumoricide des cellules tueuses naturelles (NK) contre les cellules cancéreuses du poumon en régulant à la hausse les gènes pro-apoptotiques et en régulant à la baisse les gènes anti-apoptotiques. **Almajali et al., 2021**

2.11.1 *Salvia.miltiorrhiza* ou Sauge rouge (Danshon) :

Définition des plantes de *Salvia.miltiorrhiza* :

Salvia.miltiorrhiza (Lamiaceae) est une plante traditionnelle chinoise utilisée depuis longtemps pour favoriser efficacement la circulation (**Huang et al., 2022**). Elle est largement utilisée en Chine depuis des milliers d'années anguine et éliminer la stase sanguine (**Bachheti et al., 2022**) pour traiter diverses maladies, notamment les maladies coronariennes, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine et l'athérosclérose (**Wang et al., 2017 ; Jia et al., 2019 ; Jin et al., 2022a**). Les scientifiques ont étudié et développé la pilule goutte à goutte FufangDanshen, une innovation majeure en MTC, pour faciliter l'administration et l'absorption par l'homme (**Hu et Wang, 2019**). C'est également le premier médicament composé de MTC à passer avec succès la deuxième phase des essais cliniques humains de la Food and Drug Administration des États-Unis (**Xu et al., 2014**).

2.12.2 Composés bioactifs de *Salvia miltiorrhiza* :

Les tanshinones sont des principes actifs lipophiles et instables à la lumière dans *S. miltiorrhiza*, notamment la tanshinone IIA (T IIA), la cryptotanshinone (CT), la dihydrotanshinone (ICTS) et la tanshinone I (, suivie par la TI), entre autres. La teneur en T IIA dans la tanshinone était la plus élevée CT. **(An et al., 2023)**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.12.3 Propriété pharmacologique :

Les bioactifs de *S. miltiorrhiza* . Les acides salvianoliques sont les principaux ingrédients hydrosolubles de *S. miltiorrhiza* , ils sont largement utilisés en raison de leur protection cardiovasculaire, neurale et hépatique et de leurs effets antioxydants, anticoagulants et anticancéreux .

Les tanshinones sont des constituants liposolubles de *S. miltiorrhiza* et sont caractérisés par de puissantes activités antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses in vitro et in vivo.

La tanshinone est un composé terpénoïde naturel et le principal ingrédient actif isolé du Danshen. Des études pharmacologiques modernes ont révélé que la tanshinone présente des activités antiangiogéniques, antioxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires et antitumorales (**Wang et al., 2016 ; Gao et al., 2017 ; Zhou et al., 2017**). Selon sa structure chimique, la tanshinone peut être divisée en différents types, parmi lesquels la tanshinone I (1), la dihydrotanshinone (2), la tanshinone IIA (3) et la cryptotanshinone (4) sont considérées comme les composants les plus importants (**Hao et al., 2016 ; Shi et al., 2016**).

La tanshinone (Tan) IIA a été le composé le plus étudié parmi tous les isolats de *S. miltiorrhiza* , grâce à son abondance dans la plante. Les tans présentent diverses activités pharmacologiques, y compris une propriété anticancéreuse.⁵⁶ Les effets cytotoxiques de la Tan IIA sur plusieurs lignées cellulaires LC, notamment A549, H460, H146, A-427, H838 et SPC-A1, ont été fréquemment rapportés.^{57,58} La Tan IIA a stoppé la prolifération cellulaire dans les lignées cellulaires LC au milieu de la mitose d'une manière dépendante de la concentration et du temps, principalement en perturbant le fuseau mitotique, ce qui a permis aux cellules d'initier l'apoptose par la voie apoptotique médiée par les mitochondries.⁵⁹ De même, une autre étude a témoigné que la Tan IIA induisait la mort cellulaire autophagique dans les cellules H460.⁵⁶ La NAD(P)H quinone déshydrogénase 1 (NQO1) est une cible encourageante dans le traitement du cancer. Il a été rapporté que NQO1 pourrait être

Une cible potentielle de Tan IIA dans LC puisque les effets anticancéreux de Tan IIA ont été inversés par un traitement inhibiteur spécifique de NQO1.⁶⁰ Collectivement, les données ont clairement montré que Tan IIA a le potentiel de restreindre considérablement plusieurs lignées cancéreuses avec des niveaux de CI₅₀ micromolaires ; comparables à ceux d'agents anticancéreux reconnus, par exemple la curcumine, la quercétine et la berbérine. La

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

cryptotanshinone (CPT) isolée de *S. miltiorrhiza* s'est avérée posséder des effets cytotoxiques et anti-migration sur plusieurs lignées cellulaires LC (SPC-A1, CL1-5, H1299, A-427, H23 et A549)

2.12.4 Inhibition de la prolifération :

Un autre ingrédient actif de la salvia, l'OA, supprime la prolifération des cellules A549 et GC en augmentant l'expression du miR-122/CCNG1/MEF2D et du miR-98-5p/IL-6, respectivement (**Zhao et al., 2015** ; **Xu et al., 2021**)

Les composés bioactifs de *S. miltiorrhiza*, tels que tan IIA et CPT, inhibent efficacement la croissance tumorale (Chen et al., 2014) et suppriment la prolifération des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo* (**Lin et al., 2015** ; **Zhang et al., 2019c**).

Par exemple, tan IIA inhibe la croissance tumorale chez les souris xéno greffes de cellules NB4 atteintes de leucémie promyélocytaire aiguë (**Zhang et al., 2016c**). Liu et al. (2020) ont rapporté que CPT inhibe la voie phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (Akt) en induisant l'expression de la phosphatase et de l'homologue de la tensine (PTEN), qui réprime la croissance tumorale chez les souris xéno greffes de cellules 5637. De plus, le tanshinol réprime la croissance tumorale U2-OS chez les larves de poisson zèbre de manière dose-dépendante (Yu et al., 2022). De plus, des études antérieures ont démontré que le tan IIA supprime la prolifération de différents types de cellules tumorales de manière dépendante du temps et de la dose *in vitro*, y compris le cancer gastrique (GC ; cellules SNU-638, MKN1 et AGS) (**Zhang et al., 2018**) et le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC ; cellules A549 et H292) (**Qi et al., 2022**). De plus, il a été rapporté que le tan IIA réduit la phosphorylation du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R) et de ses voies en aval PI3K/Akt et kinase régulée par le signal extracellulaire 1/2 (ERK1/2), entraînant la suppression de la croissance du phéochromocytome (cellules PC12) (**Wang et al., 2018**). De plus, CPT améliore la cytotoxicité des cellules T CD4⁺ et empêche le développement des cellules H446 en régulant positivement les niveaux de JAK kinase 2 phosphorylée (p-JAK2) et de transducteur de signal et activateur de la transcription 4 phosphorylé (p-STAT4) (**Man et al., 2016**). De plus, d'autres composants de *S. miltiorrhiza* se sont avérés avoir des propriétés antitumorales. Par exemple, le LUT inhibe la viabilité des cellules de myélome multiple RPMI-8226 en augmentant l'expression de la

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

caspase 3 clivée et de la chaîne légère 3 (LC3)-II/I de la protéine associée aux microtubules (**Chen et al., 2018**). Le LUT inhibe également la croissance tumorale des xénogreffes en réduisant l'expression de Ki-67, p-LIMK et p-cofiline (**Zhang et al., 2021**).

Le cycle cellulaire est le fondement de la prolifération cellulaire, et le blocage du cycle cellulaire empêche le développement tumoral. Il a été rapporté que des métastases cancéreuses.

2.12.5 Activité anti métastatique

Les métastases restent la plus grande difficulté dans le traitement du cancer et sont associées à plus de la moitié des décès liés au cancer (**Seyfried et Huysentruyt, 2013**). L'EMT est le principal facteur impliqué dans les métastases des cellules cancéreuses, dans lesquelles le rôle le plus important est joué par les signaux libérés par les cellules mésenchymateuses qui composent le tissu normal ou le tissu néoplasique (néointima tumorale) (**Xu et al., 2005**). De plus, les métalloprotéinases matricielles, telles que MMP-2/-9, induisent des métastases dans les cellules cancéreuses (**Mehner et al., 2014**). Par conséquent, les médiateurs ciblant ces métastases essentielles ont le potentiel de prévenir les métastases et de surmonter le caractère invasif des cellules cancéreuses. Sal-B peut bloquer les métastases en induisant des marqueurs EMT tels que l'E-cadhérine, mais des études supplémentaires devraient explorer les effets de Sal-B sur d'autres marqueurs EMT tels que ZEB-1, ZEB-2 et TCF3 (**Seyfried et Huysentruyt, 2013 ; Mehner et al., 2014**). L'expression des membres de la famille de protéines Bcl-2 dans différentes lignées de cellules cancéreuses pulmonaires humaines est devenue dérégulée après l'administration d'extraits de racines de *Salviamilithoriza* (cellules Glc-82)

De nombreuses études ont montré que les composés bioactifs de *S. miltiorrhiza* inversent les niveaux de marqueurs EMT par une voie complexe, y compris des facteurs de transcription, qui inhibent le processus EMT dans les cellules tumorales (**Pastouchenko et Blanpain 2019**). Le TGF- β est un facteur clé dans l'induction de l'EMT dans le processus de prolifération des cellules tumorales, et des niveaux élevés de TGF- β régulent l'expression des marqueurs EMT, qui à leur tour induisent l'EMT (Ali et al., 2015). Des études ont rapporté que les composés bioactifs de *S. miltiorrhiza* régulent le niveau de méthylation dans les cellules tumorales et inhibent le développement tumoral (**Kim et al., 2016 ; Li et al., 2022**)

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

2.12.6 effets synergique

Les composés bioactifs de *S. miltiorrhiza* augmentent non seulement la sensibilité des cellules résistantes aux médicaments chimio thérapeutiques, mais inhibent également de manière synergique le développement tumoral. (Bai et al. 2016) ont rapporté que le tan IIA combiné au 5-FU réprime l'activation de NF- κ B et inhibe la prolifération des cellules CRC (Bai et al., 2016). De plus, le cotraitement par tan IIA et Dox diminue l'activité de la voie de signalisation VEGF/PI3K/Akt, qui favorise l'apoptose et induit l'arrêt du cycle cellulaire, supprimant ainsi la prolifération, les métastases et l'invasion des cellules A549 (Xie et al., 2016). De plus, le tan I et le paclitaxel coopèrent pour favoriser l'apoptose et accélérer la sénescence cellulaire, inhibant ainsi la prolifération et les métastases des cellules cancéreuses de l'ovaire (cellules A2780 et ID-8) (Zhou et al., 2020). De plus, la combinaison de LUT et d'OXA induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire ainsi qu'inhibe la prolifération des cellules cancéreuses gastriques SGC-7901 (Ren et al., 2020

Plusieurs études ont montré que différentes parties et différents composants de *S. miltiorrhiza* ont des effets contre différents types de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) et que le même composant contre le même type de cellules cancéreuses du poumon peut impliquer de multiples mécanismes d'action, tels que l'inhibition de la prolifération cellulaire, la promotion de l'apoptose cellulaire, l'induction de l'autophagie cellulaire, la régulation des systèmes immunitaires, la lutte contre l'angiogenèse tumorale et l'inhibition de la migration et de l'invasion cellulaires

2.12.7. Un effet thérapeutique dans le cancer du poumon non à petites cellules :

La mortalité et la morbidité globales des patients atteints de CPNPC restent élevées, en particulier aux stades avancés. La médecine traditionnelle chinoise présente une efficacité significative dans le traitement adjuvant et l'amélioration du pronostic des patients atteints de CPNPC (Zhang R. et al., 2022)

