



HAL
open science

La phytothérapie : une approche intéressante en prévention des cancers

Thibaut Chiapolino

► **To cite this version:**

Thibaut Chiapolino. La phytothérapie : une approche intéressante en prévention des cancers. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297599

HAL Id: hal-03297599

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297599>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le jeudi 25 octobre 2018 sur un sujet dédié à :

**La phytothérapie : une approche intéressante en prévention
des cancers**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par : Thibaut CHIAPOLINO

né le 28 février 1992

Membres du Jury

Président :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,	Professeur de Pharmacognosie
Juges :	Mme Sylvie BESCH, Mme Audrey LEROUX, Mme Annabelle VALLONE,	Pharmacien d'officine Pharmacien d'officine Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référent dotation sur projet (DSP)

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

PROFESSEURS EMERITES

Chantal FINANCE

Jeffrey ATKINSON

Francine PAULUS

Max HENRY

Claude VIGNERON

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Monique ALBERT

Chantal FINANCE

Mariette BEAUD

Marie-Madeleine GALTEAU

François BONNEAUX

Thérèse GIRARD

Gérald CATAU

Michel JACQUE

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE

Jocelyne COLLOMB

Vincent LOPPINET

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique

Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA †	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

† *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A Mme Laurain-Mattar

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir cette merveilleuse discipline qu'est la pharmacognosie. Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Mme Besch

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous m'avez formé avec passion et bienveillance durant les 6 mois de stage. Trouvez dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

A Mme Leroux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère considération.

A Mme Vallone

Pour me faire l'immense joie de juger ce travail. C'est un peu grâce à toi si je suis pharmacien. Merci pour tous tes précieux conseils et tes précieuses paroles. Merci d'être là.

A mes parents Antoinette et Gaëtan

Pour votre amour et votre soutien, et surtout pour me supporter au quotidien.

A mes frères Benjamin et Florian

Pour votre soutien et votre humour.

A ma mamie Rosa

Pour notre relation si particulière depuis toujours. Merci de ta bonté, de ton amour et de ton soutien sans faille.

A ma mémère Jeanne

Pour ta gentillesse et ton soutien.

A mes grands-pères Modeste et Michel partis trop tôt

J'espère que vous êtes fiers de moi.

A mon oncle Nicolas, ma tante Valérie, mon parrain Savino et ma tante Fabienne

Pour votre soutien, votre gentillesse, votre humour, votre présence.

A ma marraine Marie-Claire

Tu es partie trop tôt, mais j'espère que tu es fière de moi.

A mes cousins, cousines et à tous les membres de ma famille

Simplement merci pour tout

A Victoria

Parce que les plus belles rencontres sont le fruit du hasard. On s'est rencontré à la rentrée de la deuxième année et on ne s'est plus jamais quitté. Tu es si précieuse que je ne trouve pas les mots. Je serai toujours là pour toi. Merci pour tous ces moments géniaux que l'on a passés ensemble.

A mes ami(e)s qui m'ont accompagné durant ces études

Elise, Océane, Eric, Mathieu, Clarisse, Chloé, Clémence, Jean-Hugues, Maud

Je vous souhaite le meilleur pour la suite et j'espère que notre amitié perdurera.

A Margaux et Salomé

Pour votre précieuse amitié, pour tous les fou-rires et les moments passés ensemble. Pour vos paroles réconfortantes, pour nos vacances et nos week-end de folie, et parce que vous me connaissez par cœur. Vous êtes les meilleures.

A Anaïs et Laura

Les vraies amitiés de lycée ne se perdent jamais. J'ai toujours le même plaisir à vous retrouver.

Aux copains d'enfance

Pierre, Jeffrey, Hugo, Ludo et Raph

On a tout vécu ensemble. Vous êtes les meilleurs. Je vous kiffe.

Aux amis rencontrés çà et là

Nico, Léna, Caroline

Merci de votre amitié.

A l'équipe de la pharmacie Picasso

Isa, Sandrine, Charlotte, Adeline, Aurore, Xavier

Vous êtes des collègues géniaux !!

« Why am I so good at playing bitches ? I think it's because I'm not a bitch.
Maybe that's why Joan Crawford always plays ladies. »

Bette Davis

« Une aube affaiblie
Verse par les champs
La mélancolie
Des soleils couchants.
La mélancolie
Berce de doux chants
Mon cœur qui s'oublie
Aux soleils couchants
Et d'étranges rêves,
Comme des soleils
Couchant sur la grève,
Fantômes vermeils,
Défilent sans trêves,
Défilent, pareils
A de grands soleils
Couchants sur les grèves. »

Paul Verlaine

Table des matières

Liste des abréviations	17
Liste des figures	18
Liste des tableaux	20
Introduction	21
Partie 1 : Généralités sur les cancers	22
I. Définition.....	22
II. Le cycle cellulaire.....	22
III. La carcinogénèse	25
A. Qu'est-ce que la carcinogénèse ?.....	25
B. Initiation.....	26
C. Promotion.....	27
D. Progression	27
E. Métastases.....	29
F. Caractéristiques de la cellule cancéreuse	30
G. Gènes impliqués dans la carcinogénèse.....	31
1. Les proto-oncogènes.....	31
2. Les gènes suppresseurs de tumeurs	32
3. Les gènes de réparation de l'ADN.....	33
IV. Epidémiologie descriptive et analytique	34
A. Prévalence	34
B. Incidence	35
C. Mortalité.....	36
D. Facteurs de risque	38
1. Facteurs de risque comportementaux.....	38
a) Le tabac	38
b) L'alcool.....	38
c) L'alimentation	39
d) Le surpoids et l'obésité	40
e) L'exposition aux UV.....	40
2. Facteurs de risque environnementaux.....	41
a) Les agents physiques	41
b) Les agents chimiques	42
c) Les agents biologiques.....	43

V. Classification TNM	45
VI. Les traitements	46
A. La chirurgie	46
1. La chirurgie diagnostique	46
2. La chirurgie radicale	46
3. La chirurgie de réduction tumorale	46
4. La chirurgie palliative.....	46
5. La chirurgie reconstructive.....	47
B. La chimiothérapie	47
1. Principe de la chimiothérapie	47
2. Indication de la chimiothérapie	47
3. Les médicaments utilisés	48
4. Les effets secondaires de la chimiothérapie.....	49
C. La radiothérapie	50
1. Principe de la radiothérapie.....	50
2. Buts de la radiothérapie	51
D. Les thérapies ciblées	51
E. L'hormonothérapie.....	51
Partie 2 : Le stress oxydant	52
I. Qu'est-ce que les stress oxydant ?.....	52
II. Les espèces réactives de l'oxygène	52
A. Définitions	52
B. Les principales ERO.....	53
C. L'origine des espèces réactives de l'oxygène	54
1. La xanthine oxydase	54
2. La NADPH oxydase.....	54
3. Les peroxysomes	54
4. Les monoamines oxydases	55
5. Les mitochondries	56
III. Les cibles des ROS.....	58
A. Les acides nucléiques	58
B. Les lipides	59
C. Les protéines	59
IV. Les systèmes antioxydants.....	60

A.	Les systèmes enzymatiques.....	60
1.	Les superoxydes dismutases	60
2.	La glutathion peroxydase	61
3.	La glutathion réductase	62
4.	La catalase.....	62
5.	Le système thioredoxine	63
B.	Les systèmes non enzymatiques.....	63
1.	Le glutathion.....	63
2.	Les oligo-éléments.....	64
3.	Les vitamines	64
V.	Relation stress oxydant et cancers	65
Partie 3 : Etudes de 4 plantes antioxydantes ayant un intérêt dans la prévention des cancers		66
I.	Description botanique.....	67
A.	L'ail	67
1.	Classification systématique	67
2.	Répartition Géographique.....	67
3.	Description de la plante	68
4.	Description et identification de la drogue.....	69
B.	Le curcuma	71
1.	Classification systématique	71
2.	Répartition géographique	71
3.	Description de la plante	72
4.	Description et identification de la drogue.....	73
C.	Le safran	75
1.	Classification systématique	76
2.	Répartition géographique	76
3.	Description de la plante	77
4.	Description et identification de la drogue.....	78
D.	Le thé vert.....	80
1.	Classification systématique	81
2.	Répartition géographique	81
3.	Description de la plantes.....	82
4.	Description et identification de la drogue.....	83
II.	Etude phytochimique	85

A.	Curcuminoïdes	85
B.	Les huiles essentielles.....	87
1.	A sesquiterpènes monocycliques	87
2.	A cétones	88
3.	A aldéhydes	88
4.	A monoterpène.....	89
5.	A dérivés soufrés.....	89
C.	Les composés soufrés	90
D.	Les bases puriques	91
E.	Les caroténoïdes	92
F.	Les composés phénoliques	93
1.	Les flavonoïdes.....	93
a)	Les flavanols	94
b)	Les flavonols	95
2.	Les acides-phénols.....	96
3.	Les tanins	97
G.	Les autres constituants.....	97
1.	Les vitamines	97
2.	Les minéraux et oligo-éléments	97
3.	Les glucides	98
4.	Les protéines et les acides aminés	98
III.	Etude pharmacologique	99
A.	Etudes <i>in-vitro</i>	100
1.	Propriétés anti-oxydantes.....	100
a)	Ail.....	100
b)	Curcuma.....	101
c)	Safran.....	102
d)	Thé vert.....	103
2.	Propriétés cytotoxiques	104
a)	Ail.....	104
b)	Curcuma.....	105
c)	Safran.....	107
d)	Thé vert.....	108
B.	Etudes in-vivo chez l'animal.....	110

1.	Effets chémopréventifs	110
a)	Ail	110
b)	Curcuma.....	111
c)	Safran.....	112
d)	Thé vert.....	113
2.	Effets anti-tumoraux et anti-métastatiques	114
a)	Ail	114
b)	Curcuma.....	115
c)	Safran	116
d)	Thé vert.....	117
3.	Effets chimiosensitifs	118
a)	Ail	118
b)	Curcuma.....	121
c)	Safran	122
d)	Thé vert.....	122
4.	Conclusion.....	124
IV.	Etudes chez l'homme	125
A.	Etudes épidémiologiques.....	125
1.	Ail.....	125
2.	Curcuma.....	126
3.	Safran.....	126
4.	Thé vert	127
B.	Essais cliniques	130
1.	Ail.....	130
2.	Curcuma.....	131
3.	Safran.....	132
4.	The vert	132
C.	Conclusion	133
V.	Etude toxicologique.....	134
A.	Ail.....	134
1.	Effets indésirables.....	134
2.	Contre-indications	134
3.	Précautions d'emploi	135
B.	Curcuma	135

1.	Effets indésirables.....	135
2.	Contre-indications	135
3.	Précautions d'emploi	136
C.	Safran	136
1.	Effets indésirables.....	136
2.	Contre-indications	136
3.	Précautions d'emploi	137
D.	Thé vert	137
1.	Effets indésirables.....	137
2.	Contre-indications	138
3.	Précautions d'emploi	138
	Bibliographie.....	141

Liste des abréviations

ABC : ATP binding cassette
ACF : Aberrant crypt foci
ADN : acide désoxyribonucléique
AFNOR : Association française de normalisation
AGPI : acide gras polyinsaturés
ARN : acide ribonucléique
ATP : adénosine triphosphate
Bax : Bcl 2 associated x protein
BCR-ABL : breakpoint cluster region-abelson
CCM : chromatographie sur couche mince
CIRC : centre international de recherche sur le cancer
Cu : cuivre
DADS : diallyl disulfide
DAS : diallyl sulfide
DATS : diallyl trisulfide
EAC : Ehrlich ascite carcinoma
EDTA : éthylène diamine tétra-acétique
ERO : espèce réactive de l'oxygène
FADH : flavine adénine dinucléotide
GTP : guanosine triphosphate
IC : intervalle de confiance
IL : interleukine
IMC : indice de masse corporelle
kDA : kilodalton
MDA : malondialdéhyde
MDR : multidrug resistance
Mn : manganèse
NADH : nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NF-Kb : nuclar factor kappa B
O : oxygène
OR : Odd ratio
PSA : antigène spécifique de prostate
ROS : reactive oxygen species
SOD : superoxyde dismutase
TNF α : tumor necrosis factor
UV : ultraviolet
VEGF : vascular endothelial growth factor
Zn : zinc

Liste des figures

Figure 1 : les étapes de la mitose (8)	23
Figure 2 : les étapes du cycle cellulaire (9)	24
Figure 3 : initiation tumorale (14)	26
Figure 4 : bilan de la carcinogenèse (17)	28
Figure 5 : incidence estimée des cancers en France en 2012 selon la localisation et le sexe (33)	35
Figure 6 : mortalité par cancer en France en 2012 selon le sexe et la localisation (33)	37
Figure 7 : Schéma des principales ERO (64)	53
Figure 8 : peroxyosome vu au microscope électronique (69)	55
Figure 9 : schéma d'une mitochondrie (72)	56
Figure 10 : mitochondrie vue au microscope électronique (73)	56
Figure 11 : schéma de la chaîne respiratoire (74)	57
Figure 12 : attaque de la guanine par le radical hydroxyle (76).....	58
Figure 13 : schéma de la peroxydation lipidique (78).....	59
Figure 14 : schéma montrant les différents antioxydants enzymatiques et leurs cibles (66)	60
Figure 15 : structure tridimensionnelle de la Mn-SOD (79)	61
Figure 16 : structure de la glutathion peroxydase (80)	62
Figure 17 : formule développée du glutathion (81)	63
Figure 18 : formule développée de la vitamine C (83).....	64
Figure 19 : formule développée de la vitamine E (84).....	65
Figure 20 : illustration botanique <i>Allium sativum</i> (89)	68
Figure 21 : bulbe et poudre d' <i>Allium sativum</i> (91).....	70
Figure 22 : illustration botanique <i>Curcuma longa</i> (95)	72
Figure 23 ; rhizome et poudre de <i>Curcuma longa</i> (99).....	74
Figure 24 : illustration botanique <i>Crocus sativus</i> (103)	77
Figure 25 : stigmates de safran séchés (105).....	79
Figure 26 : illustration botanique de <i>Camellia sinensis</i> (102)	82
Figure 27 : feuilles de thé vert séchées (110)	84
Figure 28 : structure générale des curcuminoïdes et tautomérie (111).....	85

Figure 29 : structure des principaux curcuminoïdes de <i>Curcuma longa</i> (112)	86
.....	
Figure 30 : δ -curcumène et zingibérène (97)	87
Figure 31 : ar-turmérone (97)	88
Figure 32 : picrocrocine et safranal (113)	88
Figure 33 : α - et β -pinènes (114)	89
Figure 34 : quelques diallyl-oligosulfides de l'ail (115)	89
Figure 35 : dégradation de l'alliine en allicine(116)	90
Figure 36 : 6E et 6Z ajoènes (116)	90
Figure 37 : structure des bases puriques présentes dans la feuille de thé (117)	91
Figure 38 : structure générale de la crocine et ses différences en fonction de la substitution (119)	92
Figure 39 : structure du 2-phénylchromane (108)	93
Figure 40 : structure de base des flavanols (120)	94
Figure 41 : structures des principales catéchines du thé vert (121)	94
Figure 42 : structure de base des flavonols (120)	95
Figure 43 : structures des principaux flavonols du thé vert (122)	95
Figure 44 : acide caféique (124)	96
Figure 45 : acide gallique (125)	96
Figure 46 : théanine (126)	98
Figure 47 : structure générale des catéchines (134)	103
Figure 48 : Pourcentage de viabilité cellulaire de 2 lignées à différentes concentration de curcumine (145)	106
Figure 49 : poids moyen des tumeurs pancréatiques des différents groupes de souris (175)	117
Figure 50 : comparaison des volumes tumoraux des différents groupes (180)	120
.....	
Figure 51 : graphiques comparant le volume et la masse des tumeurs des différents groupes (180)	120
Figure 52 : graphiques comparant la masse et le volume moyens des tumeurs en fonction des différents traitements (188)	123

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques de la cellule cancéreuse (19,20).....	30
Tableau 2 : agents biologiques et leurs cancers associés (48)	44
Tableau 3 : les principaux médicaments cytotoxiques (55)	48
Tableau 4 : les principaux effets secondaires des chimiothérapies (56,57) ..	49
Tableau 5 : comparaison du volume moyen des tumeurs et pourcentage d'inhibition des différents groupes de souris (179)	119
Tableau 6 : comparaison masse/volume tumoral et pourcentage d'inhibition (181)	121

Introduction

La phytothérapie est une des médecines les plus anciennes. Les premiers textes consacrés à la phytothérapie remontent à 3000 ans av J-C. Ce sont des textes sumériens gravés en écriture cunéiforme sur des plaques d'argile.

A l'air de la chimie de synthèse au début du XX^{ème} siècle, la phytothérapie est devenue désuète, supplantée par les médicaments de synthèse, plus faciles d'utilisation.

Cependant depuis 30 ans, la phytothérapie est de nouveau mise au premier plan. En effet, les patients cherchent, de plus en plus, des façons plus naturelles et moins agressives de se soigner.

En France, aujourd'hui, le cancer apparaît comme la première cause de mortalité chez les moins de 65 ans. Cela montre à quel point cette maladie est dangereuse et qu'il est nécessaire de travailler sur des axes de prévention.

De nombreuses plantes se sont révélées intéressantes dans la prévention des maladies cancéreuses chez l'homme et sont source d'un grand espoir dans la communauté scientifique. Dans cet exposé, 4 plantes seront étudiées :

- *Allium sativum* : Amaryllidacées
- *Curcuma longa* : Zingibéracées
- *Crocus sativus* : Iridacées
- *Camellia sinensis* : Théacées

Nous verrons dans la première partie des généralités sur les cancers comme la cancérogenèse, l'épidémiologie et les différents traitements à disposition.

Puis nous parlerons du stress oxydant qui joue un rôle important dans la survenue des cancers.

Enfin, nous aborderons les études botaniques, phytochimiques, pharmacologiques, cliniques et toxicologiques de ces 4 plantes.

Partie 1 : Généralités sur les cancers

I. Définition

D'après le site ligue-cancer.net, le cancer se définit comme étant :

« Une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assurent le développement harmonieux de notre organisme.

En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes). Les cellules cancéreuses peuvent également essaimer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant. » (1)

Il est à noter que sur le plan médical, le terme cancer désigne de nombreuses maladies qui peuvent être très différentes les unes des autres. C'est pour cela qu'il est préférable de parler des cancers au pluriel. (2)

II. Le cycle cellulaire

Toute cellule de notre corps est issue d'une cellule que l'on appelle cellule-mère. La vie d'une cellule peut être caractérisée par un cycle, qui va de sa naissance, à sa division en cellule-fille. (3)

Le cycle cellulaire peut-être divisé en 4 phases distinctes de longueurs différentes : les phases G1, S et G2 que l'on regroupe par le terme interphase qui signifie, le temps entre 2 divisions et la phase M qui correspond à la mitose.

La phase G1 (Gap1) est une phase dans laquelle l'ADN ne se réplique pas (cellule à $2n$ chromosomes). La cellule va grossir en taille et va produire des protéines qui seront utiles lors de la phase M. Cette phase est la plus longue et la plus variable selon le type cellulaire. (4)

La phase S correspond à la phase de synthèse. Cela va permettre la réplication de l'ADN, nous allons passer d'une cellule à $2n$ chromosomes à une cellule à $4n$ chromosomes. La réplication de l'ADN est possible grâce à une enzyme appelée ADN polymérase. (5)

La phase G2 (Gap2) est une préparation de la cellule à la phase de mitose. C'est une phase de contrôle de la bonne transcription du matériel génétique. Durant cette étape, la cellule déclenche les mécanismes de réparation de l'ADN.(6)

La phase M est la phase de mitose ou de division cellulaire. Elle entraîne la division du noyau cellulaire et la séparation des deux cellules filles, on appelle cela la cytotédiérèse. (7)

La mitose est divisée en 4 étapes :

- La prophase : chaque chromosome est constitué de deux chromatides sœurs soudés en leur centromère. Il y a l'apparition de centrosomes et de microtubules à chaque pôle de la cellule.
- La métaphase : les chromosomes sont attachés au fuseau et vont s'aligner à mi-chemin entre les deux pôles. On appelle cela la plaque équatoriale. Ils vont être soumis à des forces de traction.
- L'anaphase : les chromatides sœurs vont se séparer et migrer vers les pôles opposés.
- La télophase : les microtubules disparaissent et les chromosomes se décondensent. La cytotédiérèse a également lieu pour séparer les 2 cellules filles. (5,7)

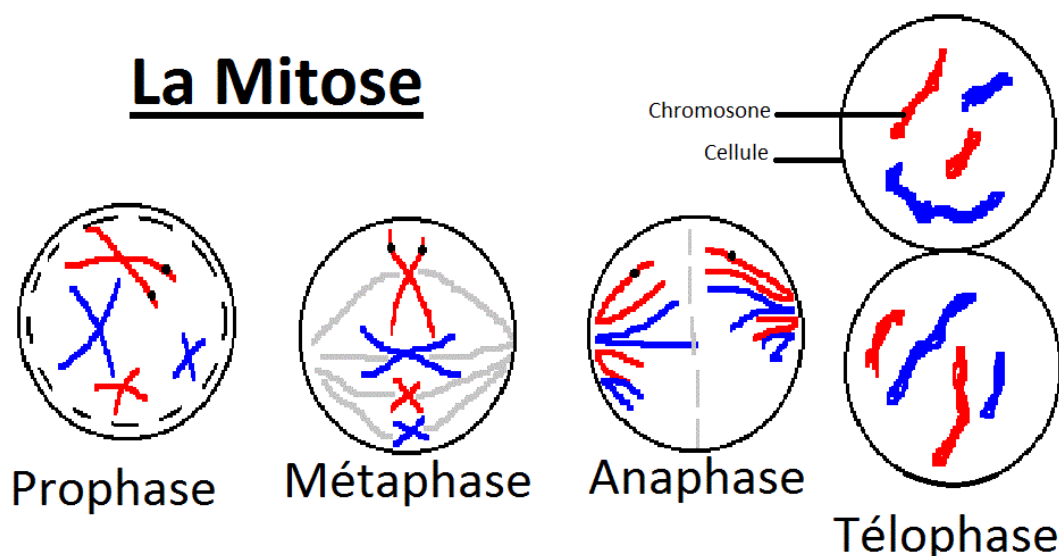


Figure 1 : les étapes de la mitose (8)

La phase G0 (Gap 0) est une phase de repos de la cellule. Elle est dans un état de quiescence. Elle peut, soit : retourner dans le cycle cellulaire, ou mourir.

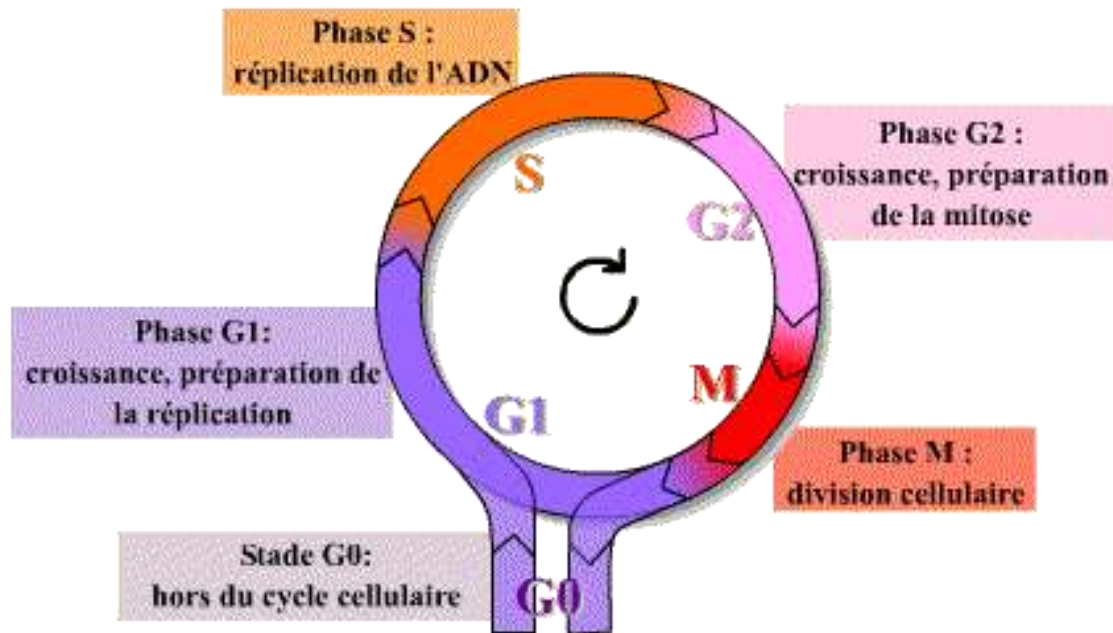


Figure 2 : les étapes du cycle cellulaire (9)

III. La carcinogénèse

A. Qu'est-ce que la carcinogénèse ?

La carcinogénèse correspond à l'acquisition par certaines cellules de propriétés qui vont les rendre immortelles, avec une capacité de prolifération illimitée.(10)

En effet, le nombre de mitoses de nos cellules est limité par un mécanisme naturel que l'on appelle sénescence. La sénescence, équivaut à un arrêt du cycle cellulaire associé à des modifications fonctionnelles et morphologiques de la cellule.

Une cellule sénescence aura les caractéristiques suivantes :

- Activité métabolique importante
- Pas de réponse vis-à-vis des facteurs de croissance
- Raccourcissement des télomères
- Accumulation des anomalies au niveau de l'ADN (11)

La carcinogénèse aboutit donc à la formation de cellules cancéreuses. Ces-dernières deviennent insensibles aux signaux antiprolifératifs.

La genèse des cancers se déroule en 3 phases distinctes : l'initiation, la promotion, la progression. Nous pouvons, ajouter à cela, le processus de métastase. Nous développerons ces différentes phases ci-après.

B. Initiation

L'initiation (figure 3) est la première étape du processus de carcinogenèse. Elle est définitive et rapide et aboutit à une lésion irréversible de l'ADN. Cette lésion est causée principalement par un adduit à l'ADN : c'est-à-dire, une molécule qui va se fixer par liaison covalente sur un site nucléophile de l'ADN après avoir été métabolisée au préalable. (12)

Ces agents initiateurs sont également appelés génotoxiques et vont entraîner une mutation au niveau de la molécule d'ADN. Des mécanismes de réparations de l'ADN sont mis en jeu afin de réparer une lésion causée par un adduit. Dans certains cas où la lésion n'est pas réparable, le processus d'apoptose cellulaire sera enclenché.

Pour qu'une cellule saine devienne une cellule initiée, il faut qu'après la mutation il y ait une division cellulaire incontrôlée. (12,13)

Une cellule initiée n'est pas encore une cellule tumorale. En effet, elle n'a pas encore acquis une autonomie de croissance. De plus, une cellule initiée n'est pas différente morphologiquement d'une cellule saine.

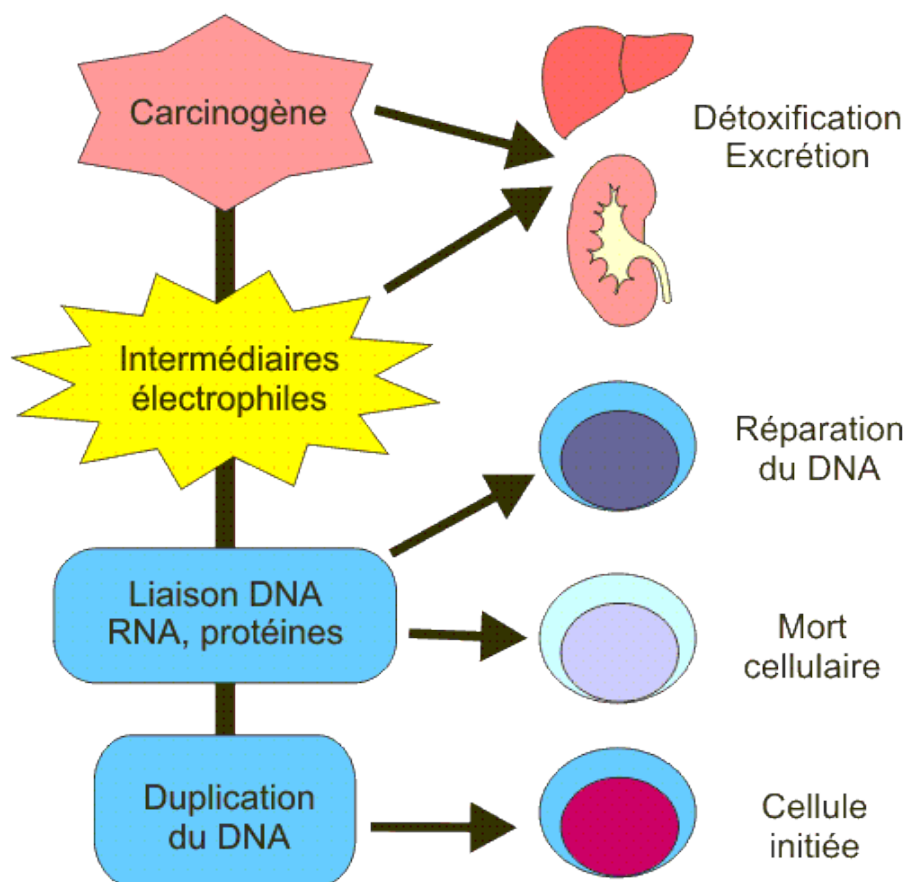


Figure 3 : initiation tumorale (14)

C. Promotion

La promotion est également appelée prolifération clonale. Il va y avoir une augmentation du taux de divisions cellulaires par la cellule initiée, ce qui va entraîner l'apparition d'autres mutations.

Les agents promoteurs ne sont pas des molécules mutagènes, ils ne vont pas interférer avec le génome de la cellule, mais avec les récepteurs membranaires en induisant des signaux d'induction des mitoses. Le pouvoir des promoteurs est défini comme la diminution du temps écoulé entre une cellule initiée et l'apparition d'une tumeur. (14,15)

Parmi les principaux agents promoteurs, nous pouvons citer :

- L'huile de croton
- La dioxine
- Le phénobarbital
- Les hormones stéroïdiennes

D. Progression

La cellule ayant subi des mutations répétées, va acquérir un comportement différent d'une cellule saine. Elle va devenir insensible aux signaux antiprolifératifs et va continuer à se dédoubler de manière rapide et quasi infinie, cela aura pour conséquence, la formation d'une lésion cancéreuse. Le temps nécessaire pour se diviser est appelé : temps de dédoublement. Il définit le temps nécessaire pour aboutir à 2x cellules filles à partir de x cellules mères. Ce temps est considérablement diminué pour une cellule cancéreuse.