Zhang SX et al. (2022) ont montré que Sal-B régule la β -caténine et l'E-cadhérine, inhibant ainsi la migration et l'invasion des cellules cancéreuses et inactivant l'EMT. Sal-B a régulé à la baisse l'expression de PKM2, LDHA et GLUT1, affectant l'absorption du glucose, la production de lactate, l'activité éolase, les niveaux d'ATP cellulaire et régulant la

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

reprogrammation métabolique cellulaire dans le CBNPC (**Chen B. et al., 2022**). **Yang et al. (2021)** ont montré que Sal-B atténue les métastases du CBNPC par une reprogrammation.

métabolique indépendante de PKM2, révélant son potentiel thérapeutique dans le traitement du CBNPC. Han et al. ont conclu que Sal-B inhibait le TGF- β 1 et induisait ainsi l'EMT et la migration dans les cellules A549, entravait la progression du cycle cellulaire et favorisait l'autophagie et l'apoptose cellulaires. De plus, Sal-B a modifié la phosphorylation de la voie de signalisation MAPK et Smad2/3, en particulier Smad3 dans la région jonctionnelle, entraînant une diminution de l'expression protéique de PAI-1 dans les cellules A549 stimulées par TGF- β 1 (**Han et al., 2022**). En conclusion, ces résultats suggèrent que Sal-B a un effet inhibiteur sur le CBNPC en bloquant l'activation des voies de signalisation MAPK et Smad2/3, par conséquent, Sal-B pourrait être un candidat thérapeutique potentiel pour le CBNPC. Les salvianolates sont les principaux composés bioactifs hydrosolubles extraits du SM et sont composés de Sal B, d'acide rosmarinique et d'acide lithospermique, qui sont largement utilisés dans le traitement des maladies coronariennes (**Qi et al., 2017 ; Qiu et al., 2018**)

Acide salvianolique.B:Sal-B est le composant hydrophile le plus abondant et le plus biologiquement actif de *Salvia miltiorrhiza*. Selon la pharmacopée chinoise (**Comité national de pharmacopée, 2020**), Sal-B est l'un des composants de référence importants pour la norme de qualité de la médecine traditionnelle chinoise *Salvia miltiorrhiza*.

De plus, l'acide salvianolique inhibe la prolifération des cellules tumorales. La Sal A réduit la viabilité des cellules du CBNPC (**Jin et al., 2021**), et Sal B supprime la prolifération cellulaire en régulant la voie Akt/mTOR dans les cellules GC résistantes au DDP (**Wang et al., 2021a**). Sal-B contient sept radicaux hydroxyles phénoliques qui ont une activité antioxydante (**Wang et al., 2007**)

Sal-B suscite un intérêt croissant pour les chercheurs en raison de sa valeur préventive et thérapeutique pour le cancer ainsi que pour les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (**Liu et al., 2000**). Le mécanisme est principalement dû à ses propriétés anti inflammatoires et antioxydantes, à la régulation de l'apoptose et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (**Zhao et al., 2011**). Le Sal-B a également des effets thérapeutiques sur une variété de cancers, tels que le carcinome du poumon, le cancer du sein, le carcinome épidermoïde de la bouche, le carcinome de la tête et du cou, le cancer hépatocellulaire et les lignées cellulaires cancéreuses du gliome (**KiemlianKwee, 2016 ; Khan et al., 2020 ; Guan**

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

et al., 2022). supprimer la croissance des tumeurs pulmonaires chez la souris, le salvianolate (isolé de *S. miltiorrhiza*) régula également à la baisse les niveaux d'expression d'ATP7A et d'ATP7B, qui sont des protéines clés dans la progression du cancer et la chimiothérapie du LC .Cette étude a attesté que le salvianolate pouvait réduire considérablement la croissance tumorale des souris nues xénotransplantées⁷¹ ; annonçant le salvianolate comme un composé prometteur pour le traitement du LC.

2.12.8 Activité anti-inflammatoire

Kang et al. (2000) ont découvert que la tanshinone I peut inhiber la production d'IL-12 dans les macrophages et d'IFN- γ dans les cellules des ganglions lymphatiques. **Kim et al. (2002)** ont révélé que la tanshinone I peut inhiber la sécrétion de prostaglandine E2 (PGE2) dans les macrophages mais n'affecte pas l'activité ou l'expression de la COX-2. Selon **Tao et al. (2013a ; 2013b)** , la tanshinone I inhibe l'inflammation pulmonaire chez la souris et protège l'endothélium de la trachée. **Wang S. et al. (2015)** ont démontré que la tanshinone I peut inhiber l'expression ou la libération de NO, TNF- α , IL-1 β , IL-6, NF- κ B et d'autres facteurs.

2.12.9 Activité antioxydante

D'après les résultats d' expériences *in vivo* , la tanshinone I peut induire la voie de signalisation Nrf2 et activer la réponse antioxydante, protégeant ainsi les tissus (**Tao et al., 2013b**). La tanshinone I prévient l'effet inhibiteur du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sur le TCA et les complexes mitochondriaux. De plus, dans les cellules SH-SY5Y, la tanshinone I peut réguler à la hausse l'expression du glutathion dans les mitochondries et assurer une protection mitochondriale contre H_2O_2 en activant Nrf2 (**Oliveira et al., 2017**).

Le Sal A, l'un des composants actifs de *S. miltiorrhiza* , supprime la croissance des tumeurs de souris .Le S-3-1 (un 2-allyl-3,4-dihydroxybenzaldéhyde) est un intermédiaire synthétique d'un dérivé de Sal A avec de forts effets inhibiteurs sur la croissance des cellules cancéreuses *in vitro* .En 2002,(**An et al., 2023**) ont découvert que le S-3-1 à 20 mg/ml pouvait améliorer de manière significative la communication entre les jonctions communicantes et les cellules, inverser le phénotype transformé et inhiber les tumeurs dans les cellules cancéreuses épithéliales pulmonaires humaines W1-38 et les cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain A549. Le S-3-1 inhibe l'expression du gène c-myc dans les cellules A549 (49). Le S-

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

3-1 inhibe également l'expression de P46 (JNK/SAPK) dans les cellules A549 (**An et al., 2023**). *Bi et al* ont noté que Sal A médie négativement la croissance de la lignée cellulaire du cancer du poumon A549 ou l'apoptose, probablement en régulant positivement le niveau de protéine PTEN. Le traitement par Sal A diminue significativement la croissance des cellules A549, favorisant l'apoptose partielle et augmentant la perméabilité de la membrane mitochondriale. L'analyse par Western blot a montré que Sal A régule à la hausse le niveau de protéine PTEN, tout en régulant systématiquement à la baisse la phosphorylation d'Akt.

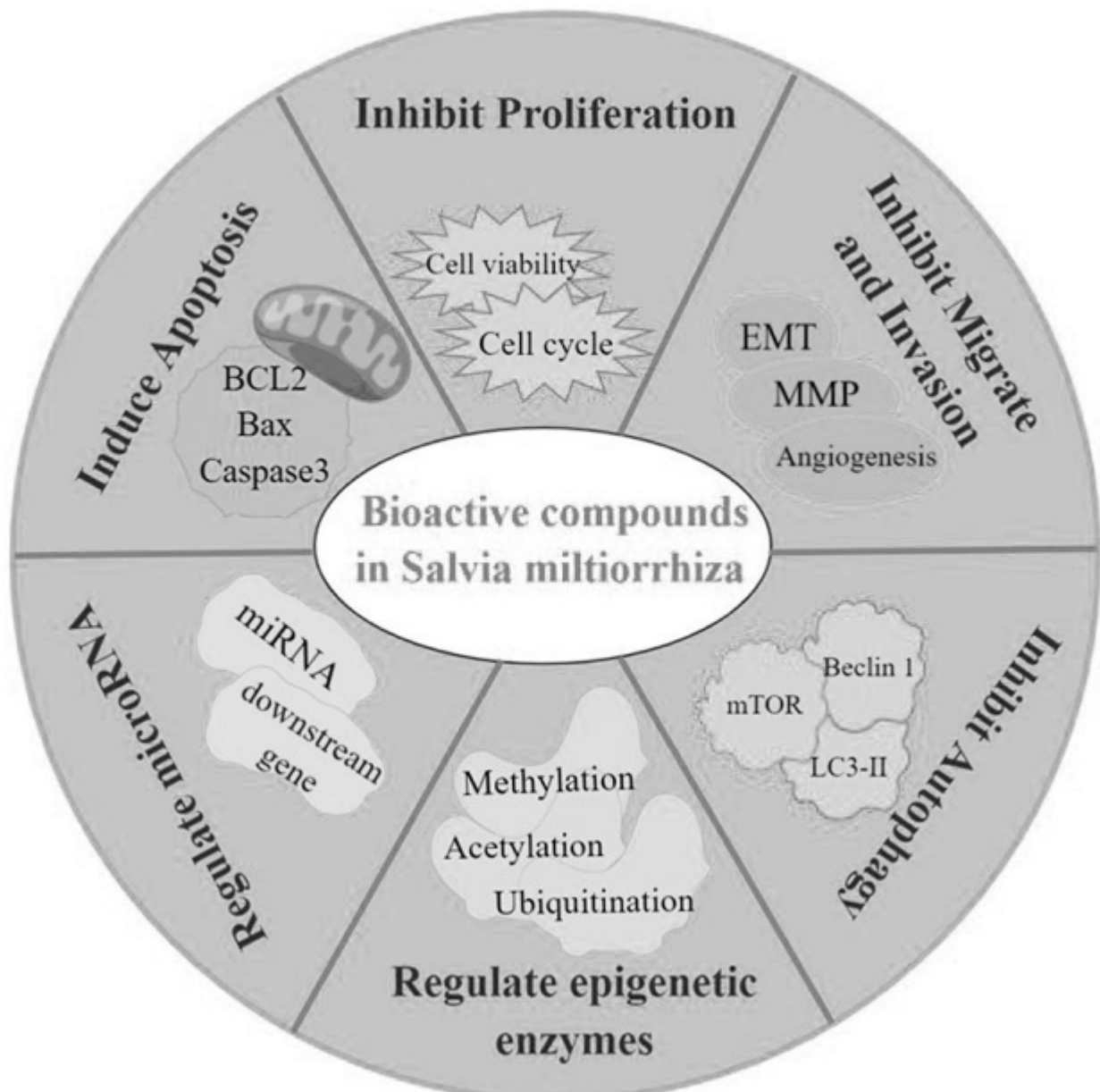


FIGURE6 ;Activités pharmacologiques des composés bioactifs de *S. miltiorrhiza* entraînant des effets antitumoraux.Liu et al.2020

2.13 Thé Vert :

2.13.1 Propriété pharmacologique

De nos jours, le cancer du poumon représente le deuxième taux de mortalité le plus élevés au monde. Études antérieures ont démontré le potentiel anticancéreux important des polyphénols du thé vert. De nombreuses études ont donc été menées pour comprendre leur efficacité contre le cancer du poumon.

2.13.2 Mécanisme action

Le principal polyphénol du thé, l'EGCG, a été davantage étudié en raison de ses meilleurs mécanismes de prévention du cancer. Il a été démontré que les polyphénols du thé ont des effets sur l'augmentation des niveaux d'enzymes détoxifiant les cancérigènes dans les cellules humaines. Les différents composants du thé sont considérés comme empêchant les dommages à l'ADN induits par les cancérigènes. Lorsque le thé vert est bu, des ROS peuvent être produites par l'EGCG après avoir pénétré dans les cellules, ce qui peut provoquer des dommages oxydatifs dans les cellules cancéreuses. Plusieurs études ont montré que l'EGCG se lie à différentes protéines cibles dans les cellules, provoquant l'apoptose cellulaire. **La** illustre les mécanismes des polyphénols du thé vert dans la prévention du cancer

Des études ont rapporté que l'EGCG peut inhiber les récepteurs de croissance tumorale et arrêter la migration des éléments induits par la nicotine dans les cellules perturbant le développement des LC [31]. Ces mécanismes du polyphénol du thé vert et de l'EGCG dans la prévention du cancer du poumon sont démontrés dans Plusieurs études ont rapporté que les polyphénols du thé vert ont des effets chimio-préventifs même chez les fumeurs réguliers de cigarettes en bloquant les éléments induits par la cigarette. Si les non-buveurs commencent à consommer régulièrement du thé vert, ils peuvent être protecteurs contre le cancer du poumon. Si la consommation est augmentée à 2 tasses par jour par eux, cela pourrait avoir un risque inférieur de 18 % de développer un cancer du poumon. Il a déjà été indiqué que les fumeurs de cigarettes reçoivent une diminution de 31 % du développement de cancer du poumon (LC) après avoir bu du thé vert décaféiné à raison de 4 tasses par jour pendant 4 mois alors qu'aucun changement notable n'était visible dans le cas des fumeurs prenant du thé noir, ce qui prouve fortement que l'antioxydation du thé vert a un petit rôle dans la réduction du risque de cancer du poumon. Une étude dose-réponse visant à établir un lien entre la

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

consommation de thé vert et la prévention du cancer du poumon a été menée auprès de femmes à Shanghai, en Chine. L'étude a révélé qu'une réduction de 35 % du risque de cancer du poumon était comptabilisée chez celles qui buvaient régulièrement du thé vert par rapport à celles qui n'en buvaient jamais.

2.13.3 Inconvénient de the vert :

Le thé vert pourrait avoir des effets négatifs, car l'EGCG présent dans le thé vert pourrait se lier au complément et en bloquer les effets thérapeutiques, le rendant ainsi inefficace

- Plusieurs effets nocifs sur le corps humain ont été signalés en raison d'une consommation excessive de thé vert en raison de certains de ses composants structurels. **(Trisha et al., 2022)**

Plusieurs effets indésirables du thé vert sont les suivants :

- Provoque une cytotoxicité des cellules hépatiques par l'EGCG
- Apparition de dommages oxydatifs à l'ADN dans le pancréas et le foie
- Provoquant une hyperglycémie fréquente chez les patients diabétiques
- Peut provoquer une insuffisance rénale en offrant un excès d'aluminium aux patients
- Sa teneur en caféine peut être nocive pour les patients souffrant de maladies cardiaques

2.13.4 Activité anticancéreuse :

Le traitement des cellules cancéreuses pulmonaires humaines à petites cellules par l'EGCG s'est avéré entraîner une réduction de l'activité de la télomérase et une diminution des activités des caspases-3 et -9.

De même, la prolifération des cellules cancéreuses pulmonaires non à petites cellules (NSCLC) a été inhibée par le traitement par l'EGCG. L'un de ces effets a été observé dans des lignées cellulaires à la fois sensibles et résistantes à l'erlotinib, un agent moléculairement ciblé pour le traitement du cancer du poumon. Une étude examinant l'efficacité de l'erlotinib et/ou de l'EGCG a révélé que le traitement combiné contribuait à une inhibition significative de la prolifération cellulaire, de la formation de colonies et de la croissance des xénogreffes de NSCLC par rapport au traitement par l'un ou l'autre agent seul.

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

D'autres études ont également démontré que le développement du cancer du poumon induit chimiquement dans plusieurs modèles de rongeurs était considérablement supprimé par la supplémentation en thé vert.

Le polyphénol standardisé, appelé Polyphénol E (PolyE), contient de l'EGCG, d'autres catéchines et de la caféine, extraits du thé vert. L'administration de PolyE a considérablement diminué l'incidence et le nombre d'adénocarcinomes pulmonaires et la progression de l'adénome pulmonaire en adénocarcinome chez la souris. Les modifications de l'expression génétique dans un modèle murin de cancer du poumon induit chimiquement ont été examinées plus en détail, identifiant plus de 80 gènes qui étaient exprimés différemment dans les tumeurs, mais pas dans les tissus normaux, et ont été inversés par l'administration de GTC.

L'importance de l'EGCG contre le cancer est étudiée depuis plus de 30 ans. Par exemple, on pense que l'EGCG peut stimuler l'immunité antitumorale et resserrer les liaisons des membranes cellulaires, ainsi qu'inhiber la signalisation de divers récepteurs du cancer, montrant ainsi des effets bénéfiques sur la santé. Les structures polyphénoliques avec des atomes H et O disponibles permettent au thé vert de donner des liaisons hydrogène faibles afin que ces catéchines puissent se lier aux protéines cellulaires et aux acides nucléiques pour contribuer à prévenir les effets cancérogènes. L'équilibre de la réaction de réduction-oxydation (Redox) est très crucial pour la santé humaine. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont les produits du métabolisme cellulaire normal qui sont prouvés comme responsables des effets cancérogènes dans le corps humain.

Les polyphénols contenus dans le thé peuvent agir comme chélateurs des ions métalliques et peuvent empêcher la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans notre corps. Là encore, l'EGCG peut réagir avec les ERO pour éliminer les radicaux libres de notre corps.

EGCG (gallate d'épigallocatechine) induit l'apoptose dans diverses lignées cellulaires cancéreuses, notamment celles dérivées des cancers du côlon, de la prostate, du sein et du poumon (Jenča, A., Mills, D. K., Ghasemi, H., Saberian, E., Jenča, A., & Karimi Forood, A. M. 2024). Il active les voies intrinsèques (mitochondriales) et extrinsèques (récepteurs de mort) de l'apoptose. ^{EGCG} module l'expression des protéines de la famille Bcl-2 en augmentant les niveaux de Bax et Bak pro-apoptotiques et en diminuant les niveaux de Bcl-2 et Bcl-xL anti-

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

apoptotiques, Il peut initier l'activation des caspases, provoquer la libération du cytochrome c et perturber le potentiel de la membrane mitochondriale pour induire l'apoptose. , une isoflavone.

L'épigallocatechine (EGCG), une catéchine majeure présente dans le thé vert, a efficacement retardé l'incidence des tumeurs et réduit la charge tumorale en induisant l'apoptose et en inhibant la prolifération des cellules MDA-MB-231 du cancer du sein humain dans un modèle de souris nue (**Thangapazham et al., 2007**). Dans une autre étude, l'EGCG a supprimé l'augmentation des niveaux de 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OH-dGuo), marqueur de dommages à l'ADN dérivé du stress oxydatif, dans l'ADN pulmonaire de souris pour inhiber la tumorigenèse pulmonaire induite par la nitrosamine (NNK) (**Xu et al., 1992**)

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le thé vert offre une protection significative contre le cancer survenant dans différents organes chez l'homme . Toutes ces activités des GTP les rendent efficaces comme agents préventifs du cancer. Les mécanismes supérieurs pour lesquels le thé vert est considéré comme un meilleur agent préventif naturel sont l'inhibition de l'apoptose cellulaire, l'arrêt du cycle cellulaire et la suppression de la prolifération cellulaire, etc.

Le thé vert présente plusieurs bienfaits pour la santé.

Une autre étude a rapporté que l'EGCG peut inhiber les récepteurs de croissance tumorale et arrêter la migration des éléments induits par la nicotine dans les cellules perturbant le développement des LC (**Trisha et al.,2022**)

Ces mécanismes du polyphénol du thé vert et de l'EGCG dans la prévention du cancer du poumon sont démontrés . Plusieurs études ont rapporté que les polyphénols du thé vert ont des effets chimio-préventifs même chez les fumeurs réguliers de cigarettes en bloquant les éléments induits par la cigarette . Si les non-buveurs commencent à consommer régulièrement du thé vert, ils peuvent être protecteurs contre le cancer du poumon. Si la consommation est augmentée à 2 tasses par jour par eux, cela pourrait avoir un risque inférieur de 18 % de développer un cancer du poumon. Il a déjà été indiqué que les fumeurs de cigarettes reçoivent une diminution de 31 % du développement de LC après avoir bu du thé vert décaféiné à raison de 4 tasses par jour pendant 4 mois alors qu'aucun changement notable n'était visible dans le cas des fumeurs prenant du thé noir, ce qui prouve fortement que l'antioxydation du

Chapitre II : Généralité sur les plantes médicinales et les plantes médicinales anticancer du poumon

thé vert a un petit rôle dans la réduction du risque de cancer du poumon Une étude dose-réponse visant à établir un lien entre la consommation de thé vert et la prévention du cancer du poumon a été menée auprès de femmes à Shanghai, en Chine. L'étude a révélé qu'une réduction de 35 % du risque de cancer du poumon était comptabilisée chez celles qui buvaient régulièrement du thé vert par rapport à celles qui n'en buvaient jamais .**Tisha et al.,2022**

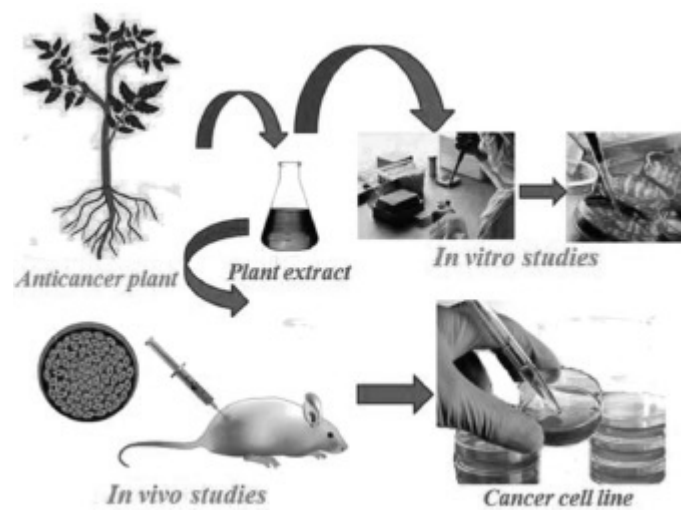


Fig. 7. Anticancer plant and their anticancer activity (in vitro and in vivo).

Chapitre III :
Les composés bioactifs des plantes
médicinales et leurs potentiels
thérapeutiques

3.1. Composés bioactifs de plantes :

L'intérêt toujours croissant pour la recherche de nouveaux composés thérapeutiques contre le cancer a poussé les chercheurs à rechercher des sources innovantes de composés anticancéreux dans des sources naturelles, y compris les plantes. Traditionnellement, les plantes ont été utilisées dans toutes les cultures pour guérir diverses maladies et améliorer le bien-être. D'autres recherches ont démontré que les plantes utilisées traditionnellement contiennent des composés bioactifs, qui, administrés à des doses suffisantes, ont des effets positifs sur la santé. Ces effets sont attribués aux propriétés biologiques des composés, telles qu'antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et également anticancéreuses. De nos jours, le potentiel des plantes comme sources de composés anticancéreux est à la fois bien documenté dans la médecine traditionnelle et les découvertes expérimentales (**Garcia-Oliveira et al.,2021**). Dans plusieurs cas, des composés phytochimiques ont été directement utilisés ou chimiquement modifiés pour développer des produits chimiques utilisés en médecine moderne, y compris des médicaments anticancéreux. Selon la Food and Drug Administration (FDA), plus de 60 % des médicaments utilisés dans le traitement du cancer sont obtenus à partir de ressources naturelles **Garcia-Oliveira et al.,2026**. En bref, ce processus commence par l'extraction des plantes et le test des extraits pour évaluer leur potentiel anticancéreux. Les composés bioactifs de l'extrait sont identifiés, purifiés et testés dans des études précliniques (à la fois sur des cultures cellulaires in vitro et des modèles animaux in vivo) et ultérieurement dans des essais cliniques chez l'homme (**Garcia-Oliveira et al.,2021**)

certaines pays considèrent encore le traitement principale source de médicaments et les pays en développement exploitent les avantages des composés d'origine naturelle à des fins thérapeutiques. De nombreuses études confirment l'utilisation positive de ces composés naturels dans le traitement de nombreuses maladies .(**Sitareket al .,2020**)

3.2 Définition des composés phytobioactifs :

Les composés phytobioactifs sont des composés présents dans les plantes qui offrent une protection contre diverses maladies, mais qui n'ont pas d'importance nutritionnelle. Ces composés, obtenus à partir de plantes et possédant des propriétés structurales et fonctionnelles distinctes, sont appelés composés phytochimiques ou métabolites secondaires.