Cette phase est la plus longue du processus de cancérogénèse. Les divisions cellulaires successives vont augmenter encore plus le risque de mutations. La cellule va acquérir durant cette phase des propriétés telles que : des capacités d'invasion, de métastases, de résistance vis-à-vis des antimitotiques. (15,16)

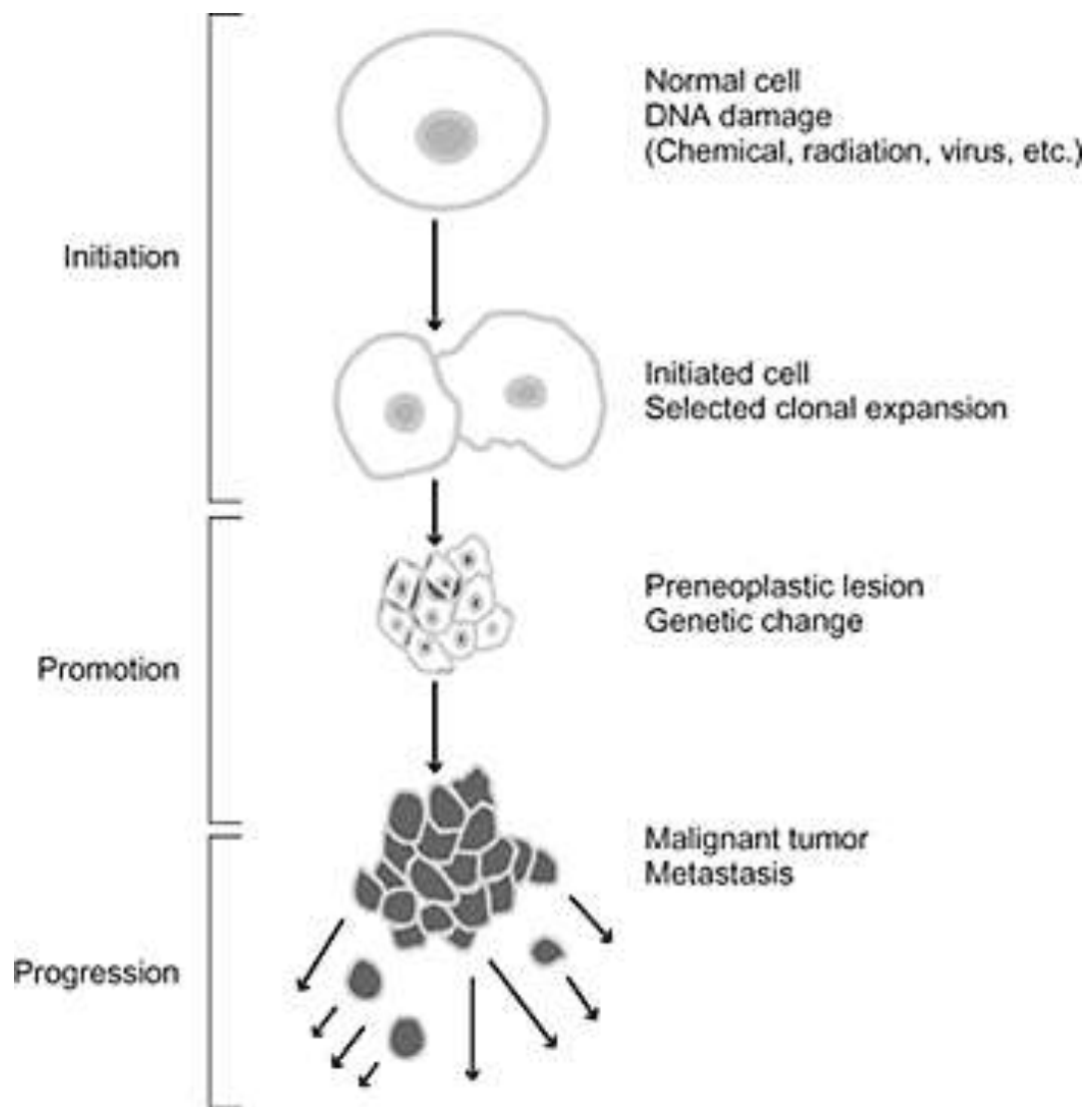


Figure 4 : bilan de la carcinogénèse (17)

E. Métastases

Le terme métastase provient du grec *mestastasis* et signifie : « je change de place ». Il est utilisé pour désigner les tumeurs secondaires et les différencier des tumeurs primitives. (17)

On définit les métastases comme étant un foyer cancéreux secondaire, distant de la tumeur primitive et autonome vis-à-vis de cette dernière.

Les cellules cancéreuses qui se détachent de la tumeur primitive doivent franchir certaines étapes avant de pouvoir produire des métastases. Chaque étape est un obstacle et seul un petit nombre de cellules cancéreuses parviendra à franchir ces différentes étapes.

La cellule cancéreuse doit tout d'abord se détacher de la tumeur primitive (délamination). Ensuite, elle doit entrer dans la circulation (intravasation), cela va lui permettre de pouvoir se déplacer dans tout le corps grâce aux vaisseaux. Puis elle doit sortir de la circulation (extravasation). Enfin elle va devoir coloniser un nouvel organe et s'y multiplier afin de donner naissance à une tumeur secondaire. (17,18)

Il y a différentes voies de dissémination possibles (17) :

- La voie sanguine : grâce aux vaisseaux sanguins de l'organe atteint.
- La voie lymphatique : grâce aux vaisseaux lymphatiques qui drainent les organes ainsi qu'aux ganglions lymphatiques. Les cellules cancéreuses peuvent regagner la circulation sanguine veineuse par le canal thoracique.
- Les conduits naturels : les cavités pleurales, péritonéales, ou encore l'espace méningé.

Toutefois pour pouvoir se détacher de la tumeur primitive et former un foyer cancéreux secondaire, la cellule tumorale doit acquérir certaines propriétés. Elle doit dans un premier temps perdre des protéines d'adhésions (les intégrines), ces protéines assurent la cohésion des cellules au sein d'un organe, cela va permettre à la cellule tumorale de se détacher de la tumeur.

Ensuite, elle doit résister à la turbulence et aux forces de cisaillement du flux sanguin. Enfin elle doit pouvoir échapper à la vigilance du système immunitaire. Ces 3 conditions sont indispensables dans le processus de métastase. (17)

F. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

Une cellule cancéreuse se différencie d'une cellule saine par des critères : comportementaux, biochimiques, morphologiques et chromosomiques (tableau 1).

Tableau 1 : caractéristiques de la cellule cancéreuse (19,20)

<p>Critères morphologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules de taille inégale : anisocytose • Gigantisme cellulaire • Augmentation du rapport nucléocytoplasmique • Noyau de taille inégale : anisocaryose • Noyau de forme irrégulière, hyperchromatique • Nucléoles nombreux et volumineux • Cytoplasme hyperbasophile (synthèse protéique accrue)
<p>Critères comportementaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Immortalité • Croissance indéfinie • Perte de la dépendance à l'ancrage (peut croître en l'absence de support) • Perte d'inhibition de contact • Agressivité (détruit les cellules normales) • Autosuffisance pour les signaux de croissance (synthétise ses propres facteurs de croissance) • Capacité de métastaser
<p>critères biochimiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mobilité accrue • Modifications membranaires : concernent les protéines, phospholipides et antigènes membranaires • Modifications fonctionnelles : correspond au maintien à la perte ou au gain par les cellules tumorales de fonctions caractérisant les cellules normales homologues
<p>critères chromosomiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies quantitatives : anomalies du nombre de chromosomes (aneuploïdie, polyploïdie) • Anomalies qualitatives : anomalie de la structure du chromosome (addition, délétion, translocation)

G. Gènes impliqués dans la carcinogénèse

Nous avons vu précédemment que les cancers sont des maladies génétiques. Ils apparaissent à la suite de modifications génétiques qui confèrent à la cellule des propriétés anormales comme l'immortalité par exemple.

Deux catégories de gènes sont impliquées dans le processus de carcinogénèse : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Nous pouvons y ajouter les gènes de réparation qui vont corriger les mutations et les erreurs qui apparaissent au niveau des gènes.

1. Les proto-oncogènes

Les proto-oncogènes sont susceptibles de devenir, à la suite de modifications qualitatives ou quantitatives, des gènes transformant (oncogènes). Cela signifie qu'ils vont conférer à la cellule un phénotype cancéreux. Ils vont coder pour la synthèse d'oncoprotéines, qui interviennent dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie. Ces gènes sont surexprimés chez une cellule cancéreuse. Il suffit qu'un seul allèle du proto-oncogène soit modifié pour que celui-ci devienne un oncogène, en effet, leur mutation est dominante. (21)

Les proto-oncogènes peuvent s'activer de différentes manières (21) :

- Par intégration virale : il y a au niveau du proto-oncogène, l'insertion de l'ADN viral qui va entraîner l'apparition d'un gène chimère qui codera pour une protéine hybride.
- Par mutation ponctuelle : une portion codante du proto-oncogène est mutée, cela entraîne une modification fonctionnelle de la protéine.
- Par délétion : cela correspond à une perte du matériel génétique du chromosome.
- Par réarrangement structural : des altérations structurales chromosomiques peuvent entraîner la formation d'un gène hybride générée par la fusion de deux gènes codants, cela entraînera la formation d'une protéine chimérique.
- Par amplification génique : cela correspond à une augmentation anormale du nombre de copies d'un gène dans une cellule.

Les oncogènes sont répartis en 6 classes différentes. Tout d'abord, il y a les facteurs de croissance (FGF), puis les récepteurs transmembranaires des facteurs de croissance (erb B), les protéines transmembranaires liant le GTP (ras), les protéines kinases membranaires, les protéines kinases cytosoliques (protéine BCR-ABL), et enfin les protéines à activité nucléaire (fos).

2. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Nous avons vu précédemment qu'il y avait des gènes dont la surexpression pouvait entraîner la formation de tumeurs.

D'autres gènes que l'on appelle : gènes suppresseurs de tumeurs ou encore anti-oncogènes, vont quant à eux contrôler le cycle cellulaire de manière négative comme par exemple les gènes p21 ou rb, maintenir la stabilité du génome comme le gène p53 ou encore entraîner la mort cellulaire programmée (apoptose) comme le gène p53. (21)

Lorsque que ces gènes sont sous-exprimés ou inactivés à la suite de mutations, de délétions, il y aura une augmentation du risque de développer un cancer.

A l'inverse des oncogènes dont les mutations sont dominantes, les mutations chez les anti-oncogènes sont récessives, cela signifie que les deux allèles du même gène doivent être mutés pour subir une perte d'activité. (21,22)

Prenons pour exemple le gène p53. Il se situe sur le chromosome 17 et code pour une protéine p53. Cette dernière est une phosphoprotéine de 53 kDa. Cette protéine a deux grands rôles : l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et S, et l'apoptose. Des expériences ont montré que de simples lésions sur un brin de l'ADN, suffisaient à augmenter la concentration de la protéine p53.

La cellule s'arrête avant la phase S, ce qui permet la réparation d'éventuels dommages survenus au niveau de la molécule d'ADN. (23)

Dans de nombreux cancers, on observe des anomalies au niveau de ce gène p53. Il codera donc pour une protéine p53 anormale qui n'assurera pas correctement son rôle. La cellule cancéreuse deviendra donc immortelle et pourra se diviser à l'infini. (23)

3. Les gènes de réparation de l'ADN

Lorsque l'ADN se réplique, il peut subir de nombreux dommages (24) :

- Addition ou délétion de bases : cela correspond à des ajouts ou retraits de nucléotides.
- Substitution de bases : une base azotée est remplacée par une autre base.
- Mauvaise incorporation de bases.
- Des désaminations : cela correspond à des pertes de groupements amines sur les bases azotées.
- Des erreurs de méthylation : les méthylations participent à l'expression des gènes.

L'ADN peut également subir des dommages à causes d'agents exogènes appelés mutagènes :

- Des agents physiques tels que les UV, les rayonnements ionisants (rayon X, rayon gamma).
- Des agents chimiques tels que les radicaux libres, les agents alkylants, l'aflatoxine.

Cela montre que la molécule d'ADN est soumise à de nombreuses lésions quotidiennement. En effet, on estime qu'elle subit une dizaine de millions de lésions par jour et par cellule. C'est pour cette raison que de nombreux gènes codent pour des protéines qui interviennent dans la réparation de la molécule d'ADN. (25)

Nous pouvons citer quelques mécanismes de réparation. Tout d'abord, la photo-réactivation, activée par la lumière, elle induit des cassures au niveau des liaisons C4 et C6 de l'ADN. La réparation par excision de bases, cela entraîne le retrait des bases modifiées sans distorsion de la double hélice. Enfin la réparation par excision de nucléotides, qui implique le retrait de lésions plus volumineuses ainsi qu'une distorsion de la molécule d'ADN. (26)

IV. Epidémiologie descriptive et analytique

En France, la surveillance épidémiologique relative aux cancers est coordonnée par l'InVS (institut de veille sanitaire) par la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998. Ce réseau animé par l'InVS comprend différentes structures : les registres du cancer du réseau FRANCIM, le service de biostatistique des hôpitaux civils de Lyon (HCL), l'institut national du cancer (INCa) et enfin le centre épidémiologique sur les causes médicales de décès (CépiDc). (27)

Pour se faire, cette surveillance épidémiologique s'appuie sur 3 critères :

- La prévalence : elle désigne l'état de santé d'une population à un moment donné. La prévalence d'une maladie correspond au nombre de personnes atteintes ou ayant été atteintes par cette maladie à un moment donné. (28)
- L'incidence : elle désigne le nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période de temps donnée. (29)
- La mortalité : elle désigne le nombre de décès survenus au cours d'une période donnée en relation avec une maladie déterminée. (30)

A. Prévalence

D'après l'institut de veille sanitaire, en 2008 en France métropolitaine, le nombre estimé de personnes de plus de 15 ans touchées par un cancer était de près de 3 millions : 1 570 000 pour les hommes et 1 412 000 pour les femmes. (31)

B. Incidence

D'après l'institut national du cancer, en 2015, en France métropolitaine, il y a eu 385 000 nouveaux cas estimés de cancers dont 211 000 nouveaux cas pour les hommes et 174 000 nouveaux cas pour les femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme. (32)

Les principales localisations chez l'homme sont : la prostate, les poumons et le colon-rectum.

Les principales localisations chez la femme sont : les seins, le colon-rectum et les poumons.

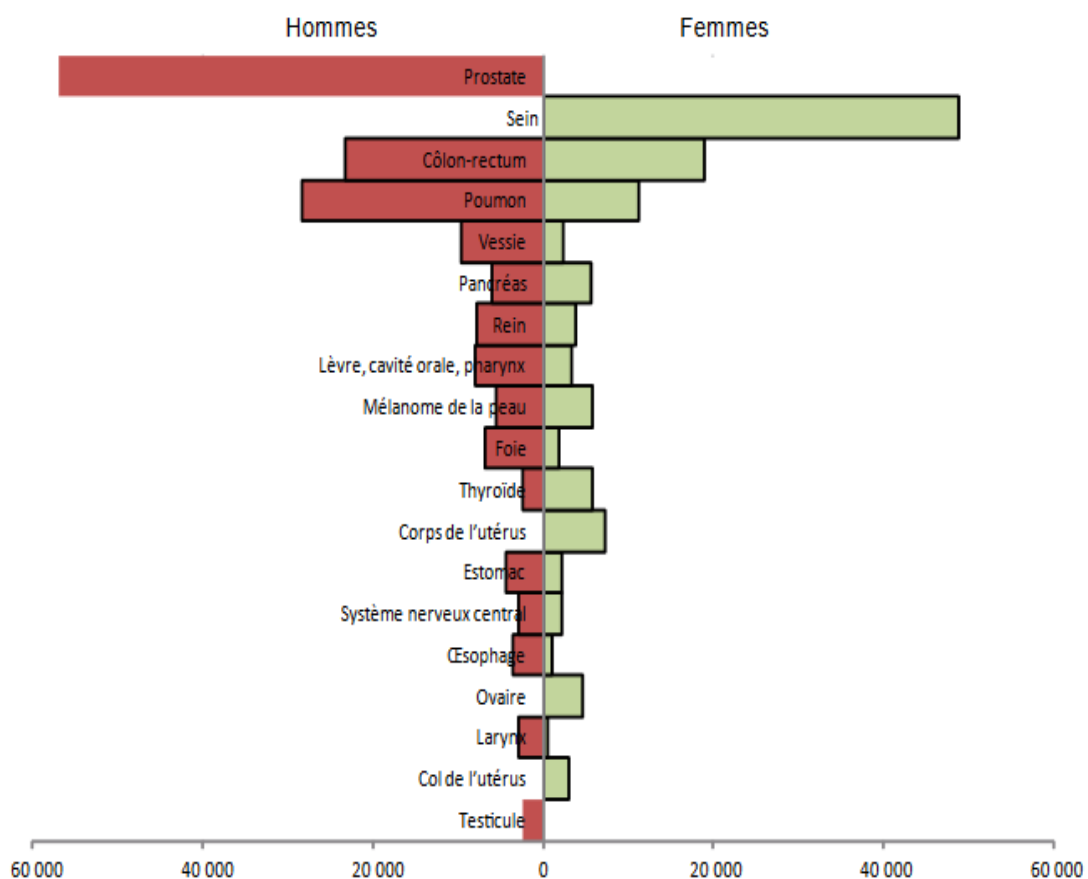


Figure 5 : incidence estimée des cancers en France en 2012 selon la localisation et le sexe (33)

Chez les hommes en 2012, l'incidence estimée des cancers de la prostate est loin devant avec 56 840 nouveaux cas, suivie de celle des cancers du poumon avec 28 200 nouveaux cas et par celle des cancers colorectaux avec 23 200 nouveaux cas.

Chez la femme, les cancers du sein arrivent loin devant avec 48 800 nouveaux cas estimés, suivis par les cancers colorectaux avec 18 920 nouveaux cas et les cancers du poumon avec 11 300 nouveaux cas. (33)

Chez les enfants et les adolescents, les cancers touchent en moyenne 2 500 nouvelles personnes par an, avec 1 700 nouveaux cas chez les moins de 15 ans, et, 800 nouveaux cas chez les 15-19 ans.

Les principales localisations sont : les leucémies pour 28,3% des cas, puis les cancers du système nerveux central pour 24,9% des cas et les lymphomes pour 11,2% des cas. (32)

Il est à noter que le nombre de nouveaux cas de cancers estimé en 2012 a doublé depuis 1980, avec une hausse de 107,6% pour les hommes et 111,4% pour les femmes. Ceci est dû à l'accroissement et au vieillissement de la population, à l'amélioration des dépistages et des diagnostics et à l'exposition accrue aux facteurs de risques. (27)

C. Mortalité

En 2015, en France, il y a eu 149 500 décès par cancers : 84 100 chez l'homme et 65 400 chez la femme. L'âge médian de décès est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme. (32)

En ce qui concerne les enfants et les adolescents, il y a eu en 2010, 287 décès chez les enfants de moins de 15 ans, et 117 décès chez les adolescents de 15 à 19 ans. (32)

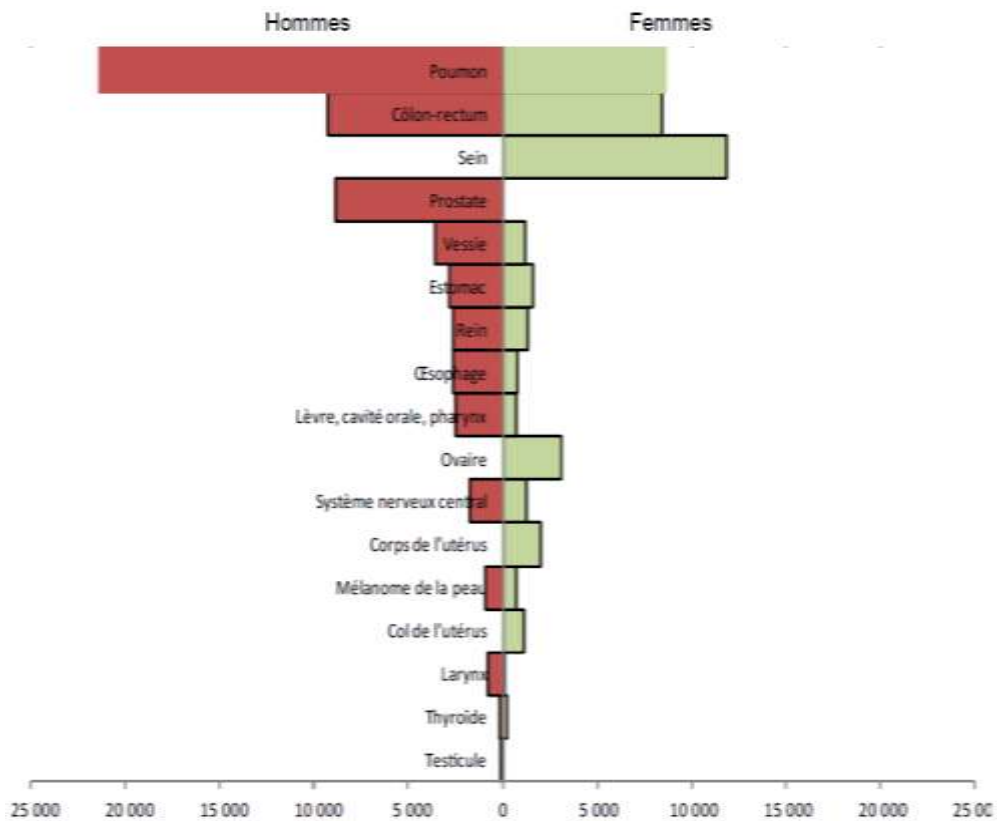


Figure 6 : mortalité par cancer en France en 2012 selon le sexe et la localisation (33)

Chez l'homme, le cancer le plus meurtrier en 2012 était celui du poumon avec 21 300 décès, suivi du cancer colorectal avec 9 300 décès puis du cancer de la prostate avec 8 900 décès.

Chez la femme, le cancer le plus meurtrier en 2012 était celui du sein avec 11 900 décès, suivi du cancer du poumon avec 8 600 décès puis du cancer colorectal avec 8 400 décès. (33)

D. Facteurs de risque

De nombreux facteurs ont montré un lien avec la survenue de cancers. Ils sont classés en deux grandes catégories : les facteurs de risque : environnementaux et comportementaux.

1. Facteurs de risque comportementaux

a) Le tabac

Le tabac en se consumant dégage un grand nombre de substances toxiques, dont les goudrons qui sont identifiés comme cancérogènes. Le tabac est notamment responsable des cancers broncho-pulmonaires et laryngo-trachéaux. De manière indirecte, il va également augmenter les risques de développer des cancers digestifs et urinaires. On considère qu'environ 30% des cancers sont imputés de manière directe ou indirecte au tabac.

Le tabagisme passif est un facteur de risque important, en effet le fumeur passif augmente ses chances de 30% de développer un cancer par rapport à un non-fumeur.

Il est à noter que la durée d'exposition au tabac est plus déterminante que le nombre de cigarettes fumées par jour ce qui signifie que plus on commence à fumer tôt, plus les chances d'être atteint par un cancer sont élevées.

A l'inverse, l'arrêt du tabagisme, et cela à n'importe quel âge, diminue de manière régulière dans le temps le risque de développer un cancer du poumon. (34)

b) L'alcool

La consommation d'alcool est corrélée à l'augmentation de certains cancers comme : le cancer du pharynx, de l'œsophage, du larynx, du foie, du colon et du pancréas.

Par exemple, pour le cancer de l'œsophage, les grands buveurs encourent un risque 10 fois plus grand de développer la maladie que les abstinents.

La consommation quotidienne d'alcool ne doit pas dépasser 3 verres standards par jour pour les hommes et 2 verres standards par jour pour les femmes. Un verre standard contient entre 8 et 12 grammes d'alcool pur. (35)

c) L'alimentation

Même s'il existe certaines zones d'ombre quant au rôle de l'alimentation dans la survenue des cancers, il a été établi par de nombreuses études que cette dernière influençait l'apparition de cancers. (36)

- Les viandes rouges

La viande rouge comprend : le bœuf, le veau, l'agneau, le cheval et le mouton. Il a été établi qu'une trop grande consommation de viande rouge augmentait le risque de développer un cancer du côlon. C'est pour cela qu'il est conseillé de limiter sa consommation de viande rouge à 500g par semaine et d'alterner ses apports protéiques avec la consommation d'œufs, de viandes blanches et de poissons. (36,37)

- Les charcuteries

La charcuterie correspond aux viandes conservées par fumaison, séchage et salage.

Cette dernière contient des nitrites qui jouent un rôle dans la conservation. Une fois absorbés, les nitrites sont couplés à des amines pour former des nitrosamines. Ces substances sont classées cancérigènes 2A par la CIRC. (36)

- Le sel

D'après les recommandations, la consommation de sel doit être inférieure à 6g par jour. En France, en moyenne, on consomme 8,5g de sel par jour. Ce sel provient : du sel de table que l'on ajoute dans l'alimentation, des aliments naturellement salés et des plats industriels. (36)

Une consommation trop importante de sel peut altérer la muqueuse gastrique et la rendre plus sensible à l'action d'autres composés toxiques, ce qui peut augmenter le risque de cancer de l'estomac. (37)

- Les compléments alimentaires à base de Bêta-carotène

Les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal ».

Le bêta-carotène est naturellement contenu dans de nombreux fruits et légumes. Chez les fumeurs, il est dangereux de se supplémenter en bêta-carotène, car il augmente à forte dose l'effet cancérigène du tabac, et donc augmente le risque de cancers du poumon. (37)

d) Le surpoids et l'obésité

La surcharge pondérale comprend le surpoids et l'obésité. Elle se calcule grâce à l'IMC ou indice de masse corporelle qui correspond :

$$\text{Au poids (kg) / la taille x la taille (m)}$$

Il doit être compris entre 19 et 25, au-dessus de 25, on parle de surpoids et au-dessus de 30, on parle d'obésité. (38)

Le surpoids peut être dû : à une mauvaise alimentation, à un manque d'exercices physiques, à un problème génétique. On estime que 32% de la population française est concernée par le surpoids. (38)

D'après certaines études, le surpoids entraînerait l'augmentation du taux d'hormones, de facteurs de croissance, de cytokines, ce qui augmenterait le risque de développer un cancer. (39)

Le surpoids augmente le risque de cancers tels que (39) :

- Le cancer de l'œsophage
- Le cancer du sein (après la ménopause)
- Le cancer du colon
- Le cancer du foie
- Le cancer du rein
- Le cancer de la vésicule biliaire

e) L'exposition aux UV

Une exposition trop importante aux rayons du soleil est nocive. Cela accélère le vieillissement de la peau, abîme les muqueuses oculaires et augmente le risque de développer un cancer de la peau. En France, en 2010, 8 000 cas de mélanomes ont été répertoriés, dont 70% avaient pour cause le soleil. (40)

Les cabines de bronzage qui délivrent des UV artificiels sont également dangereuses. En effet, les UV naturels et artificiels se cumulent et c'est la dose totale d'UV reçue qui reflète le risque de développer un cancer de la peau. (40)

Les UVA et les UVB sont génotoxiques sans effet de seuil, ils vont produire des altérations des molécules d'ADN avant l'apparition du coup de soleil. De plus, les dommages de l'ADN peuvent persister quelques jours après l'exposition aux UV, ce qui veut dire qu'une autre exposition aux UV peut entraîner d'autres dommages qui risqueraient de saturer les mécanismes de réparation de l'ADN. (40)

2. Facteurs de risque environnementaux

Les facteurs environnementaux comprennent : les agents physiques (rayonnements, ondes), les agents chimiques (métaux lourds, pesticides) et les agents biologiques (virus, toxines). (41)

a) Les agents physiques

Le radon

Le radon est un gaz naturel, incolore et inodore qui provient de la désintégration de l'uranium contenu dans les roches granitiques et volcaniques. A l'extérieur, ce gaz se disperse rapidement, en revanche dans des espaces confinés comme les lieux d'habitation, il s'accumule et peut entraîner des effets toxiques sur la santé. Il est considéré comme le 2^{ème} facteur de risque du cancer du poumon. (42)

Les rayons X

L'exposition aux rayons X est corrélée à l'augmentation de certains types de cancers comme : le cancer de la thyroïde, les leucémies et les cancers cérébraux. Les examens radiologiques répétés augmentent donc le risque de développer un cancer. (41)

L'amiante

L'amiante est une fibre minérale naturelle présente dans certains sols. Elle a longtemps été utilisée comme isolant thermique à cause de son faible coût. En 1999, l'Union Européenne a interdit l'usage de l'amiante. Cette dernière, est un cancérogène reconnu pour l'homme et est classée dans le groupe 1 des agents cancérogènes par le CIRC. Elle est responsable de cancers de la plèvre que l'on appelle également mésothéliome, de cancers du poumon, du larynx et des ovaires. (43)

b) Les agents chimiques

Les pesticides

Pesticide est un terme générique qui désigne les produits à usage agricole. Il comprend les herbicides, les insecticides, les fongicides et les biocides.

Le terme résidu quant à lui désigne les molécules de dégradation des pesticides.

L'exposition aux pesticides peut être une exposition professionnelle (agriculteurs notamment), ou peut concerner l'ensemble de la population (alimentation, eau contaminée, milieu contaminé). (44)

En juin 2013, l'Inserm a publié une expertise collective montrant une « forte présomption » associant l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de lymphome non hodgkinien, de myélome et de cancer de la prostate. (44)

L'arsenic

L'arsenic est un élément chimique inodore qui est présent naturellement dans les sols. Dans l'industrie, il peut servir à la fabrication de pesticides. On le retrouve principalement sous forme inorganique combiné au chlore dans l'eau et dans les fruits de mer. (45)

La forme inorganique de l'arsenic est beaucoup plus toxique car elle est plus facilement métabolisée en composés toxiques, et elle peut être stockée dans les tissus graisseux de l'organisme. (45)

L'arsenic est classé par la CIRC comme cancérogène avéré pour l'homme (groupe 1). Il entraîne la formation de dérivés réactifs de l'oxygène qui entraînent des mutations de l'ADN. (45)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les HAP proviennent de la combustion incomplète de matières organiques. Le plus connu est le benzo(a)pyrène qui est considéré comme un cancérigène avéré pour l'homme par la CIRC. (46)

Les voies principales d'exposition aux HAP sont (46) :

- L'alimentation : les HAP sont principalement retrouvés dans : les céréales, les fruits de mer, le café, les graisses végétales. Ils sont également produits en grande quantité lors de certains modes de cuisson comme par exemple : le rôtissage, le fumage, le barbecue.
- L'air : la grande majorité des HAP que l'on respire provient de la fumée de cigarette.

c) Les agents biologiques

Les aflatoxines

Les aflatoxines sont des mycotoxines produites par le genre *Aspergillus*. De nombreux produits alimentaires peuvent être contaminés par des *Aspergillus* et donc contenir des aflatoxines. C'est notamment les cas des céréales, des graines oléagineuses, des épices et des fruits à coques. (47)

Elles entraînent l'apparition au niveau hépatique de composés époxydes qui vont se fixer sur les macromolécules et entraîner une mort cellulaire lors de fortes expositions en aiguë et des mutations entraînant la transformation cancéreuse, cela correspond aux effets sur un plus long terme. (47)

Les aflatoxines sont des cancérigènes avérés classés dans le groupe 1 par la CIRC. Elles entraînent l'apparition d'hépatocarcinomes. (47)

Les agents infectieux

Certaines infections virales, bactériennes ou parasitaires augmentent le risque de développer des cancers.