On les trouve en abondance dans les légumes, les céréales, les fruits, les graines et les noix. Ces métabolites sont généralement classés en six grandes familles de molécules : les composés phénoliques, les terpènes, les alcaloïdes, les saponines, les glycosides et les polysaccharides, selon leurs voies de biosynthèse.

3.4 La classification schématique

Des composés phytobioactifs est présentée à la figure la figure présente un aperçu de leur potentiel thérapeutique . Les composés phytobioactifs ont été largement utilisés en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies

3.5 Mode d'action de ces composés phytobioactifs:

Les composés phytochimiques ou les métabolites secondaires d'origine végétale. D'après les données épidémiologiques, in vitro, in vivo et les essais cliniques, une alimentation végétale peut réduire le risque de nombreuses maladies chroniques (par exemple, maladies neurologiques, maladies cardiovasculaires, diabète et cancer) grâce à l'action de constituants végétaux bioactifs ou composés phytochimiques

3.6 Importance de composés phytochimiques:

Les composés phytochimiques peuvent modifier diverses voies de signalisation moléculaire et jouer un rôle protecteur dans la chimioprévention du cancer. Les composés phytochimiques chimiopréventifs alimentaires ont non seulement joué un rôle important dans la prévention du cancer, mais ils ont également été utilisés comme principal concurrent en tant que composé naturel principal dans le développement de puissants médicaments chimiothérapeutiques anticancéreux. Parmi les composés phytochimiques, les composés polyphénoliques jouent un rôle significatif dans les thérapies et la prévention du cancer en raison de leur rôle prépondérant dans l'interférence de la carcinogenèse aux stades d'initiation, de promotion, de progression, etc. Les composés phytochimiques entraînent l'altération des protéines dans différentes voies de transduction du signal et s'intègrent à des signaux moléculaires distincts pour exercer le rôle chimio préventif et/ou chimio thérapeutique définitif

Les preuves scientifiques indiquent que les composés phytochimiques ont un potentiel anti tumoral significatif. Environ 50 % des médicaments anticancéreux approuvés entre 1940 et 2014 proviennent de produits naturels ou en sont directement dérivés (**Newman et Cragg, 2016**).

Ces composés phytochimiques ont été testés pour leur efficacité anticancéreuse aux niveaux *in vitro* et *in vivo* . Ils possèdent des mécanismes complémentaires et chevauchants pour ralentir le processus cancérigène en piégeant les radicaux libres (**Lee et al., 2013**), en supprimant la survie et la prolifération des cellules malignes (**Yan et al., 2018**), ainsi qu'en diminuant l'invasivité et l'angiogenèse des tumeurs (**Lu et al., 2018a**).

Ils exercent une gamme large et complexe d'actions sur différentes cibles moléculaires et voies de transduction du signal, notamment les récepteurs membranaires (**Deng et al., 2017**), les kinases (**Dou et al., 2018**), les protéines activatrices ou suppressives de tumeurs en aval (**Adams et al., 2010**), les facteurs transcriptionnels (**Zhang et al., 2017b**), les microARN (miARN) (**Cojocneanu et al., 2015**), les cyclines et les caspases (**Yan et al., 2018**).

3.7 Classification de ces métabolites secondaires:

3.7.1 Polyphénols:

Les polyphénols sont des métabolites secondaires des plantes, ou des produits naturels non nutritionnels, présents dans les fruits, les graines et les légumes. Répandus dans le règne végétal, les polyphénols constituent une vaste famille de métabolites bioactifs issus du métabolisme secondaire. La plupart d'entre eux sont dérivés de la L-phénylalanine par la voie des phénylpropanoïdes. Ils se caractérisent par la présence d'un ou plusieurs groupes phénoliques aux structures très diverses, dont les principaux types structuraux sont les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes, les stilbènes, les tanins et les coumarines (**Quideau et al., 2011**)

Dans le corps humain, les polyphénols présentent des propriétés antioxydantes, qui protègent contre les maladies chroniques causées par les radicaux libres qui endommagent les tissus et les organes , ainsi que diverses propriétés anticancéreuses, antidiabétiques , neuroprotectrices , anti-inflammatoires , antivirales , antifongiques ou antibactériennes (**Quideau et al., 2011**) . On pense que les polyphénols provoquent la mort des cellules cancéreuses par apoptose par le biais de plusieurs mécanismes, tels que la

fragmentation de l'ADN, l'altération du niveau de protéines apoptotiques, le potentiel de membrane mitochondriale et l'arrêt du cycle cellulaire .

3.7.2 L'importance des polyphénols :

Les polyphénols jouent un rôle important dans la prévention de la cancérogénèse, entraînant une diminution de l'incidence de certains cancers. Leurs applications médicales sont nombreuses, leur toxicité étant réduite, et ils peuvent donc être utilisés comme agents chimiopréventifs

N'importe lequel des cancérogènes endogènes ou exogènes, promoteurs tumoraux et cytokines inflammatoires peut participer à l'activation de la cancérogénèse par la régulation des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B ; des protéines pro-apoptotiques PARP et caspases ; des protéines kinases MAPK, c-Jun N-terminal kinase (JNK) et I κ B kinase (IKK) ; des voies de signalisation des facteurs de croissance ; et des protéines du cycle cellulaire CDK et cyclines (Shen et al., 2017). Lors de l'initiation, les cancérogènes causent des dommages en interagissant avec l'ADN cellulaire. Par conséquent, bloquer les dommages causés par les produits chimiques génotoxiques peut être une approche efficace pour la prévention du cancer. Des données indiquent que les polyphénols d'importance alimentaire jouent un rôle protecteur dans un processus en plusieurs étapes de la cancérogénèse par le biais des enzymes de phase I et de phase II, de la prolifération cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de la réparation de l'ADN, des métastases, de l'angiogénèse et de l'apoptose (Shen et al., 2017).

3.7.3 Sources polyphénols :

Les principales sources de polyphénols sont les fruits tels que les baies, les raisins, les agrumes, les abricots, les pommes, les prunes, les cerises, les pêches et les fruits tropicaux. D'autres sources importantes sont certaines boissons populaires telles que le thé vert et noir, les jus de fruits, le café, le vin rouge, le cacao et la bière, ainsi que diverses graines, céréales et noix. Parmi les légumes, les polyphénols se trouvent fréquemment dans les oignons, les épinards, le brocoli, le chou-fleur, l'artichaut, la tomate, les haricots, le soja, les carottes, les câpres et les olives Moizer et al., 2016. Différentes épices et herbes telles que le clou de girofle, le curcuma, le céleri, le persil, la menthe, le romarin, le thym, la sauge, l'aneth, le curry et le gingembre contiennent également des niveaux élevés de polyphénols

3.7.4 Activité anticancéreuse :

Avantages des polyphénols comme agents anticancéreux sont leur grande accessibilité, leur faible toxicité, la spécificité de la réponse et divers effets biologiques. Une combinaison d'effets cytoprotecteurs sur les cellules normales et d'effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses représente donc le principal avantage des polyphénols comme agents anticancéreux. Leur rôle dans la cancérogénèse réside dans la régulation des interactions facteur de croissance-récepteur et des cascades de signalisation cellulaire qui peuvent induire l'arrêt du cycle cellulaire et avoir un impact sur la survie cellulaire et l'apoptose des cellules cancéreuses (Mojzer et al 2016) l'apoptose par une action pro-oxydante qui s'exerce au lieu de leur action antioxydante en fonction de leur concentration, de la ou des molécules cibles et des conditions environnementales. Pour cette raison, ils peuvent interagir différemment selon le type de cellule : saine ou cancéreuse. De plus, les polyphénols aident à établir le système immunitaire de l'organisme en inhibant l'angiogenèse nécessaire à la croissance tumorale et agissent comme agents anti-inflammatoires.

Aux stades finaux du cancer, les polyphénols atténuent l'adhésivité et le caractère invasif des cellules, réduisant ainsi leur potentiel métastatique .

Des preuves épidémiologiques ont démontré les remarquables effets bénéfiques des composés phénoliques sur la santé contre les maladies chroniques, notamment leurs activités anticancéreuses, anti-inflammatoires et antioxydantes . Les flavonoïdes sont les composés phénoliques les plus courants, composés de chalcones contenant trois cycles aromatiques et quinze carbones. D'autres acides phénoliques, tels que l'acide férulique, le féruloyl- L-arabinose et le coumarique, ont été étudiés dans de nombreuses lignées cellulaires pour leur potentiel anticancéreux (Rahman et al.,2022) L'acide férulique a un impact anticancéreux sur les cellules MIA PaCa-2 par le biais d'effets sur le cycle cellulaire, l'invasion et le comportement apoptotique (cellules pancréatiques humaines).

3.7.5 Effet synergique :

Les chercheurs ont examiné le potentiel anticancéreux synergique de l'acide férulique et du -tocotriénol contre la prolifération de diverses cellules cancéreuses et ont découvert que, lorsqu'elle est utilisée ensemble, cette combinaison inhibe la prolifération des cellules DU-145

(cancer de la prostate), MCF-7 (cancer du sein) et PANC-1 (cancer du pancréas) mieux que lorsqu'elle est utilisée séparément .

Selon Choi et Park, l'acide férulique supprime la recombinaison homologue pendant la réparation de l'ADN et la production de RAD51 (gène eucaryote) dans les cellules cancéreuses du sein. De plus, lorsqu'il est associé à un traitement par véliparib, l'acide férulique a montré une efficacité chimiothérapeutique significative

(**Rahman et al.,2022**). En ralentissant la progression du cycle cellulaire des cellules cancéreuses du côlon Caco-2, l'acide *p*-coumarique a pu protéger contre le développement du cancer du côlon. Dans les cellules cancéreuses du poumon, le féruloyle- L -arabinose a inhibé la pénétration cellulaire, la motilité et la génération de ROS.

3.7.6 Effets antioxydants

Les impacts antioxydants des polyphénols sont possibles soit en piégeant les radicaux libres, soit en construisant une barrière contre leur génération . Les principaux radicaux libres qui existent dans nos cellules et provoquent un stress oxydatif sont les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (ARN).