Au niveau mondial, on estime que 16% des cancers chez l'homme serait attribuable à une infection. (48)

Tableau 2 : agents biologiques et leurs cancers associés (48)

Type d'agent	Nom	Cancers associés
Virus	Eptsein-Barr (EBV)	Carcinome du nasopharynx Lymphome hodgkinien
Virus	Hépatite B (VHB)	Carcinome hépatocellulaire
Virus	Hépatite C (VHC)	Carcinome hépatocellulaire
Virus	Immunodéficience humaine (VIH)	Sarcome de kaposi Lymphomes
Virus	Papillomavirus 16 (HPV16)	Cancer du col de l'utérus Cancer de la vulve Cancer de l'anus
Bactérie	<i>Helicobacter pylori</i>	Cancer de l'estomac
Parasite	<i>Schistosoma haematobium</i>	Cancer de la vessie

V. Classification TNM

La classification TNM permet de spécifier l'étendue des tumeurs cancéreuses solides. Elle va permettre aux médecins d'avoir un langage commun et uniformisé pour décrire les tumeurs. (49)

Ce système de classification s'appuie sur 3 éléments (49) :

- T : tumeur : taille de la tumeur primitive et degré de l'envahissement local.
- N : ganglions lymphatiques : propagation du cancer par voie lymphatique, taille et nombre de ganglions atteints.
- M : métastases : présence ou non de métastases.

Le critère T (49,50)

- Tx : la tumeur primitive ne peut être étudiée.
- T0 : pas de tumeur primitive.
- Tis : cancer in situ.
- T1 : atteinte limitée.
- T2 : taille > 2cm, atteinte plus importante.
- T3 : atteinte des tissus conjonctifs voisins.
- T4 : atteintes des organes voisins.

Le critère N (49,50)

- Nx : impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques.
- N0 : pas d'envahissement des ganglions lymphatiques.
- N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional.
- N2 : atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional.

Le critère M (49,50)

- Mx : impossible d'évaluer les métastases.
- M0 : pas de métastase à distance.
- M1 : présence de métastases à distance.

VI. Les traitements

A. La chirurgie

Pendant longtemps, la chirurgie était le seul traitement possible des cancers. Avec les progrès de la médecine, d'autres traitements se sont ajoutés afin de lutter contre cette maladie. Toutefois, la chirurgie reste un des traitements majeurs. (51)

Il existe plusieurs types de chirurgie, qui auront des buts différents.

1. La chirurgie diagnostique

Elle va permettre de diagnostiquer et de stadifier un cancer. Par exemple, il sera possible de prélever un échantillon de tissus et de vérifier la présence ou l'absence de cellules cancéreuses : on appelle cela la biopsie.

Il sera également possible de faire une exérèse complète de la tumeur afin de l'analyser et d'établir un protocole de soin. (51)

2. La chirurgie radicale

Dans certaines chirurgies, il est impossible pour le chirurgien de s'assurer que les limites de l'excision soient saines. Il va donc enlever la tumeur, une partie de l'organe porteur de la tumeur, le tissu conjonctif adjacent, et certains ganglions lymphatiques qui pourraient permettre une invasion à distance de la tumeur primitive. (52)

3. La chirurgie de réduction tumorale

Dans certains cancers, la chirurgie permettra uniquement de réduire le volume de la tumeur, avant d'utiliser d'autres traitements. (52)

4. La chirurgie palliative

Cette chirurgie ne va pas permettre de guérison, mais elle va réduire les symptômes : comme par exemple des douleurs lors d'une compression tumorale, et va améliorer la qualité de vie du patient. (51)

5. La chirurgie reconstructive

Cette dernière est utilisée pour réparer un tissu endommagé provoqué par le cancer ou par le traitement. Cette intervention comprend, la greffe de lambeau de peau ou de tissus, la pose de prothèses ou d'implants. (52)

B. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en un recours à des substances médicamenteuses afin de ralentir la division ou de détruire les cellules cancéreuses.

1. Principe de la chimiothérapie

La chimiothérapie a recours à des médicaments cytotoxiques pour endommager les cellules cancéreuses et les empêcher de se diviser. Elle est très efficace sur les cellules à division rapide. (53)

On associe les médicaments cytotoxiques pour (53) :

- Détruire le plus de cellules cancéreuses, y compris les cellules cancéreuses à distance de la tumeur primitive.
- Réduire le risque de mutations des cellules qui les rendraient chimio-résistantes.

2. Indication de la chimiothérapie

Il y a plusieurs indications possibles à la chimiothérapie (54) :

- La chimiothérapie curative : elle a pour but la guérison du patient.
- La chimiothérapie adjuvante : elle est prescrite après l'acte majeur (radiothérapie ou chirurgie).
- La chimiothérapie néo-adjuvante : elle permet de réduire la taille de la tumeur avant une opération chirurgicale.
- La chimiothérapie palliative : elle permet d'augmenter le confort et la qualité de vie du patient, sans en prolonger sa durée.

3. Les médicaments utilisés

Tableau 3 : les principaux médicaments cytotoxiques (55)

Classes	Mécanismes d'action	Molécules
Agents alkylants	<ul style="list-style-type: none"> - Forment des liaisons covalentes avec l'ADN - Inhibent de la division cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide - Ifosfamide - Melphalan - Carmustine - Fotémustine - Procarbazine - Dacarbazine - Cisplatine - Carboplatine - Oxaliplatine
Agents intercalants	<ul style="list-style-type: none"> - S'intercalent entre 2 brins d'ADN et empêchent la progression de l'ADN polymérase 	<ul style="list-style-type: none"> - Daunorubicine - Doxorubicine - Epirubicine - Idarubicine
Inhibiteurs topoisomérases	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibent l'ADN polymérase et stabilisent les coupures transitoires 	<ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan - Topotecan - Etoposide - Teniposide
Agent scindant	<ul style="list-style-type: none"> - Casse la molécule d'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> - Bléomycine
Antimétabolites	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibent la synthèse de l'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine - 6-mercaptopurine - Fludarabine - 5-fluorouracile - Capécitabine - Cytarabine - Gemcitabine
Anti-folates	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibent la dihydrofolate réductase - Inhibent la synthèse de thymidine et de bases puriques 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate - Pémétréxed
Poison du fuseau	<ul style="list-style-type: none"> - Se fixent sur le fuseau de division - Inhibent la division cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Vinblastine - Vincristine - Vinorelbine - Paclitaxel - Docétaxel

4. Les effets secondaires de la chimiothérapie

L'administration de médicaments cytotoxiques s'accompagne dans la plupart des cas d'effets indésirables. Ces derniers sont variables en fonction du médicament utilisé, de la posologie et de l'état de santé global de la personne.

La chimiothérapie est particulièrement nocive pour les cellules à division rapide : les cellules du tube digestif, les cellules hématopoïétiques, les cellules des muqueuses et de la peau. (53)

Tableau 4 : les principaux effets secondaires des chimiothérapies (56,57)

Type de toxicité	Manifestations	Molécules
Toxicité digestive	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées, vomissements - Diarrhées - Constipation - Perte d'appétit 	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide - Sels de platine - Méthotrexate - Anthracycline
Toxicité hématologique	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Leucopénie - Thrombopénie - Neutropénie et risque d'infections 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les cytotoxiques
Toxicité cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble du rythme - Modification de l'électrocardiogramme 	<ul style="list-style-type: none"> - Anthracyclines - 5-fluorouracile
Toxicité rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatine - Méthotrexate
Toxicité des muqueuses et des phanères	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome mains-pieds - Mucites et stomatites - Alopécie - Rougeurs - Desquamations 	<ul style="list-style-type: none"> - Anthracyclines - Poison du fuseau - Antimétabolites
Toxicité neurologique	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie sensitive - Paresthésie - Névrite 	<ul style="list-style-type: none"> - Poison du fuseau - Sels de platine
Toxicité des fonctions gonadiques	<ul style="list-style-type: none"> - Oligo-azoospermie - Aménorrhée 	<ul style="list-style-type: none"> - alkylants
Toxicité vésicale	<ul style="list-style-type: none"> - Cystite hémorragique 	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide - Ifosfamide
Toxicité hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatique - Ictère 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate

C. La radiothérapie

La radiothérapie consiste en l'utilisation des radiations afin de détruire les cellules cancéreuses.

1. Principe de la radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayons (X ou gamma) ou des particules énergétiques (protons, électrons ou neutrons) afin d'abimer et de détruire les cellules cancéreuses. Il faudra que les dommages se concentrent sur les cellules cancéreuses et préservent le plus possible les cellules saines des tissus environnants. La dose totale est donc divisée en plusieurs petites doses que l'on appelle fractions, et ces fractions sont administrées quotidiennement. (58)

La radiothérapie endommage l'ADN des cellules cancéreuses. L'exposition quotidienne des cellules cancéreuses va entraîner de nombreux dommages au niveau des acides nucléiques, cela va saturer les mécanismes de réparation et donc entraîner la mort cellulaire. (58)

Il est à noter que la radiosensibilité varie en fonction de la lignée cellulaire considérée. La radiosensibilité est fonction de (59) :

- La position dans le cycle cellulaire : cycle G2 et M plus radiosensibles.
- Le degré d'oxygénation : plus une cellule est oxygénée, plus elle sera radiosensible.
- L'efficacité des systèmes de réparation.

2. Buts de la radiothérapie

Il existe plusieurs indications possibles à la radiothérapie (60) :

- La radiothérapie curative : elle a pour but de détruire toutes les cellules cancéreuses dans la zone irradiée en vue d'une guérison. C'est une arme majeure dans le traitement des cancers.
- La radiothérapie palliative : elle permet de ralentir l'évolution des cancers trop avancés, dont on sait que le patient ne pourra pas en guérir.
- La radiothérapie symptomatique : elle a pour but de soulager un symptôme entraîné par la tumeur, comme par exemple une compression médullaire, ou une douleur osseuse entraînée par une métastase.

D. Les thérapies ciblées

A l'inverse des chimiothérapies anticancéreuses qui s'attaquent à toutes les cellules en division, les thérapies ciblées quant à elles, ont une spécificité d'action et donc vont agir spécifiquement au niveau des cellules cancéreuses. Elles vont s'attaquer aux mécanismes responsables de la cancérisation d'une cellule saine. De part ce ciblage, elles vont présenter un nombre d'effets secondaires beaucoup plus restreint que les chimiothérapies classiques. On distingue dans ces thérapies, les anticorps monoclonaux dont le suffixe est « mab » et les inhibiteurs des tyrosines kinases dont le suffixe est « inib ». (61)

E. L'hormonothérapie

Le développement de certaines cellules cancéreuses peut être stimulé par des hormones qui en se fixant sur des récepteurs membranaires vont les activer. Cette activation va entraîner la transduction de signaux à l'intérieur de la cellule, dont celui de division cellulaire. (62)

L'hormonothérapie consiste donc à bloquer la production d'hormones naturelles afin d'empêcher le développement de cellules cancéreuses.

Un cancer stimulé par les hormones se dit hormonosensible. Cette thérapeutique intervient principalement dans certains cancers du sein ou de la prostate. (62)

Partie 2 : Le stress oxydant

I. Qu'est-ce que les stress oxydant ?

Notre organisme produit à tout moment des espèces réactives de l'oxygène appelées ERO. Ce sont des molécules d'intérêt qui entrent dans de nombreux processus physiologiques, comme, l'immunité, l'inflammation ou encore la transduction du signal intracellulaire. Toutefois, dans certaines conditions physiopathologiques (activité sportive, inflammation chronique) ou environnementales (exposition aux UV, à la fumée de cigarette), il se produit alors une production accrue de ERO qui sature les mécanismes antioxydants de l'organisme. (63)

Le stress oxydant est donc défini par un déséquilibre de la balance pro-oxydants et antioxydants.

II. Les espèces réactives de l'oxygène

L'oxygène, noté O, est un élément chimique indispensable à notre vie. Il intervient dans de nombreuses réactions métaboliques et notamment dans la respiration cellulaire qui va permettre la production d'énergie sous forme d'ATP.

A. Définitions

Une ERO est définie par : un radical oxygéné O_2^{\bullet} , OH^{\bullet} ou une molécule H_2O_2 pouvant entraîner la production de radicaux libres. (64)

Un radical libre est un atome ou une molécule sous forme ionique ou moléculaire qui possède un électron non apparié sur sa couche électronique externe. Ces espèces chimiques possèdent une très grande réactivité vis-à-vis des molécules qui les entourent et ont une durée de vie extrêmement courte.

Le cas le plus classique de formation de radicaux libres est une rupture homolytique d'une liaison covalente, cela aboutit à la formation de deux radicaux libres tels que : $R-R' \rightarrow R^{\bullet}+R'^{\bullet}$ (65)

L'électron non apparié sur la couche externe est symbolisé dans les écritures chimiques par un point.

B. Les principales ERO

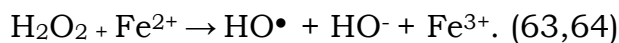
L'oxygène moléculaire (O_2) est à la base de la formation des différents ROS. En effet, les deux atomes d'oxygène possèdent sur leur orbital externe un électron non apparié. Il est donc capable d'être réduit en anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ ou en eau oxygénée H_2O_2 .

Au sein de l'organisme, l' $O_2^{\bullet-}$ peut subir une réaction de dismutation catalysée par la superoxyde dismutase qui aboutira à la formation de dioxygène et d'eau oxygénée. (64)

L'eau oxygénée n'est pas vraiment un radical libre d'un point de vue chimique cependant, elle se comporte en tant que tel puisqu'elle possède une réactivité importante ainsi qu'un pouvoir oxydant non négligeable.

Cette dernière est capable d'engendrer, via la réaction de Fenton l'espèce réactive de l'oxygène la plus dangereuse, le radical hydroxyle HO^{\bullet} . (63)

La réaction de Fenton a lieu lorsque le peroxyde d'hydrogène se trouve en présence de fer ferreux Fe^{2+} . Cela va entraîner la formation de radical hydroxyle, de fer ferrique et d'ion d'hydroxyde tel que :



Cette réaction est brève car le fer ferreux devient rapidement le facteur limitant. Cependant lorsque l'anion superoxyde est abondant, il va régénérer le fer ferrique en fer ferreux selon la réaction d'Haber-Weiss :

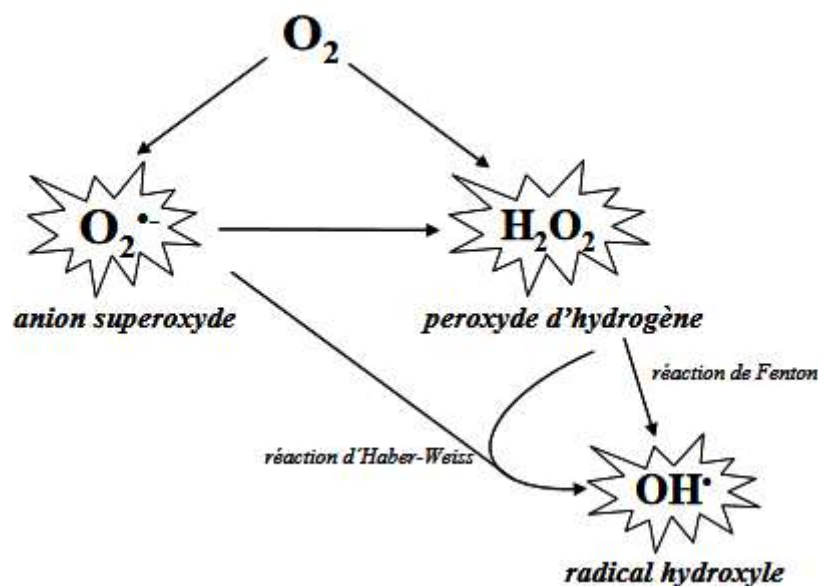
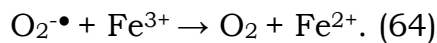


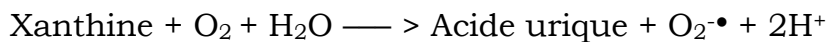
Figure 7 : Schéma des principales ERO (64)

C. L'origine des espèces réactives de l'oxygène

Dans notre organisme, de nombreuses sources métaboliques peuvent entraîner la production de ROS : la xanthine oxydase, la monoamine oxydase, la NADPH oxydase, les peroxysomes, les mitochondries.

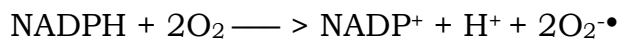
1. La xanthine oxydase

La xanthine oxydase est une enzyme catalytique (oxoréductase) qui accélère la transformation d'hypoxanthine en xanthine et de xanthine en acide urique. Pour se faire, cette réaction a lieu en présence d'oxygène moléculaire, dans certains cas, ce dernier se comporte comme un accepteur d'électron et cela aboutit à la formation d'ion superoxyde. La réaction est la suivante : (64,66)



2. La NADPH oxydase

Cette enzyme est présente dans les cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires). Elle a un rôle clé dans l'immunité innée par la production de radicaux libres oxygénés qui vont assurer la destruction des micro-organismes. Elle va permettre la production d'ions superoxydes qui entrainera la production des autres dérivés oxygénés. (67)



3. Les peroxysomes

Les peroxysomes sont des organites cytoplasmiques limités par une membrane et autorépliquables. Ils sont présents dans toutes les cellules de l'organisme à l'exception des hématies. Ils interviennent dans de très nombreux processus métaboliques, notamment, la respiration cellulaire, la conversion du cholestérol en sels biliaires et l'homéostasie lipidique. (68)

Les peroxysomes sont une source de production de peroxyde d'hydrogène qui intervient dans la peroxydation de substrats. Ces molécules d'H₂O₂ produites sont prises en charge par une catalase peroxysomale. Une quantité faible cependant parvient à échapper à cette catalase.

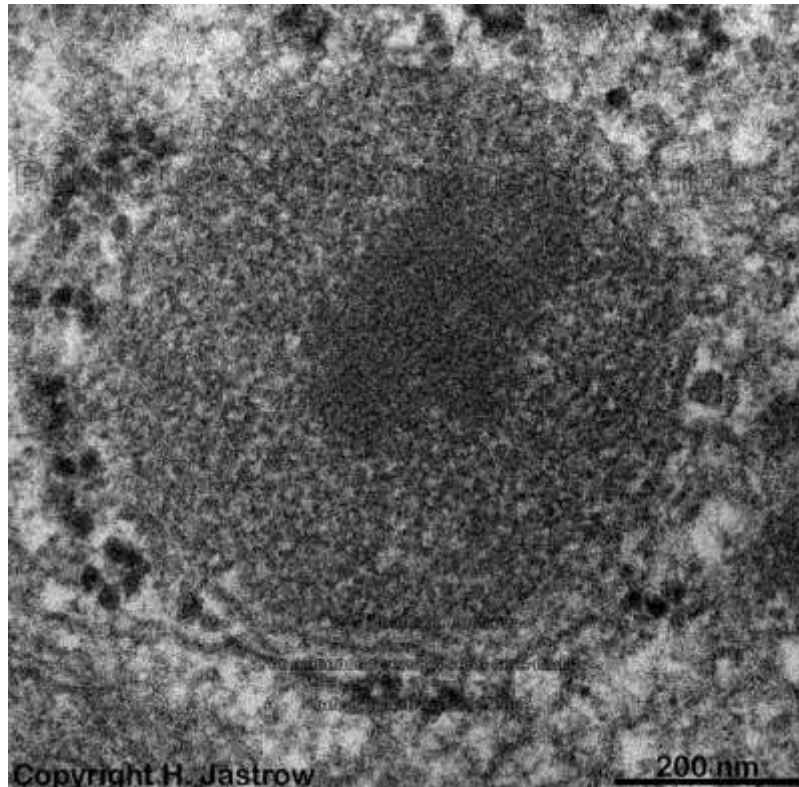
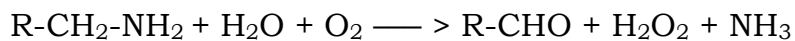


Figure 8 : peroxysome vu au microscope électronique (69)

4. Les monoamines oxydases

Les monoamines oxydases sont des enzymes à la fois intra et extracellulaires situées dans de nombreux organes (cerveaux, intestin, foie). Elles catalysent la désamination oxydative des amines aromatiques alimentaires comme par exemple la tyramine contenue dans le fromage et des amines endogènes telles que la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. (70)

La réaction catalysée par les monoamines oxydases est la suivante :



Le peroxyde d'hydrogène peut interagir avec du fer ferreux pour produire le redoutable radical hydroxyle HO•

5. Les mitochondries

Les mitochondries sont des organites intracellulaires semi-autonomes présents chez tous les eucaryotes (elles sont absentes chez les bactéries). Elles sont limitées par une double membrane et contiennent de l'ADN maternel. Leur rôle principal est la transformation des micronutriments (protéines, lipides, glucides) en ATP par phosphorylation de l'ADP. (71)

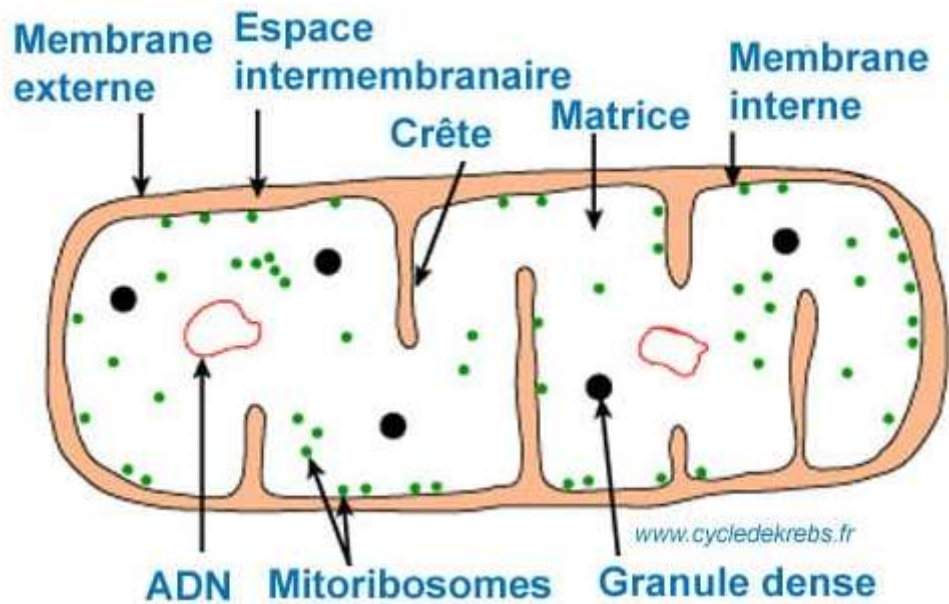


Figure 9 : schéma d'une mitochondrie (72)



Figure 10 : mitochondrie vue au microscope électronique (73)

Les mitochondries sont le siège de la respiration cellulaire. Ce processus se déroule au niveau de la membrane interne. Des électrons provenant du NADH,H^+ et du FADH transitent au sein de complexes respiratoires (ils sont au nombre de 4) jusqu'à l'accepteur final : l'oxygène.

Ce transfert d'électrons est associé à un transfert de protons H^+ de la matrice vers l'espace inter membranaire, cela va générer une force appelée force protomotrice. (64)

Ces réactions en chaîne appelées phosphorylations oxydatives aboutissent à la formation d'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique au sein d'un complexe protéique : l'ATP synthétase.

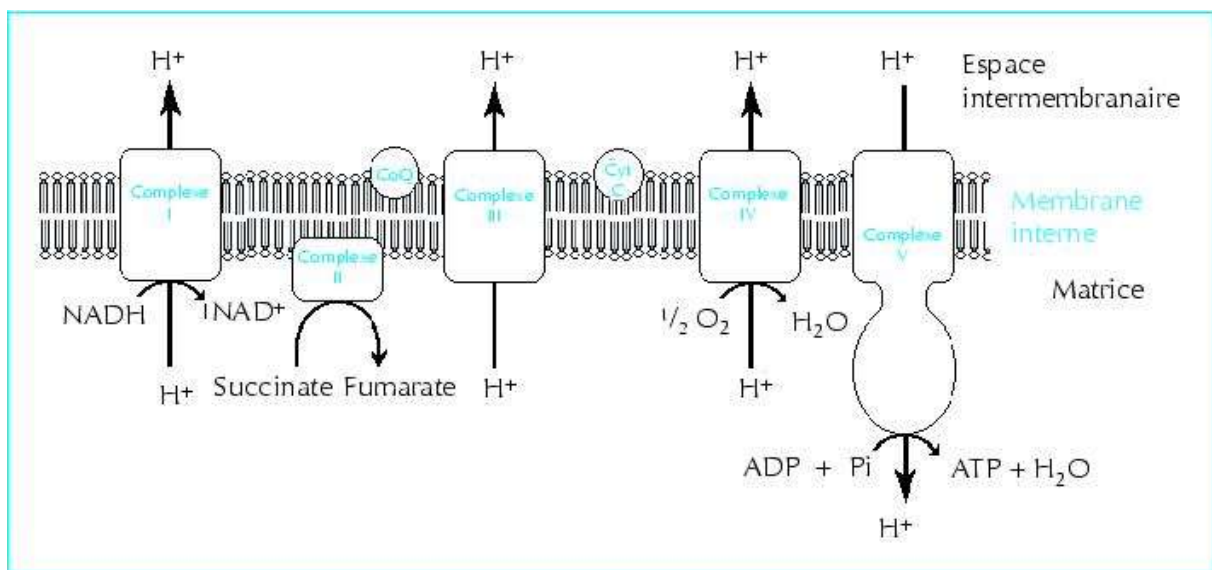


Figure 11 : schéma de la chaîne respiratoire (74)

La chaîne respiratoire produit sans cesse des ROS, selon les auteurs, 1 à 2% de l'oxygène final accepteur d'électrons est insuffisamment réduit et entrainera la production de ROS. Cela fait de la mitochondrie le plus grand producteur d'espèces réactives de l'oxygène de l'organisme. (64)

III. Les cibles des ROS

Les ROS peuvent causer de nombreux dégâts au niveau cellulaire. Leurs cibles préférentielles sont : les acides nucléiques, les lipides, et les protéines. Cela peut entraîner des pertes d'activité ou de fonction cellulaire engendrant parfois la mort cellulaire par apoptose.

A. Les acides nucléiques

Les acides nucléiques, sont constitués de l'ADN qui porte nos informations génétiques, et de l'ARN qui code pour les différentes protéines de notre organisme.

Le génome mitochondrial présente une susceptibilité face au stress oxydant dix fois supérieur par rapport au génome nucléaire. Ceci est dû au fait que le génome mitochondrial ne présente pas d'histone protectrice ni d'intron, ce qui augmente statistiquement le risque qu'une lésion de l'ADN touche une région codante importante, et possède des mécanismes de réparations bien moins performants que ceux de l'ADN nucléaire. (64)

Toutefois, l'ADN nucléaire reste extrêmement sensible au stress oxydant. Nous pouvons donner un exemple de lésion de l'ADN induite par des espèces réactives de l'oxygène. La guanine, un nucléotide faisant partie de la famille des purines, peut réagir avec le radical hydroxyle, cela va aboutir à la formation de 8-hydroxy-guanine qui, à l'inverse de la guanine, ne s'apparie pas avec la cytosine mais avec l'adénine. Nous avons ici un mésappariement de nucléotides qui provoque une mutation au sein de l'ADN. C'est de cette manière qu'un processus de cancérisation peut être initié. (75)

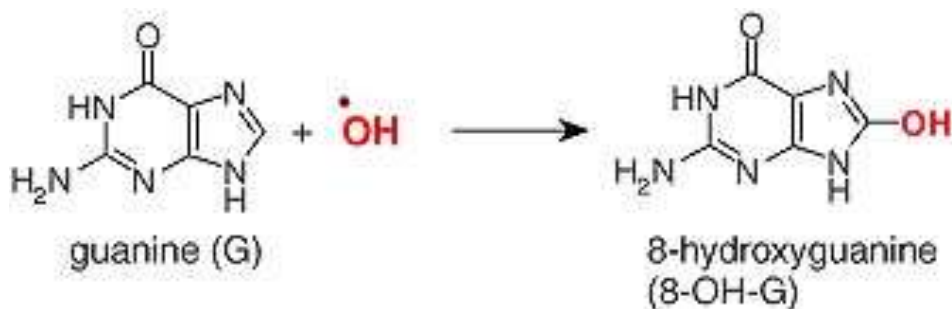


Figure 12 : attaque de la guanine par le radical hydroxyle (76)

B. Les lipides

Les lipides (phospholipides et cholestérol) sont des composés présents principalement au niveau des membranes cellulaires et subcellulaires.

Les AGPI (acides gras polyinsaturés) sont extrêmement sensibles au stress oxydant. Ceci est dû à leurs doubles liaisons. En effet, les ROS arrachent un atome d'hydrogène au niveau du carbone de la double liaison pour former des radicaux libres, qui réagissent avec l'oxygène pour former des radicaux peroxydes, puis avec l'hydrogène pour donner des hydro-peroxydes. Ces derniers se décomposent et aboutissent à la formation d'aldéhydes et d'alcane, induisant des modifications de la fluidité, de l'excitabilité et de la perméabilité membranaire. (64,77)

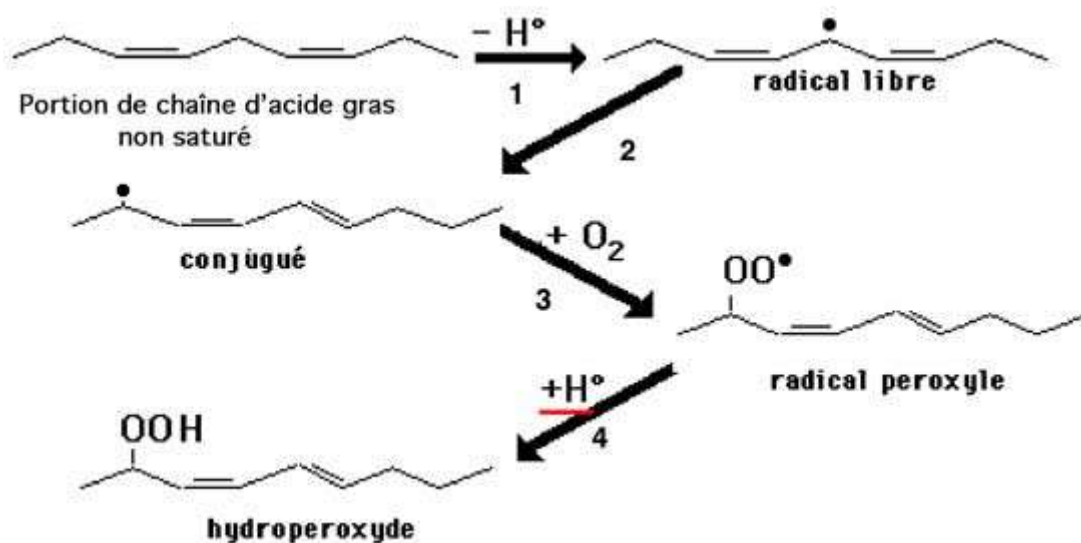


Figure 13 : schéma de la peroxydation lipidique (78)

C. Les protéines

Les protéines peuvent également être oxydées par les ROS. Elles sont composées d'une succession d'acides aminés adoptant une conformation particulière dans l'espace conférant aux protéines leurs propriétés (catalytique par exemple). Les acides aminés les plus sensibles à l'oxydation sont : l'histidine, le tryptophane, la tyrosine, la cystéine et la proline. (64,75)

Les attaques radicalaires provoquent, des clivages au niveau des liaisons peptidiques, l'apparition de groupements carbonyles, et des ponts bi-tyrosine intra et intermoléculaires. Ces dommages sont irréparables et provoquent des modifications fonctionnelles comme par exemple une perte d'activité ou une sensibilité accrue aux protéases. (75)

IV. Les systèmes antioxydants

A. Les systèmes enzymatiques

Ils constituent la première ligne de défense contre les ROS de notre organisme.