Le premier mécanisme d'action des polyphénols repose sur la présence de groupes hydroxyles liés au cycle benzénique qui permettent de donner un atome d'hydrogène ou un électron aux radicaux libres. Cette occurrence stabilise les radicaux libres et les empêche d'endommager les composants cellulaires .Il semble que le cycle B des polyphénols joue le rôle le plus important dans la capture des radicaux hydroxyles, peroxydes et peroxy-nitrites ; cependant, la propriété de piégeage peut également dépendre d'autres parties structurelles de différents polyphénols

3.7.7 Effets sur l'apoptose

En ce qui concerne l'apoptose, un grand nombre de polyphénols sont capables d'induire la mort cellulaire en modifiant l'expression des gènes liés à l'apoptose. La curcumine est l'un des polyphénols les plus étudiés, qui augmente l'apoptose dans les cellules cancéreuses par divers mécanismes.

3.8 Les diterpènes: constituent une classe diversifiée de métabolites végétaux avec plus de 10 000 structures différentes, isolées chez les Lamiacées et présentant environ 50 squelettes différents La plupart des diterpènes jouent un rôle essentiel dans les interactions écologiques des plantes et présentent des activités biologiques intéressantes in vitro et in vivo , telles que

des propriétés antibactériennes, antifongiques, antiprotozoaires, inductrices d'enzymes, anti-inflammatoires, ainsi que la modulation de la fonction des cellules immunitaires et des propriétés anticancéreuses Sitarek et al.,2020 . Des études ont montré que certains diterpènes ont des effets cytotoxiques et cytostatiques significatifs sur diverses lignées cellulaires d'origine humaine, interfèrent avec les voies biochimiques de l'apoptose et la phase du cycle cellulaire, et peuvent influencer l'expression de proto-oncogènes tels que l'homologue de l'oncogène viral de la myélocytomatose aviaire (c-Myc) et le lymphome à cellules B 2 (Bcl-2)

3.9 Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont issus des composés polyphénoliques et constituent une grande famille de métabolites secondaires végétaux avec 10 000 structures connues.

Ce sont des agents physiologiquement actifs dans les plantes et ils présentent un grand intérêt scientifique pour leurs bienfaits pour la santé.

3.9.1 Source des Flavonoïdes :

Certains des flavonoïdes les plus courants sont le flavonol quercétine, abondant dans l'oignon, le brocoli, le thé et les pommes ; le flavanol catéchine présent dans le thé et divers fruits ; la flavanone naringénine présente dans les agrumes ; la cyanidine et l'anthocyanine donnant de la couleur à de nombreux fruits/baies rouges (cassis, framboise, fraise, myrtille, raisin, etc.) ; la daidzéine et la génistéine, les principales isoflavones du soja Mojzer et al.,2016

3.9.2 Classification des flavonoïdes:

Deux grandes catégories de flavonoïdes sont les anthocyanes et les anthoxanthines. Les anthocyanes sont responsables de la couleur des plantes et des fruits, tandis que les anthoxanthines sont des molécules incolores classées en flavones, isoflavones, flavanols et flavonones. Les anthocyanes, le kaempférol, l'hespéridine, la naringénine, la myricétine et la quercétine sont les principaux flavonoïdes qui ont un impact particulier sur la santé humaine

en raison de leurs activités biologiques. Les flavonoïdes possèdent une activité anticancéreuse et un potentiel préventif contre la destruction cellulaire due aux processus d'oxydation. Ces composés ont été décrits comme des agents immunomodulateurs et ont un effet bénéfique sur le système immunitaire (**Khairan et al., 2021**).

3.9.3 L'action synergique:

Des flavonoïdes (principalement les anthocyanes) est également responsable de l'activité antiplaquettaire du vin rouge et du jus de raisin, qui sans de fortes interactions entre les composants de la peau du raisin et des pépins de raisin ne serait pas possible [101]

3.9.4 Propriétés antioxydantes des flavonoïdes :

Les flavonoïdes exercent leur activité antioxydante en piégeant efficacement divers radicaux libres (comme l'anion superoxyde et le peroxy-nitrite), en régulant l'activité enzymatique médiée par le stress oxydatif **Mojzer et al., 2016** et en chélatant les métaux de transition impliqués dans les processus de formation de radicaux . D'autres propriétés anticancéreuses comprennent la régulation des voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse, l'interaction avec les protéines qui contrôlent la progression du cycle cellulaire et la modulation efficace des voies de signalisation du site d'intégration lié aux ailes (Wnt) dans lesquelles la plupart des thérapies conventionnelles sont inefficaces. Les flavonoïdes peuvent interférer avec les trois stades du cancer : l'initiation, le développement et la progression en modulant la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose, l'angiogenèse ainsi que les métastases . De plus, l'effet chimiopréventif des flavonoïdes alimentaires est assez spécifique car les cellules cancéreuses se sont montrées plus sensibles aux actions des polyphénols que les cellules normales .De plus, les flavonoïdes présentent des actions antibactériennes, anti-inflammatoires, anti-allergiques et antithrombotiques.

3.9.5 Activité anticancéreuse :

3.9.5.1 Les procyanidines de pépins de raisin:

Les procyanidines de pépins de raisin ont montré une puissante activité contre le cancer du poumon dans des conditions *in vitro* et *in vivo* . L'administration de différentes doses de

procyanidines a entraîné une diminution significative de la croissance des xénogreffes A549 et H1299. Cette réduction de la charge tumorale s'est accompagnée d'une augmentation de l'expression du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline dans le microenvironnement tumoral (Akhtar et al., 2009). Plus tard, une étude a rapporté que l'effet antinéoplasique des procyanidines sur les cellules cancéreuses du poumon et l'augmentation de l'expression du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline sont médiés par la régulation négative du MicroRNA-19a/b. Dans cette étude, l'administration orale de leucoselectophytosome pourrait atténuer la croissance des xénogreffes A549 (Mao et al., 2016).

3.9.6 La myricétine est un composé flavonoïde naturel doté de multiples effets sur le système respiratoire, caractérisée par une croissance cellulaire incontrôlée dans le tissu pulmonaire (Barta et al., 2019). Ces croissances peuvent être étendues par la progression de métastases dans les tissus proches ou d'autres parties du corps (Ridge et al., 2013). Les deux principaux types de ces cancers sont le carcinome pulmonaire à petites cellules et le carcinome pulmonaire non à petites cellules. Les signes les plus courants du cancer du poumon sont la toux, l'essoufflement, les douleurs thoraciques et la perte de poids (Baumann et al., 2009 ; Makinoshima et al., 2012). Des études antérieures ont démontré que la myricétine a une activité antitumorale contre de multiples cancers humains *in vitro* et *in vivo*. Dans le cancer du poumon, la myricétine inhibe l'invasion et la migration des cellules A549 en bloquant les voies de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK). C'est également un puissant radiosensibilisateur qui améliore la suppression radiothérapeutique des lignées cellulaires NSCLC.

3.10. Resvératrol:

3.10.1 Mécanisme d'action

Le resvératrol est un composé phénolique présent dans certains fruits, tels que le raisin, les arachides, les myrtilles et les mûres. De nombreuses études ont évalué les propriétés anticancéreuses de ce composé. Plusieurs mécanismes d'action du resvératrol ont été décrits : régulation positive des protéines p53 et BAX (liées aux voies pro-apoptotiques) et régulation négative de NF- κ B, AP-1, facteur 1- α inducible par l'hypoxie (HIF-1 α), métalloprotéases matricielles, protéine Bcl-2, COX-2, cytokines et CDK.

Le resvératrol est également un polyphénol naturel et a été identifié dans les mûres, les arachides, les raisins, les myrtilles et les bleuets. Le resvératrol joue un rôle important dans la guérison d'un large éventail de cancers, notamment le cancer du sein, colorectal, du foie, du pancréas, de la prostate et le carcinome du poumon en régulant à la hausse les protéines X associées à p53 et Bcl-2 et en régulant à la baisse les MMP, NF- κ B, AP-1, Bcl-2, les cyclines, les kinases dépendantes des cyclines, les cytokines et les protéines COX-2. Le resvératrol est connu pour inhiber l'angiogenèse, supprimant l'action de la protéine VEGF en réduisant la phosphorylation de la MAP kinase [222]. Le mécanisme d'action du resvératrol sur différents facteurs nucléaires et cellulaires est présenté dans la figure 8

3.10.2 Activité anticancéreuse de resvératrol:

Certaines études précliniques réalisées *in vitro* ont démontré que le resvératrol était capable de supprimer la prolifération cellulaire par arrêt du cycle cellulaire, d'induire l'apoptose et de moduler l'autophagie dans différentes lignées cellulaires cancéreuses, y compris la lignée cellulaire du cancer de l'ovaire, les cellules leucémiques humaines résistantes, le cancer du poumon non à petites cellules et l'adénocarcinome pulmonaire humain. Concernant les études *in vivo*, les propriétés anticancéreuses de ces composés étaient également significatives. Par exemple, dans une étude *in vivo*, le resvératrol a été administré à des souris, entraînant une réduction de 60 % de l'apparition du cancer colorectal sporadique. De même, le resvératrol a inhibé la prolifération cellulaire, induit l'apoptose et supprimé l'angiogenèse et les métastases dans des modèles murins de cancer de la vessie. Il a également été rapporté que le resvératrol améliore l'efficacité des médicaments chimiothérapeutiques traditionnels, notamment le témozolomide, la doxorubicine et le paclitaxel dans des modèles murins. Le resvératrol est une phytoalexine polyphénolique (stilbénolide). De nombreux rapports ont montré que le resvératrol supprime la prolifération d'une grande variété de cellules tumorales, notamment du sein, du côlon, de la prostate, du foie et du poumon (**Banerjee et al., 2002**).

Le resvératrol a significativement réduit la croissance tumorale et les métastases pulmonaires chez des souris porteuses de tumeurs pulmonaires de Lewis hautement métastatiques (**Kimura et Okuda, 2001**).

Les résultats suggèrent que les activités antitumorales et antimétastatiques du resvératrol pourraient résulter de l'inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'inhibition de la néovascularisation et de l'angiogenèse. Dans un modèle de cancer mammaire induit par le 7,12-diméthylbenz(a)-anthracène (DMBA), le resvératrol a réduit l'incidence et la multiplicité des tumeurs, prolongeant simultanément la période de latence. Dans la même étude, le resvératrol pourrait supprimer l'activation du facteur nucléaire- κ B qui régule l'expression génétique de la cyclooxygénase-2 et de la métalloprotéinase matricielle-9 (**Banerjee et al., 2002**).