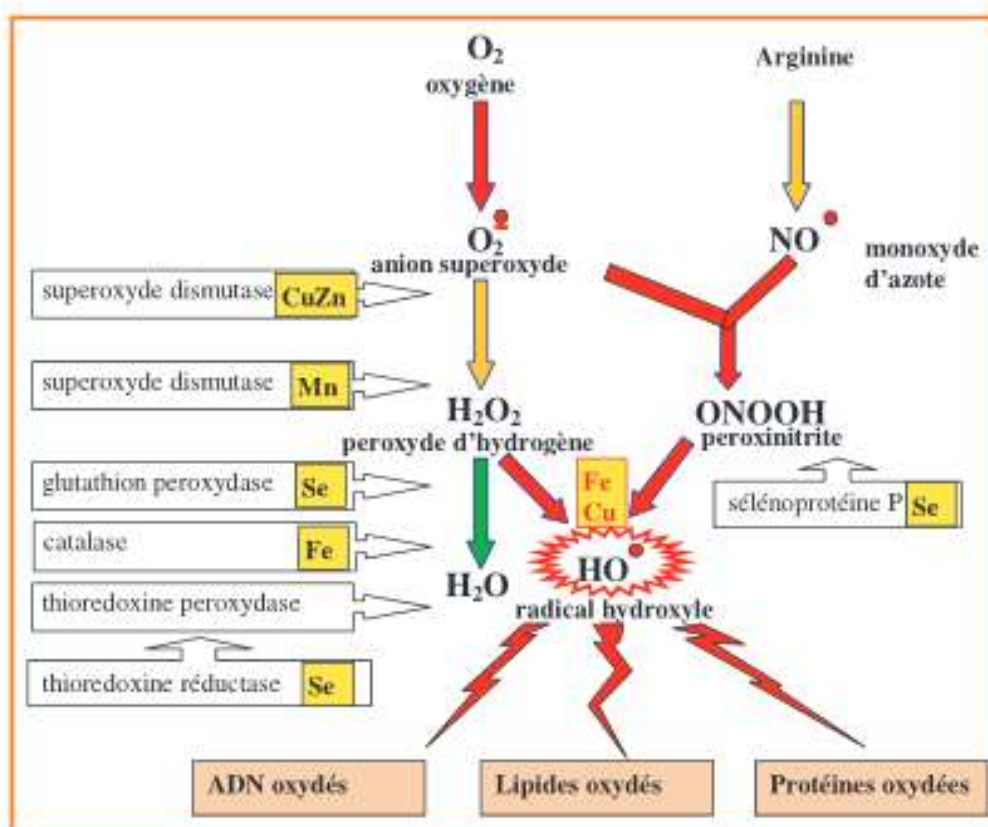


Figure 14 : schéma montrant les différents antioxydants enzymatiques et leurs cibles (66)

1. Les superoxydes dismutases

Ces enzymes (métalloprotéines) catalysent la réaction de dismutation de l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en dioxygène.

Il existe 3 isoenzymes qui diffèrent par leur localisation et par leur cofacteur métallique (64) :

- La Zn/Cu-SOD : de localisation cytosolique et nucléaire ayant pour cofacteur le cuivre et le zinc.
- La Mn-SOD : de localisation mitochondriale et ayant pour cofacteur le manganèse.
- La Zn/Cu-SOD extracellulaire.

La SOD extracellulaire est secrétée par les cellules musculaires lisses et constitue la première protection des vaisseaux contre les espèces réactives de l'oxygène. (75)

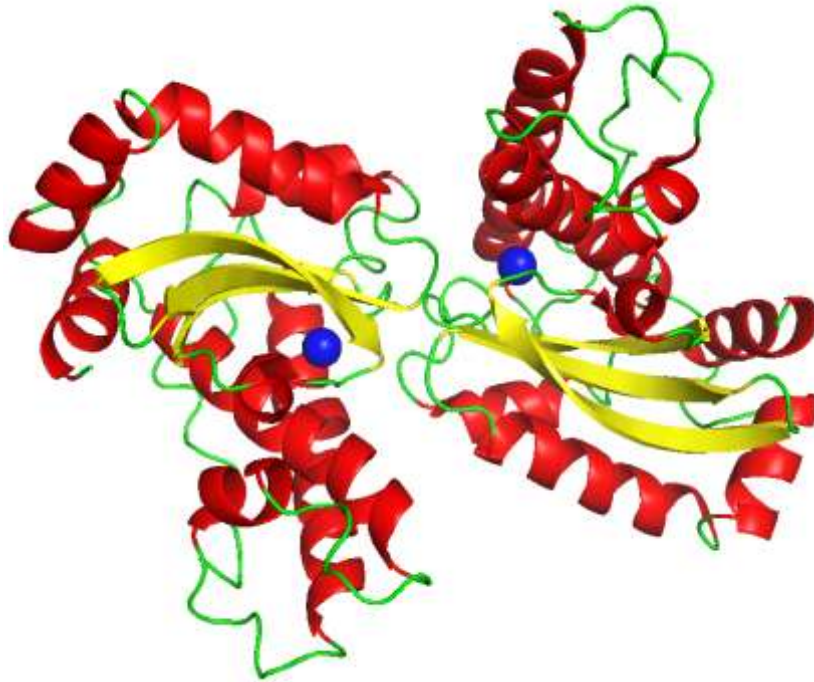


Figure 15 : structure tridimensionnelle de la Mn-SOD (79)

2. La glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase est une enzyme (sélénoprotéine) présente dans le cytosol et dans les mitochondries qui agit en synergie avec la superoxyde dismutase. Elle va catalyser la dismutation de l' H_2O_2 en H_2O et en O_2 . Pour se faire, deux molécules de glutathion sous forme réduite GSH vont s'oxyder en glutathion disulfure GSSG. (64)

Il est à noter qu'en cas de déficit en sélénium, cofacteur indispensable au bon fonctionnement de la glutathion peroxydase, son taux est effondré. (75)

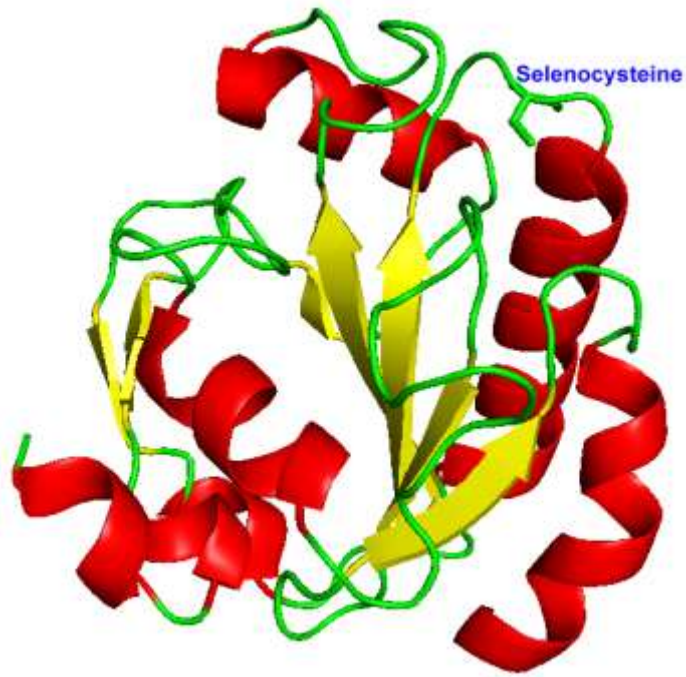


Figure 16 : structure de la glutathion peroxydase (80)

3. La glutathion réductase

Comme nous l'avons vu précédemment, la glutathion peroxydase aura besoin de deux glutathions sous forme réduite qu'elle oxydera en glutathion disulfure.

La glutathion réductase va permettre de régénérer le GSH à partir du GSSG et du NADPH qui se comporte comme un donneur d'électrons. (64,75)

Le glutathion ayant une concentration limitée, il doit constamment être réduit pour assurer une bonne défense contre les ROS. (64)

Cette enzyme est localisée au niveau du cytosole et des mitochondries.

4. La catalase

La catalase est une ferroprotéine qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en dioxygène.

C'est une enzyme qui est retrouvée en grande quantité au niveau du foie et des hématies. Sa concentration est la plus importante dans les peroxysomes. (64)

Le rapport glutathion réduit / glutathion oxydé est un bon marqueur du stress oxydant.

2. Les oligo-éléments

Les oligo-éléments sont des minéraux indispensables aux êtres vivants, apportés par l'alimentation. Ils sont nécessaires en quantité infinitésimale à l'inverse des macroéléments. (82)

Nous pouvons citer ici les 5 oligo-éléments les plus importants dans la défense contre le stress oxydant : le manganèse, le fer, le sélénium, le zinc et le cuivre. Ces métaux ne sont pas des antioxydants au sens strict, cependant ils sont indispensables car ils servent de cofacteurs à de nombreuses enzymes antioxydantes. Le sélénium est cofacteur de la glutathion peroxydase, le cuivre, le manganèse et le zinc sont cofacteurs de la superoxyde dismutase, le fer quant à lui est cofacteur de la catalase. Il est à noter qu'en excès, le fer entraîne la production de ROS par la réaction de Fenton. (64)

3. Les vitamines

La vitamine C (acide ascorbique) et la vitamine E (α -tocophérol) sont des vitamines capitales dans la défense contre le stress oxydant.

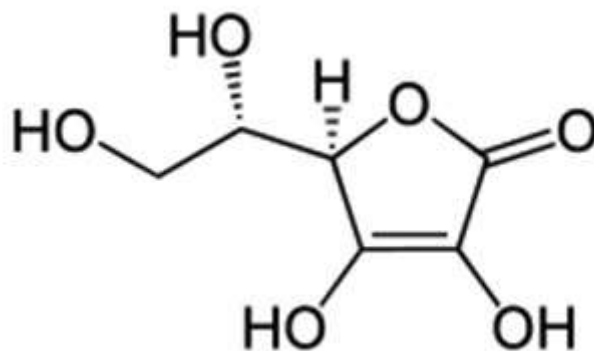


Figure 18 : formule développée de la vitamine C (83)

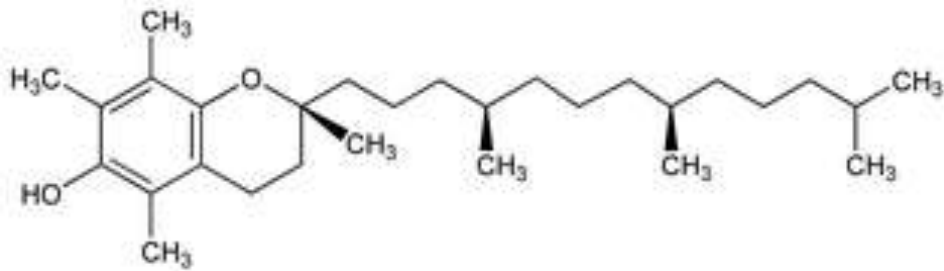


Figure 19 : formule développée de la vitamine E (84)

La vitamine E étant liposoluble, son action sera principalement membranaire où elle empêchera la peroxydation lipidique. La vitamine C, quant à elle, est hydrosoluble, et sera donc plutôt présente au niveau cytosolique ainsi que dans les milieux extracellulaires où elle prendra en charge les ions superoxydes et les radicaux hydroxyles. La vitamine C permettra également de réduire la vitamine E oxydée et ainsi de restaurer son pouvoir antioxydant. (64)

V. Relation stress oxydant et cancers

Le stress oxydant est corrélé à l'apparition de nombreux cancers. C'est notamment le cas avec les cancers de la vessie, du foie, du sein, des poumons, les mélanomes, du pancréas et de la prostate. (85)

Il est prouvé que le stress oxydant intervient dans le processus de cancérisation cellulaire. Au-delà d'un certain taux dit physiologique où les ROS présentent un intérêt (signalement cellulaire, immunité), un phénomène d'oxydation et de mutation de l'ADN a lieu. Ces dernières entraînent une instabilité génétique qui prédispose la cellule à entrer dans un processus tumoral. Il a été montré que deux espèces réactives de l'oxygène intervenaient principalement dans ce processus : l'ion superoxyde qui lorsqu'il est présent en trop grande concentration empêche la cellule de reconnaître le signal de mort cellulaire, et par conséquent cette-dernière se cancérise, et le peroxyde d'hydrogène en trop grande concentration favoriserait la réception du signal d'apoptose. (85)

Partie 3 : Etudes de 4 plantes antioxydantes ayant un intérêt dans la prévention des cancers

Nous étudierons ici 4 plantes possédant un pouvoir antioxydant non négligeable et présentant un effet cytotoxique *in vitro*.

- L'ail : *Allium sativum* (Amaryllidacées)
- Le curcuma : *Curcuma longa* (Zingibéracées)
- Le safran : *Crocus sativus* (Iridacées)
- Le thé vert : *Camellia sinensis* (Théacées)

Nous commencerons par une description botanique de ces plantes, puis nous nous intéresserons aux molécules d'intérêt en cancérologie de ces plantes, nous tenterons de mettre en évidence leurs effets grâce à l'étude pharmacologique et clinique, nous terminerons par une étude toxicologique présentant les effets indésirables et les contre-indications liés à l'utilisation de ces plantes.

I. Description botanique

A. L'ail

Allium sativum L. (*Amaryllidaceae*)

L'ail est une plante millénaire connue depuis l'Antiquité comme condiment. Il est originaire des steppes d'Asie centrale et fut probablement importé dans le bassin méditerranéen par des marchands et des tribus nomades. Tous les peuples, chinois, grecs, égyptiens, romains, ont vanté les propriétés de l'ail. Dans sa médecine des tempéraments, Hippocrate le considérait comme diurétique et le préconisait pour réchauffer les humeurs froides. Dioscoride faisait de l'ail un vermifuge puissant alors que la médecine arabe le recommandait pour traiter les abcès et les morsures de vipères. Paracelse et Ambroise Paré le recommandaient comme traitement de la peste noire. (86,87)

1. Classification systématique

Le genre *Allium* selon la classification APGIII appartient (88) :

- Au clade des Angiospermes.
- Au clade des Monocotylédones.
- A l'ordre des Asparagales.
- A la famille des Amaryllidacées.

La famille des *Amaryllidaceae* compte environ 800 espèces réparties dans plus de 60 genres différents. On retrouve notamment les genres *Narcissus*, *Leucojum*, et *Galanthus*. (88)

APGIII signifie : angiosperm phylogeny group III. Cette classification se base sur une approche moléculaire en étudiant des gènes des chloroplastes et des gènes nucléaires du ribosome.

2. Répartition géographique

L'ail est issu d'Asie centrale mais est cultivé dans quasiment toute l'Europe, ainsi qu'en Chine qui est le plus gros producteur mondial. (87)

3. Description de la plante



Figure 20 : illustration botanique *Allium sativum* (89)

L'ail est une plante glabre, vivace et herbacée qui peut atteindre jusqu'à une cinquantaine de centimètres.

Il possède une tige cylindrique feuillée jusqu'à son milieu.

Les feuilles sont linéaires, engainantes et lisses.

Les fleurs blanches, pouvant virer au rougeâtre, sont regroupées en ombelle entourée par une spathe caduque qui se termine en pointe dépassant l'ombelle.

Le bulbe est formé de plusieurs caïeux, que l'on appelle communément les gousses, enveloppés dans une tunique blanchâtre.