Le resvératrol supprime l'inflammasome NLRP3 et la cyclooxygénase (COX). Le resvératrol (RSV) a été étudié en tant que traitement à agent unique dans diverses cellules cancéreuses du poumon. Le traitement des cellules A549 et H460 par le RSV a inhibé la croissance, augmenté la protéine 1 chaîne légère 3 (LC3) associée aux microtubules et augmenté l'accumulation de la protéine 1 riche en proline, acide glutamique et leucine (PELP1) dans les autophagosomes avec GFP-LC3. Le traitement des cellules A549 par le RSV a induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire G1. Il a également été constaté qu'il y avait une régulation positive de p53 et p21, une activation accrue des caspases, une perturbation du

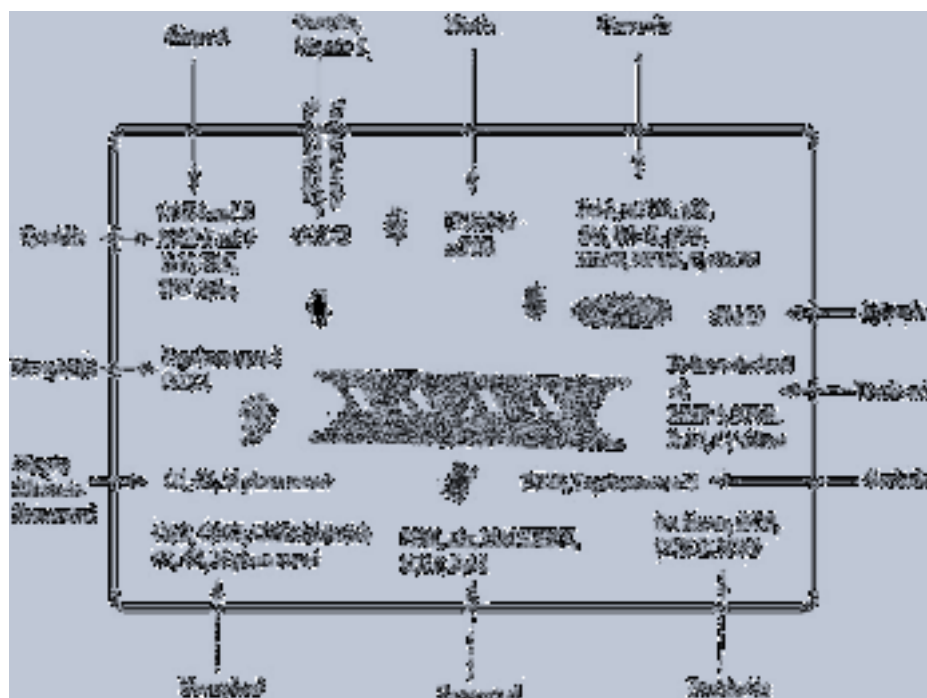


FIGURE 8 :Impact phytochimique anticancéreux après activation de l'expression de divers gènes protéines et enzymes et cascades de signalisation afin de bloquer l'initiation et la progression de cancer. **Iqbal et al.,2017**

complexe membranaire mitochondrial et une expression altérée de la cycline A, chk1, CDC27 et Eg5 (**Yousef et al.,2017**) Ces effets se sont avérés être médiés par la voie TGF- β /Smad

3.11 Quercétine:

3.11.1 Source de quercétine :

La quercétine est un flavonoïde (flavon) antioxydant communément présent dans les baies, les oignons et les légumes à feuilles, auquel on attribue des propriétés anticancéreuses

En ce sens, de nombreuses études précliniques *in vitro* et *in vivo* ont montré des résultats positifs.

3.11.2 Mécanismes d'action :

Il a été démontré que la quercétine induit l'arrêt du cycle cellulaire en régulant les voies liées à la cycline D1 et à p53 ; l'apoptose par l'induction de facteurs pro-apoptotiques et la diminution de ceux anti-apoptotiques ; induit l'autophagie et inhibe la prolifération, l'angiogenèse et les métastases. Ces effets ont été observés dans différentes lignées cellulaires *in vitro*, y compris des cellules cancéreuses du sein, de l'ovaire, du poumon et du côlon, entre autres, ainsi que dans différents modèles de souris *in vivo*. De plus, il a été rapporté que la quercétine améliore l'efficacité des médicaments chimiothérapeutiques, (Garcia-Oliveira et al., 2021) La quercétine active l'apoptose par une translocation accrue de Bax vers la membrane mitochondriale, un réarrangement des protéines Bcl-2, une stimulation des caspases et un blocage des signaux ERK et PI3K/Akt. De plus, il a été confirmé que l'EGCG possède une activité chimiopréventive via la suppression des processus de carcinogenèse tels que l'initiation, la progression et la promotion (Talib et al 2021). L'EGCG a montré des effets régulateurs remarquables sur plusieurs voies de signalisation telles que NF- κ B, JAK/STAT, AP-1, MAPK et PI3K/AK. Il est intéressant de noter que l'EGCG a la capacité de contrôler l'activité des récepteurs aux androgènes dans le cancer de la prostate ainsi que les récepteurs aux

3.11.3 La quercétine, la baicaléine et l'apigénine : arrêtent les cellules cancéreuses à la phase G₂/M du cycle cellulaire, la baicaléine induit également l'arrêt à la phase G₁/S et l'apigénine provoque également l'arrêt G₀/G₁. Tous les arrêts du cycle cellulaire induisent par conséquent l'apoptose. De plus, la baicaléine et le kaempférol déclenchent l'apoptose par inhibition de l'expression du lymphome à cellules B 2 (Bcl-2). Certains flavonoïdes ont également un impact sur la réplication de l'ADN par inhibition de la transcriptase inverse. La condition préalable à cette action est la présence à la fois de la double liaison insaturée entre les positions 2 et 3 du cycle C du flavonoïde et des trois groupes hydroxyles introduits aux positions 5, 6 et 7 (c'est-à-dire la baicaléine). Mojzer et al., 2016

3.11.4 Mécanisme d'action ;

Les effets anticancéreux de la quercétine ont été étudiés dans de nombreuses études et son rôle dans la prévention de la croissance, de la prolifération et de la progression du cancer par des voies de signalisation cellulaire telles que la signalisation Wnt/ β -caténine, la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (AKT), la voie de signalisation de la Janus kinase (JAK)/transducteur de signal et activateur de transcription (STAT), la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), la signalisation p53 et la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) **Asgharia et al, 2022** . Il a également été démontré que la quercétine peut avoir un impact et cibler spécifiquement les miARN et lncARN suppresseurs de tumeurs et oncogènes

De plus, la quercétine est largement connue comme un antioxydant et un agent protecteur cellulaire. Elle pourrait piéger les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et réduire le risque de développement du cancer et de dommages à l'ADN également (**Talib et al., 2021**)

Dans les lignées cellulaires du cancer du poumon L'allicine, l'un des principaux composants organiques du soufre allylique de l'ail (*Allium sativum*, Amaryllidaceae), a été examinée pour ses effets sur le A549 et H1299, l'allicine a prouvé son activité antinéoplasique par modification de la signalisation PI3K/AKT. Cette modulation conduit à la suppression de l'invasion cellulaire, de la prolifération et des métastases Bat-Chen et al. ont démontré que l'allicine médie l'apoptose via l'induction de Nrf2, des Des études ultérieures ont montré que l'allicine (5 μ M) modifiait l'équilibre TIMP/MMP, *en* réduisant l'activité de la voie de signalisation PI3K/AKT, inhibant ainsi de manière significative l'adhésion, l'invasion et la migration des cellules d'adénocarcinome pulmonaire A549 et H1299 (**Huang et al., 2017**).

3.11 .5 Action anticancéreuse :

De nombreuses études *in vitro* ont observé que la quercétine peut améliorer et réguler de nombreuses voies de signalisation au cours du développement du cancer. De plus, elle joue un rôle clé dans l'apoptose, la survie, l'angiogenèse, l'inflammation et le cycle cellulaire. Par conséquent, des études ont montré que la quercétine pouvait supprimer ou réguler à la baisse des molécules dans diverses voies de signalisation via son effet sur l'apoptose. Il a été constaté qu'un traitement par quercétine à 10, 30 et 60 μ M a été étudié dans une lignée cellulaire humaine A-549. La quercétine peut affecter les microfilaments, les microtubules et les filaments de vimentine ainsi qu'inhiber l'expression de la vimentine et de la N-cadhérine

(protéines du cytosquelette) qui fonctionnent dans la migration et induisent une augmentation évidente de l'apoptose médiée par BCL2/BAX .

Étude précédente a rapporté que la quercétine pouvait réguler à la baisse l'activité de l'IL-6, du STAT-3, de Bcl2, l'expression de NF- κ B et réguler à la hausse l'annexine et la population de cellules PI par l'induction de l'apoptose à médiation mitochondriale dans les cellules A549 dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) (Lotfi et al., 2023). De plus, il a été suggéré que la mort cellulaire induite par le ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAIL) était augmentée par la quercétine via l'activation du flux d'autophagie et de l'apoptose. En ce qui concerne les sujets ci-dessus, la quercétine peut réduire le niveau de P62, interrompre la signalisation Akt et améliorer le clivage de la caspase-3 dans les cellules A-549. Une partie du tissu est la matrice extracellulaire (ECM), qui joue un rôle important dans le cancer du poumon. Dans une étude détaillée utilisant la quercétine, une inhibition maximale de l'invasion a été rapportée par le plasma enrichi en métabolite de la quercétine (QP) dans les cellules A-549 liée à la quantité de dose (47 %, $p < 0,05$). Comme le test d'invasion, le QP a inhibé de manière significative la migration, l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMP-2) et l'expression de la protéine MMP-2 dans des effets dose-dépendants (52 %, 59 % et 62 %, respectivement). De plus, l'utilisation de 10 mM de quercétine-3-glucuronide (Q3G) et de quercétine-3-sulfate (Q3S) a provoqué une expression élevée de nm23-H1 (84 % et 42 %, respectivement), ainsi qu'une élévation de l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase (TIMP-2) (31 % et 13 % respectivement). De plus, ces métabolismes de la quercétine ont considérablement augmenté l'expression du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-g), un membre du récepteur nucléaire des hormones (71 % et 54 % respectivement), tandis que la quercétine n'a eu aucun effet Lotfi et al., 2023. Il a été démontré que les cellules A-549 présentaient une expression réduite de la colonne vertébrale et augmenter l'activation d'Akt. La quercétine est l'un des flavonoïdes capables de freiner la croissance de l'ARNm de l'activateur du plasminogène de l'urokinase (uPA), de l'Upar, de l'expression protéique de CXCR-4, CXCL-12, SDF-1 lorsque la quercétine était appliquée à 20 et 40 mM/ml par PCR en temps réel. L'expression de l'ARNm de CXCL-8, CXCR1 a été inhibée dans une étude comparant les cellules cancéreuses du poumon à un groupe témoin en termes de migration et d'invasion pendant la transition épithéliale-mésenchymateuse. De plus, dans les lignées cellulaires A-549 et HCC827 après un traitement à la quercétine pendant 24 heures, la fermeture des plaies, les capacités migratoires et invasives ont été supprimées à des doses de 10 à 50 mM. De plus, la quercétine peut supprimer Snail, qui est crucial pour l'activation de l'EMT et la motilité cellulaire. De plus, la régulation positive de Snail et de p-Akt a entraîné une promotion de la progression du cancer du poumon. D'autre part, la surexpression de Snail peut diminuer l'expression tumorale. La quercétine peut freiner la croissance du cancer du poumon en se liant à Aurora B. Aurora B : est définie comme une sérine-thréonine kinase et une protéine jouant un rôle dans la fixation du fuseau mitotique au centromère. De plus, son expression est notable dans les cellules cancéreuses liées au pression est notable dans les cellules cancéreuses liées au développement et à la progression du cancer. Lotfi et al., 2023

3.12 Kaempférol

Le kaempférol est l'un des flavonoïdes les plus courants, présent dans divers fruits et légumes. De nombreuses études ont décrit les effets bénéfiques du kaempférol alimentaire sur la réduction du risque de maladies chroniques, en particulier de cancer. Le kaempférol augmente la défense antioxydante de l'organisme contre les radicaux libres, dont il a été démontré qu'ils sont l'une des principales causes impliquées dans le développement du cancer. Au niveau moléculaire, il a été rapporté que le kaempférol module plusieurs éléments clés des voies de transduction du signal cellulaire liées à l'apoptose, à l'arrêt du cycle cellulaire, à l'angiogenèse, à l'inflammation et aux métastases. De nos jours, plusieurs études précliniques *in vitro* et *in vivo* ont rapporté les propriétés anticancéreuses de ce flavonoïde contre différents types de cancers, notamment ceux du sein, de la prostate, de l'ovaire, du poumon, du côlon ou du rein. **Garcia- Oliveira et al,2021**

Plusieurs études cliniques ont évalué la relation entre l'apport de flavonoïdes alimentaires (dont le kaempférol) et le cancer, montrant des résultats variables. De nombreuses études n'ont rapporté aucune relation significative entre l'apport oral de kaempférol et le risque de développement de cancer, de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein. D'autre part, certaines études cliniques ont rapporté une réduction significative du cancer de l'ovaire du risque de développement de cancer du pancréas chez les fumeurs. Compte tenu de ces résultats, il serait nécessaire de réaliser davantage d'études cliniques avec des groupes plus importants. **Garcia-Oliveira et al,2021**

Le traitement au kaempférol (25 μ M) pendant 48 h a également diminué l'expression de GST, NQO1 et HO1, déclenché Nrf2 par la tert-butylhydroquinone (tBHQ), réduit les niveaux de ROS et induit l'apoptose dans les cellules traitées. Enfin, Hang et al ont découvert que diverses doses de kaempférol (20, 40, 60, 80, 100, 120 et 140 μ M) réduisaient la migration et les métastases cellulaires, induisaient la mortalité cellulaire et l'apoptose et modulaient l'expression de la protéine EMT dans les cellules NSCLC humaines. Ces résultats suggèrent que les mécanismes anticancéreux d' *A. millefolium* et de son constituant kaempférol sont larges et conduisent à l'immobilité et à la mort des cellules cancéreuses. Comparé aux autres espèces végétales discutées, *A. millefolium* a également été signalé comme perturbant le cytosquelette des cellules **Memarizia et al.,2023**

3.13 Les inconvénients de ce composé

De plus, comme d'autres composés phénoliques, les applications cliniques de ce composé sont limitées par sa faible biodisponibilité. En ce sens, les nano-formulations, les phospholipides ou les complexes métalliques pourraient être des stratégies pour améliorer la biodisponibilité de ces composés et donc leur bioactivité **Garcia- Oliveira et al,2021**

Les essais cliniques utilisant des composés phytochimiques contre le cancer en sont encore à leurs balbutiements, bien qu'un nombre considérable de composés anticancéreux soient actuellement en développement. Ces essais cliniques se concentrent sur trois aspects majeurs de la recherche sur le cancer : **Choudhahi et al.,2020**

- 1) l'amélioration de la réponse des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et à la radiothérapie standard ;
- 2) la réduction des effets indésirables graves des traitements anticancéreux standard
- 3) la recherche d'interactions indésirables avec les traitements standard. Des études précliniques ont démontré l'efficacité de divers composés phytochimiques tels que la berbérine, la curcumine, le thé vert, les catéchines (dont l'EGCG), le lycopène, la quercétine, le resvératrol et le sulforaphane .

Le nombre de patients atteints de cancer ne cesse d'augmenter chaque année. Bien que divers types de traitements soient pratiqués régulièrement, la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie restent les principales méthodes de traitement du cancer. La chimiothérapie ou la radiothérapie tue simultanément non seulement les cellules tumorales, mais aussi les cellules normales. De nombreux effets secondaires, tels qu'une baisse du nombre de globules blancs, une faiblesse générale et une perte d'appétit, sont souvent observés pendant et après le traitement. Ces effets secondaires peuvent altérer la qualité de vie des patients.

L'association de composés extraits de la médecine traditionnelle chinoise et de médicaments de chimiothérapie peut prolonger la survie des patients atteints de tumeurs, améliorer le taux de survie à long terme et obtenir des effets thérapeutiques impossibles à obtenir par une simple chimiothérapie. Cela démontre le rôle important de la médecine traditionnelle chinoise dans l'application de la chimiothérapie. Cependant, il convient de noter que, bien que l'association d'extraits de plantes médicinales chinoises et de médicaments de chimiothérapie présente certains avantages dans le traitement des tumeurs, une mauvaise

utilisation peut également entraîner des réactions toxiques locales, voire systémiques, ainsi que des lésions d'organes tels que le cœur, le foie et les reins. Par conséquent, les patients doivent prendre en compte leur situation personnelle lorsqu'ils choisissent un traitement de médecine traditionnelle chinoise. Ils ne doivent pas l'accumuler et l'utiliser aveuglément, ni se fier uniquement à la médecine traditionnelle chinoise et renoncer aux autres traitements conventionnels.

La chimiothérapie et la phytothérapie traditionnelle chinoise présentent chacune des avantages et des inconvénients en matière de traitement des tumeurs. Bien que la chimiothérapie soit actuellement le traitement conventionnel des tumeurs, elle présente des effets secondaires importants. À l'inverse, bien que la phytothérapie chinoise ait des effets secondaires minimes, elle est difficile à extraire et ses effets thérapeutiques sur les tumeurs peuvent être plus faibles. Par conséquent, combiner les avantages des deux méthodes de traitement et surmonter leurs inconvénients respectifs est l'objectif fondamental de l'association des médecines traditionnelle chinoise et occidentale dans le traitement des tumeurs. Les stratégies et mécanismes antitumoraux de la médecine traditionnelle chinoise associée à la chimiothérapie et constate que cette association prolonge significativement la survie globale des patients.. Des recherches expérimentales plus approfondies et fondées sur des données probantes sont nécessaires pour développer de meilleures stratégies de combinaison de traitements contre le cancer. . (Li et al., 2013 ; Pezzani et al., 2019)

La plupart des études cliniques connexes présentent des défauts méthodologiques, notamment l'absence de groupe témoin ou placebo, la taille réduite des échantillons et la courte durée des essais. Par conséquent, pour de nombreux composés phytochimiques, il est trop tôt pour conclure à leur action anticancéreuse. Des essais cliniques à grande échelle et bien contrôlés sont donc nécessaires pour valider leur efficacité, leurs effets indésirables et leur innocuité avant leur utilisation dans le traitement du cancer. De plus, une standardisation poussée des méthodes d'évaluation de la biodisponibilité, de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité, de la composition, des procédés de fabrication, des pratiques réglementaires et d'approbation des composés phytochimiques prometteurs est nécessaire afin de satisfaire aux normes internationales. Paradoxalement, l'industrie pharmaceutique dispose d'une vaste connaissance et d'une vaste expérience en matière de développement de médicaments. Par conséquent, combiner les bienfaits de la médecine traditionnelle et moderne a déjà été suggéré comme une approche prometteuse pour révéler et commercialiser de nouvelles substances d'origine végétale. Des effets synergétiques ou additionnels de combinaisons d'agents chimiothérapeutiques et de composés phytochimiques sur les cellules cancéreuses, avec des effets secondaires acceptables, ont été démontrés (Li et al., 2013 ; Pezzani et al., 2019)



Conclusion générale

Conclusion générale

Le cancer de poumon est un des plus meurtriers dans suscite un intérêt croissant pour les thérapies complémentaires à la médecine conventionnelle parmi elles les plantes médicinales occupent une place importante en plus reconnue grâce à leurs composés bioactifs capable d'exerce des effets anti cancer.

les plantes médicinales représentent une source prometteuse et stratégique dans la lutte contre le cancer du poumon. Elles offrent des perspectives intéressantes tant en chimioprévention qu'en thérapie adjuvante. Néanmoins, leur intégration en pratique clinique doit reposer sur des preuves scientifiques solides et s'inscrire dans une approche complémentaire aux traitements conventionnels. Ce mémoire souligne ainsi l'importance d'une collaboration interdisciplinaire entre phytothérapie, pharmacologie et oncologie afin de développer des stratégies thérapeutiques innovantes, plus efficaces et mieux tolérées pour les patients atteints de cancer pulmonaire .

Malgré les avancées significatives réalisées dans les domaines de la chirurgie, de la chimiothérapie, des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, les limites thérapeutiques persistent, notamment en raison des résistances tumorales, des effets indésirables sévères et du diagnostic souvent tardif. Dans ce contexte, la recherche de nouvelles approches thérapeutiques plus sûres, accessibles et efficaces constitue une priorité scientifique.

Cependant malgré ces résultats encourageants leurs utilisation dans le traitement de cancer du poumon doit être encadré scientifiquement car des risques d'interactions médicamenteuses ou de toxicité pouvant exister. bien que les résultats expérimentaux soient encourageants, plusieurs défis restent à relever avant une application clinique généralisée. La variabilité des extraits végétaux, la standardisation des doses, la biodisponibilité parfois limitée des principes actifs ainsi que le manque d'essais cliniques à grande échelle constituent des obstacles importants. Il est donc essentiel de poursuivre les recherches fondamentales et cliniques afin de confirmer l'innocuité, l'efficacité et les modalités optimales d'utilisation de ces substances.

L'avenir de l'oncologie pourrait ainsi reposer sur une intégration intelligente entre pharmacologie moderne et ressources phytothérapeutiques, dans une perspective de médecine personnalisée, plus efficace et moins toxique.

Références bibliographiques ;

- Esmeeta, A., Adhikary, S., Dharshnaa, V., Swarnamughi, P., Maqsummiya, ZU, Banerjee, A., Pathak, S. et Duttaroy, AK (2022).** Composés bioactifs d'origine végétale dans le traitement du cancer du côlon : une revue mise à jour. *Biomédical*, 113
- Garcia-Oliveira, P., Otero, P., Gonzalez Pereira, A., Chamorro, F., Carpena, M., Echave, J., Fraga-Corral, M., Simal-Gandara, J. et Prieto, MA (2021).** Statut et enjeux des composés végétaux anticancéreux dans le traitement du cancer. *Phar(2)*, 157.
- Iqbal, J., Abbasi, BA, Mahmood, T., Kanwal, S., Ali, B., Shah, SA et Khalil, AT (2017).** Agents anticancéreux d'origine végétale : une approche anticancéreuse verte. *Biome*, 1129–1150
- Abbas, Z., & Rehman, S. (2018).** Aperçu des modalités de traitement du cancer. *Neopl.*
- Albahri, G., Badran, A., Abdel Baki, Z., Alame, M., Hijazi, A., Daou, A., et Baydoun, E. (2024).** Propriétés antitumorales potentielles de diverses plantes médicinales contre la majorité des types de cancers courants. *Pharmaceu(5)*
- Aminian, AR, Mohebbati, R. et Boskabady, MH (2022).** L'effet d' *Ocimum basilicum* L. et ses maiDe, 8053
- An, Q., Wu, M., Yang, C., Feng, Y., Xu, X., Su, H. et Zhang, G. (2023).** *Salvia miltio* contre Médecine expérimentale et thérapeutique,(3),
- Aslam, MS, Naveed, S., Ahmed, A., et al. (2014).** Effets secondaires de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer et évaluation de l'opinion des patients concernant la chimiothérapie différentielle basée sur le jeûne. *Journal of Cancer*, 817
- Aung, TN, Qu, Z., Kortschak, RD et Adelson, DL (2017).** Comprendre l'efficacité des mélanges de composés naturels dans le traitement du cancer grâce à leur mode d'action moléculaire. *Internat(3)*, 656
- Baumann, P., Nyman, J., Hoyer, M., Wennberg, B., Gagliardi, G., Lax, I., et al. (2009).** Résultats d'un essai prospectif de phase II chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade I inopérable traités par radiothérapie stéréotaxique corporelle ., 3290–32

Chandra, S., Gahlot, M., Choudhary, AN, Palai, S., de Almeida, RS, de Vasconcelos, JEL, dos Santos, FAV, de Farias, PAM et Coutinho, HDM (2023). Preuves scientifiques du potentiel anticancéreux des plantes médicinales. Publicité sur la chimie alimentaire, 100

Chen, Y., Wu, FH, Wu, PQ, Xing, HY et Ma, T. (2022). Le rôle du microbiome tumoral dans le développement tumoral et son traitement. Fron, 935

Elshnoudy, IA, Elkhoully, AM, Masoud, M., Rabea, HA et Mansour, FR (2025). Plantes médicinales cultivées en Égypte présentant un potentiel anticancéreux : une revue systématique. Phy, 527

Garcia-Oliveira, P., Otero, P., Gonzalez Pereira, A., Chamorro, F., Carpena, M., Echave, J., Fraga-Corral, M., Simal-Gandara, J. et Prieto, MA (2021). Statut et enjeux des composés végétaux anticancéreux dans le traitement du cancer. Médicaments(2)

Guo, Q., Liu, L., Chen, Z., Fan, Y., Zhou, Y., Yuan, Z., et Zhang, W. (2022). Traitements actuels du cancer du poumon non à petites cellules. Fr, 945102.

Haider, T., Pandey, V., Banjare, N., Gupta, PN etSoni, V. (2020). Résistance aux médicaments dans le cancer : mécanismes et stratégies pour la contrer. Pharmaco(5)

Hlatshwayo, S., Thembane, N., Krishna, SBN, Gqaleni, N., et Ngcobo, M. (2025). Extraction et transformation de composés phytoactifs issus de plantes médicinales sud-africaines largement utilisées pour la préparation de produits de phytothérapie traditionnelle efficaces : une revue narrative. Plants, 14 (2)

Iqbal, J., Abbasi, BA, Mahmood, T., Kanwal, S., Ali, B., Shah, SA et Khalil, AT (2017). Agents anticancéreux d'origine végétale : une approche anticancéreuse écologique. Biomedicine&Pharm, 1129–1150.

Kotecha, R., Takami, A., et Espinoza, JL (2016). Phytochimiques alimentaires et chimioprévention du cancer : revue des données cliniques. Oncotarget,(32), 52517–5

Lu, M., Lan, X., Wu, X., Fang, X., Zhang, Y., Luo, H., Gao, W. et Wu, D. (2022).Salviaen cancérologie :Frontières i, 100822

Mazumder, K., Aktar, A., Roy, P., Biswas, B., Hossain, ME, Sarkar, KK, Bachar, SC, Ahmed, F., Monjur-Al-Hossain, ASM et Fukase, K. (2022). Synthèse des mécanismes d'action des composés phytochimiques anticancéreux bioactifs d'origine végétale et de leurs relations structure-activité. Molecules(9), 3036.

Rodenak-Kladniew, B., Castro, MA, Crespo, R., Galle, M., et García de Bravo, M. (2020). Mécanismes anticancéreux du linalol et du 1,8-cinéole dans les cellules A549 du cancer du poumon non à petites cellules. *Heli*(12),

Shen, S., Tong, Y., Luo, Y., Huang, L. et Gao, W. (2022). Biosynthèse, synthèse totale et activités pharmacologiques de la podophyllotoxine, un lignane de type aryltétraline, et de ses dérivés. *Natural Proceedings*, 1856–187

Sitarek, P., Merez-Sadowska, A., Śliwiński, T., Zajdel, R., et Kowalczyk, T. (2020). Évaluation in vitro des mécanismes d'action moléculaires de plantes médicinales de la famille des Lamiacées en tant que sources efficaces de composés actifs contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines .(10),

Subramaniam, S., Selvaduray, KR et Radhakrishnan, AK (2019). Composés bioactifs : défense naturelle contre le cancer ? *Biomol*

Talib, WH, Daoud, S., Mahmod, AI, Hamed, RA, Awajan, D., Abuarab, SF, Odeh, LH, Khater, S., et Al Kury, LT (2022). Les plantes comme source d'agents anticancéreux : de la recherche fondamentale à la pratique clinique. *Molecul*(15), 4818. <https://doi.org/10.3390/molecules27154818>

Testa, U., Castelli, G. et Pelosi, E. (2018). Cancers du poumon : caractérisation moléculaire, hétérogénéité clonale et évolution, et cellules souches cancéreuses. *Cancers*, 10 (8)

Yin, SY, Wei, WC, Jian, FY et Yang, NS (2013). Applications thérapeutiques des plantes médicinales chez les patients atteints de cancer. *Evidence-Based Comple*, 302426. <https://doi.org/10.1155/2013/3>

Zadorozhna, M., & Mangieri, D. (2021). Mécanismes des propriétés chimiopréventives et thérapeutiques des extraits de gingembre dans le cancer .

Aung, TN, Qu, Z., Kortschak, RD et Adelson, DL (2017). Comprendre l'efficacité des mélanges de composés naturels dans le traitement du cancer grâce à leur mode d'action moléculaire. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (3), 656.

Fridlender, M., Kapulnik, Y. et Koltai, H. (2015). Substances d'origine végétale à activité anticancéreuse : du folklore à la pratique. *Front*

Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). Curcumine et cancer.

Hlatshwayo, S., Thembane, N., Krishna, SBN, Gqaleni, N., et Ngcobo, M. (2025). Extraction et transformation de composés phytoactifs issus de plantes médicinales sud-africaines largement utilisées pour la préparation de produits de phytothérapie traditionnelle efficaces: une revue narrative. *Plants*,(2), 206.

JenčaA., Mills, DK, Ghasemi, H., Saberian, E., Karimi Forood, AM, Petrášová, A., Jenčová, J., Jabbari Velisdeh, Z., Zare Zardini, H. et Ebrahimifar, M. (2024). Thérapies à base de plantes pour le traitement du cancer : un examen de l'efficacité phytothérapeutique. *Produits biologiques : cibles et Thera*, 229

Liu, S., Liu, J., He, L., Liu, L., Cheng, B., Zhou, F., Cao, D., et He, Y. (2022). Revue exhaustive des bénéfices et des risques de la curcumine pour la santé humaine. *Molecules*, 27(14), 4400.

Memarzia, A., Saadat, S., Asgharzadeh, F., Behrouz, S., Folkerts, G., et Boskabady, MH (2023). Effets thérapeutiques des plantes médicinales et de leurs constituants sur le cancer du poumon : preuves in vitro, in vivo et cliniques. *Journal of Cell*(19), 2841–2863.

Riaz, M., Khalid, R., Afzal, M., Anjum, F., Fatima, H., Zia, S., Rasool, G., Egbuna, C., Mtewa, AG, Uche, CZ, & Aslam, MA (2023). Composés phytobioactifs comme agents thérapeutiques pour les maladies humaines : une revue .(6), 2500–

Shankar, MG, Swetha, M., Keerthana, CK, Rayginia, TP et Anto, RJ (2021). Chimio-prévention du cancer : une approche stratégique utilisant des composés phytochimiques.

Sitarek, P., Merez-Sadowska, A., Śliwiński, T., Zajdel, R., et Kowalczyk, T. (2020). Évaluation in vitro des mécanismes d'action moléculaires de plantes médicinales de la famille des Lamiacées en tant que sources efficaces de composés actifs contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines. *Cancers*, 12 (10)

Talib, WH, Daoud, S., Mahmood, AI, Hamed, RA, Awajan, D., Abuarab, SF, Odeh, LH, Khater, S., et Al Kury, LT (2022). Les plantes comme source d'agents anticancéreux : de la recherche fondamentale à la pratique clinique. *Mol*

Yuan, H., Ma, Q., Ye, L. et Piao, G. (2016). La médecine traditionnelle et la médecine moderne à partir de produits naturels. *Mol*.

Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., & Piao, G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*, *21*(5), 559.

Sitarek, P., Merez-Sadowska, A., Śliwiński, T., Zajdel, R., & Kowalczyk, T. (2020). An in vitro evaluation of the molecular mechanisms of action of medical plants from the Lamiaceae family as effective sources of active compounds against human cancer cell lines. *Cancers*, *12*(10), 2957. <https://doi.org/10.3390/cancers12102957>

Aung, T. N., Qu, Z., Kortschak, R. D., & Adelson, D. L. (2017). Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(3), 656. <https://doi.org/10.3390/ijms18030656>

Fridlender, M., Kapulnik, Y., & Koltai, H. (2015). Plant derived substances with anti-cancer activity: From folklore to practice. *Frontiers in Plant Science*, *6*, 799.

Fridlender, M., Kapulnik, Y., & Koltai, H. (2015). Plant derived substances with anti-cancer activity: From folklore to practice. *Frontiers in Plant Science*, *6*, 799. <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00799>

Aung, T. N., Qu, Z., Kortschak, R. D., & Adelson, D. L. (2017). Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(3), 656. <https://doi.org/10.3390/ijms18030656>

Riaz, M., Khalid, R., Afzal, M., Anjum, F., Fatima, H., Zia, S., Rasool, G., Egbuna, C., Mtewa, A. G., Uche, C. Z., & Aslam, M. A. (2023). Phyto-bioactive compounds as therapeutic agents for human diseases: A review. *Food Science & Nutrition*, *11*(6), 2500–2529.

Hlatshwayo, S., Thembane, N., Krishna, S. B. N., Gqaleni, N., & Ngcobo, M. (2025). Extraction and processing of bioactive phytoconstituents from widely used South African medicinal plants for the preparation of effective traditional herbal medicine products: A narrative review. *Plants*, *14*(2), 206.

Sitarek, P., Merez-Sadowska, A., Śliwiński, T., Zajdel, R., & Kowalczyk, T. (2020). An in vitro evaluation of the molecular mechanisms of action of medical plants from the

Lamiaceae family as effective sources of active compounds against human cancer cell lines. *Cancers*, 12(10), 2957. <https://doi.org/10.3390/cancers12102957>

Shankar, M. G., Swetha, M., Keerthana, C. K., Rayginia, T. P., & Anto, R. J. (2021). Cancer chemoprevention: A strategic approach using phytochemicals. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 809308.

Talib, W. H., Daoud, S., Mahmood, A. I., Hamed, R. A., Awajan, D., Abuarab, S. F., Odeh, L. H., Khater, S., & Al Kury, L. T. (2022). Plants as a source of anticancer agents: From bench to bedside. *Molecules*, 27(15), 4818. <https://doi.org/10.3390/molecules27154818>

Shankar, G. M., Swetha, M., Keerthana, C. K., Rayginia, T. P., & Anto, R. J. (2022). Cancer chemoprevention: A strategic approach using phytochemicals. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 809308. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.809308>

Jenča, A., Mills, D. K., Ghasemi, H., Saberian, E., Jenča, A., Karimi Forood, A. M., Petrášová, A., Jenčová, J., Jabbari Velisdeh, Z., Zare Zardini, H., & Ebrahimifar, M. (2024). Herbal therapies for cancer treatment: A review of phytotherapeutic efficacy. *Biologics: Targets & Therapy*, 18, 229–255.

Memarzia, A., Saadat, S., Asgharzadeh, F., Behrouz, S., Folkerts, G., & Boskabady, M. H. (2023). Therapeutic effects of medicinal plants and their constituents on lung cancer: In vitro, in vivo and clinical evidence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(19), 2841–2863. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17936>

Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). Curcumin and cancer. *Nutrients*, 11(10)

Liu, S., Liu, J., He, L., Liu, L., Cheng, B., Zhou, F., Cao, D., & He, Y. (2022). A comprehensive review on the benefits and problems of curcumin with respect to human health. *Molecules*, 27(14), 4400.

Memarzia, A., Saadat, S., Asgharzadeh, F., Behrouz, S., Folkerts, G., & Boskabady, M. H. (2023). Therapeutic effects of medicinal plants and their constituents on lung cancer: In vitro, in vivo and clinical evidence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(19), 2841–2863