(86,87)

4. Description et identification de la drogue

La partie utilisée est le bulbe d'ail. Le bulbe dispose d'une monographie à la Pharmacopée Européenne. (87)

La drogue est issue du bulbe d'*Allium sativum*, qui aura été divisé puis cryodesséché ou alors séché à une température ne devant pas excéder 65°C puis réduit en poudre. Cette dernière doit contenir au minimum 0,45% d'allicine. (87)

Au niveau macroscopique, le bulbe est composé, mesure environ 5 cm de largeur et, est entouré de plusieurs membranes scariées blanches. Au niveau inférieur, on retrouve des racines fines en grand nombre, alors qu'au niveau supérieur, on retrouve les fragments des membranes qui entourent les bourgeons des feuilles. Le bulbe présente une odeur aromatique peu prononcée lorsqu'il est intact, mais cette odeur devient intense et soufrée lorsqu'il est coupé ou écrasé. Sa saveur est brûlante. (90)

Au niveau microscopique, la poudre d'ail présente des fragments de parenchyme et des vaisseaux spiralés ou annelés regroupés, accompagnés de cellules parenchymateuses à paroi mince. La poudre est de couleur jaune. (90)

L'identification chimique se fait par CCM. 1g de poudre d'ail est mélangé à 5 ml de méthanol. La solution est ensuite filtrée. La solution de référence est un mélange de 5 mg d'alanine auquel on ajoute 5 ml de méthanol et quelques gouttes d'eau. Les solutions sont déposées sur une plaque de CCM, et le solvant d'élution est : éthanol-isopropanol-eau-acide acétique glaciale (8-4-4-4). Le temps d'élution est de 60 minutes. Après évaporation du solvant d'élution, on pulvérise une solution à 0,2% de ninhydrine dans un mélange isopropanol acide acétique glaciale (95-5) et on chauffe pendant 5 min à 120°C. (90)

Les falsifications sont presque inexistantes. (90)



Figure 21 : bulbe et poudre d'Allium sativum (91)

B. Le curcuma

Curcuma longa L. *Zingiberaceae*

Curcuma dérive du terme sanscrit *Kartouma* qui a donné kourkoum en arabe et curcuma en latin. (92)

Le curcuma viendrait du sud-est de l'Asie et plus particulièrement de l'Inde (qui est actuellement le plus grand producteur mondial), pays à partir duquel il aurait gagné toute l'Asie il y a de ça plusieurs milliers d'années. (92)

Il était utilisé comme épice et sa forte couleur jaune faisait de lui un agent de coloration des aliments, des médicaments et des cosmétiques.

Le curcuma était bien connu de la Chine antique, et la pharmacopée chinoise l'utilise encore actuellement pour éliminer les stases sanguines et favoriser la circulation de l'énergie vitale : le *qi*. (92)

1. Classification systématique

Le genre *curcuma* selon la classification AGPIII appartient :

- Au clade des Angiospermes.
- Au clade des Monocotylédones.
- A l'ordre des Zingibérales.
- A la famille des Zingibéracées.

Cette famille regroupe environ 50 genres et plus de 1000 espèces, qui sont quasi spécifiques des zones tropicales asiatiques. Parmi ces genres on retrouve notamment : *Alpinia* et *Zingiber* dont fait partie le gingembre. (93)

Zingiber est un terme dérivant du sanscrit « sringavera » signifiant « corne corps ». Cela rappelle la forme de leur rhizome. (93)

2. Répartition géographique

Le *Curcuma longa* a pour origine très probable l'Inde. Il ne se retrouve quasiment pas à l'état sauvage. C'est un triploïde stérile qui serait apparu après multiplication végétative entre un curcuma diploïde et un curcuma

tétraploïde. Il est de nos jours cultivé dans de nombreuses zones tropicales allant de l'Asie du sud-est à l'Afrique en passant par la Jamaïque. (94)

3. Description de la plante



Figure 22 : illustration botanique *Curcuma longa* (95)

Le curcuma est une plante herbacée, vivace par son rhizome souterrain. De ce rhizome écailleux portant de nombreuses racines, partent les feuilles et les fleurs.

Les feuilles sont engainantes, de forme elliptique et possèdent une nervure principale qui porte de part et d'autre des nervures secondaires disposées comme les barbes d'une plume (penninerves). Les feuilles peuvent atteindre plus d'1 mètre de long.

Les fleurs sont de couleur jaune et sont regroupées en épis bractée. Le périanthe se compose d'un calice de 3 sépales et d'une corolle à pétales postérieurs développés.

Le fruit est une capsule, et la graine possède une enveloppe charnue que l'on appelle l'arille. (92,96)

4. Description et identification de la drogue

Le rhizome de curcuma est inscrit à la Pharmacopée française X^e édition (Ph. fr. X^e ed) sur la liste A des plantes médicinales. (97)

Au niveau macroscopique d'après, l'AFNOR, le rhizome doit être « sec, bien développé et avoir la forme et la couleur caractéristique de la variété. Il possède une odeur aromatique prononcée et une saveur chaude et amère. » (98)

Au niveau microscopique, on retrouve le tissu cortical formé de plusieurs couches de cellules rectangulaires disposées radialement. L'endoderme, qui sépare le cortex du cylindre central, est constitué de cellules tangentielles rectangulaires. On retrouve des cellules à amidon et à oléorésine dans tout le tissu parenchymateux. Les grains d'amidon ont une forme de bouteille, ce qui est caractéristique de la famille des Zingibéracées, ils sont gélifiés par l'eau bouillante. (98)

La poudre, quant à elle, est constituée de cellules parenchymateuses présentant une teinte jaune ce qui est dû aux grains d'amidons contenus à l'intérieur. (98)

L'identification se fait principalement par CCM où 0,5% de drogue est pulvérisée dans 5ml de méthanol, la solution de référence est une solution méthanolique de thymol.

La falsification du *Curcuma longa* est rare, des confusions sont possibles avec le *Curcuma xanthorrhizae* mais ces confusions sont dissipées par CCM. La poudre de curcuma lorsqu'elle est utilisée comme colorant peut avoir été ravivée par du dichromate de plomb ou d'autres pigments synthétiques. (97)



Figure 23 ; rhizome et poudre de Curcuma longa (99)

C. Le safran

Crocus sativus L. Iridaceae

Le nom *crocus* dériverait du grec « *krokos* » signifiant filament, poil. Cela ferait référence à la forme si singulière de ces stigmates une fois séchés. (100,101)

Le safran se serait développé entre la Turquie et l'Inde et aurait gagné par la suite le bassin méditerranéen, il y a de cela plusieurs milliers d'années. (100,101)

Le safran (*Crocus sativus*) est une plante triploïde stérile apparue pour la première fois en Crête, il dériverait d'une plante diploïde ayant subi de nombreux croisements : le *Crocus cartwrightianus*. (100,101)

Dans l'Égypte antique, le safran était utilisé pour ses propriétés cosmétiques et aphrodisiaques. Le « *Kyphi* », une eau de toilette était élaborée à partir de safran, d'autres plantes et de miel. (100,101)

Dioscoride le préconisait comme diurétique et antitussif. (100,101)

Les Romains quant à eux, pensaient que l'on était préservé de l'ivresse en buvant une infusion de safran. (100,101)

Il entre dans la composition du laudanum de Sydenham, une teinture d'opium safranée, utilisée comme analgésique.

1. Classification systématique

Le genre *Crocus*, selon la classification AGPIII appartient :

- Au clade des Angiospermes.
- Au clade des Monocotylédones.
- A l'ordre des Asparagales.
- A la famille des Iridacées.

Cette famille regroupe 82 genres et plus de 1700 espèces. On retrouve notamment les genres : *Iris*, *Romulea*, *Gladiolus*. (102)

2. Répartition géographique

Le *Crocus sativus* est cultivé principalement en Iran (province du khorassan), en Macédoine, au Maroc, en Espagne et en Inde.

On retrouve des cultures à beaucoup plus petite échelle en France, en Italie, aux Etats-Unis, au Japon et en Chine. (100)

3. Description de la plante

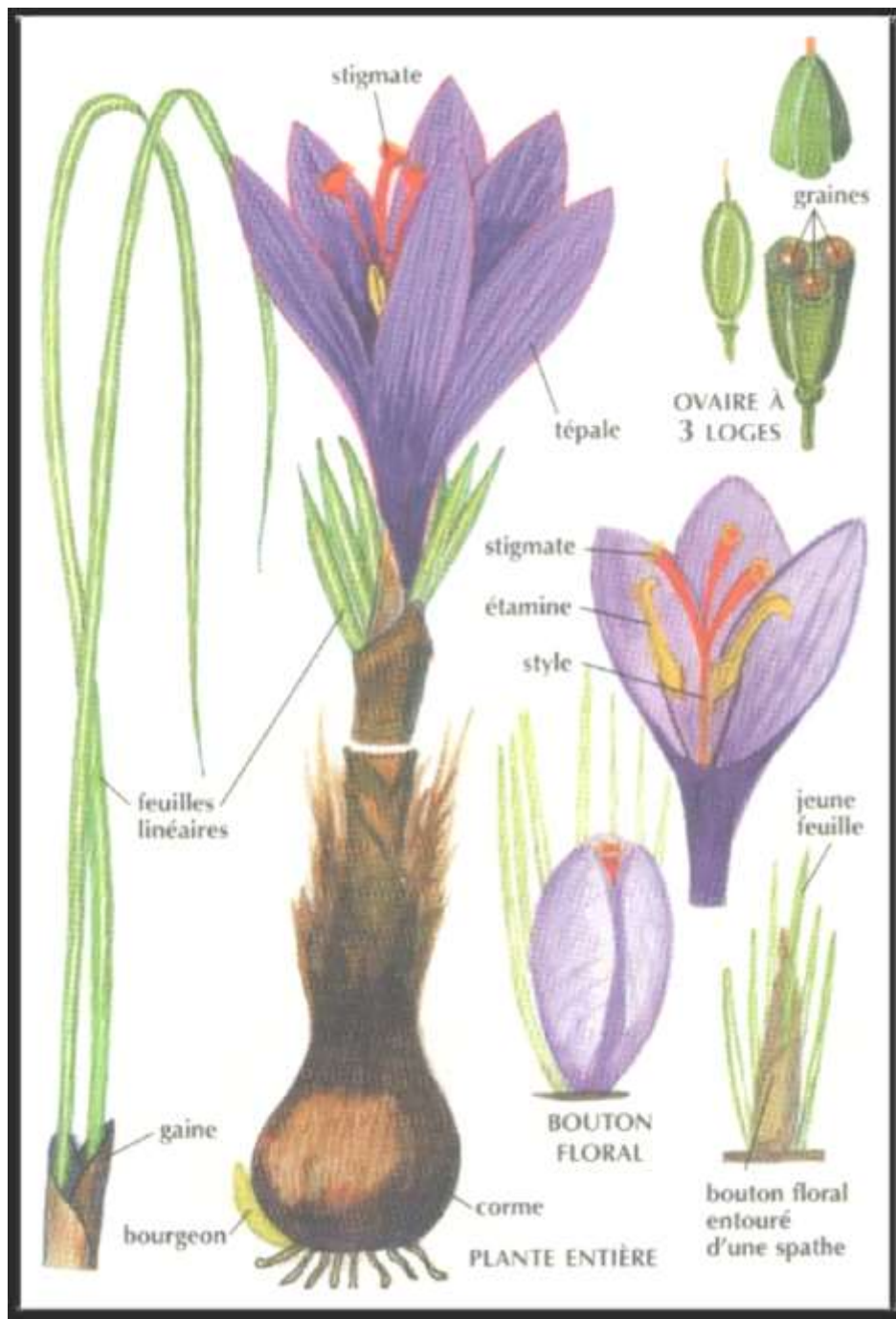


Figure 24 : illustration botanique *Crocus sativus* (103)

Le safran est une plante herbacée vivace grâce à un bulbe que l'on appelle « corne ». Il est riche en amidon et est composé de tuniques brunes qui servent de protection et qui permettent la naissance des futures feuilles et fleurs. (100)

Les feuilles sont persistantes tout l'hiver et proviennent du corne. Elles sont étroites et parcourues d'une lame blanchâtre qui sépare le limbe en 2. La nervation est parallèle. (100)

La fleur de couleur rose violacée de type 3 possède un périanthe régulier constitué de 6 tépales. Elle fane en moins de 48 heures. (100)

L'androcée est constitué de 3 étamines de 2cm de longueur possédant 2 loges à son extrémité qui contiennent les grains de pollen. (100)

Le gynécée est composé de 3 carpelles soudés formant l'ovaire infère. Un style jaune surmonte l'ovaire et se subdivise en 3 stigmates de couleur rouge au parfum caractéristique une fois séchés. (100)

Le fruit n'apparaît quasiment jamais du fait de la triploïdie de la plante. Il se présente sous la forme d'une capsule loculicide. (100)

4. Description et identification de la drogue

Les stigmates de safran sont inscrits à la Pharmacopée européenne (Ph. Eu. 6^e) et sont définis ainsi : « Stigmates séchés provenant de *Crocus sativus* L. » (104)

Au niveau macroscopique, les stigmates sont de couleur rouge et mesurent entre 2 et 4 cm. Ils sont fendus longitudinalement, et s'élargissent vers le sommet pour former une sorte de corne aux bords dentelés. Le fragment du style, par lequel les stigmates prennent naissance, est jaune pâle. (104)

Au niveau microscopique, on retrouve des cellules épidermiques allongées présentant une courte papille avec une saillie centrale. Le bord supérieur des stigmates possède des papilles digitées. On retrouve parfois des grains de pollens sphériques à paroi épaisse, isolés d'une taille de 100 µm. Il n'y a pas de fibre, ni d'élément lignifié. (104)

L'identification par CCM est également utilisée. Un extrait méthanolique de safran est comparé à 2 substances de référence, le jaune de naphthol et le rouge de Soudan. (104)

Du fait de son prix très élevé, les falsifications sont extrêmement fréquentes. Les plus observées sont les suivantes : fragment de fleurs jaunes de *Calendula officinalis*, de *Carthamus tinctorius*, poudre de curcuma et de paprika. (104)



Figure 25 : stigmates de safran séchés (105)

D. Le thé vert

Camellia sinensis L. Theaceae

La légende la plus connue sur la découverte du thé est la suivante : l'Empereur de Chine Shen Nong (environ 2737 avant Jésus-Christ) testait des plantes médicinales sur lui-même, il était étendu auprès d'un arbre et faisait bouillir de l'eau chaude lorsque quelques feuilles de cet arbre tombèrent dans l'eau frémissante, il les but et découvrit le thé. (106)

L'utilisation du thé se succéda parmi toutes les dynasties chinoises. On peut citer notamment la Dynastie Tan, qui régna entre le V^e et le IV^e siècle avant Jésus-Christ, pendant cette période, le thé était mis à tremper, haché, puis pressé en brique que l'on appelait « gâteau de thé », on y ajoutait par la suite de nombreux ingrédients tels que le citron, le gingembre, les oignons, le riz. (107)

Le thé vert gagna le Japon au VIII^e siècle de notre ère par l'intermédiaire des moines bouddhistes chinois. Le thé était utilisé par ces derniers lors de leurs périodes de méditation pour stimuler la concentration et maintenir l'éveil. (108)

Le premier chargement de thé arriva en Europe au début du XVII^e siècle par « La compagnie Hollandaise des Indes ». Le périple maritime dura plusieurs mois. Le thé suscita un vif intérêt chez la noblesse et fut vendu comme plante médicinale par les apothicaires. (108)

1. Classification systématique

Le genre *Camellia* selon la classification AGPIII appartient :

- Au clade des Angiospermes.
- Au clade des Dicotylédones.
- A l'ordre des Ericales.
- A la famille des Théacées.

Cette famille regroupe 16 genres et plus de 300 espèces. (108)

Il faut noter qu'il y a 2 variétés de thé : *Camellia sinensis var sinensis*, cultivée en Chine et au Japon pour donner le thé vert et *Camellia sinensis var assamica*, cultivée en Inde pour produire le thé noir. (108)

2. Répartition géographique

Les principaux pays producteurs de thé sont : la Chine, l'Inde, le Sri Lanka et le Kenya. (108)

3. Description de la plante



Figure 26 : illustration botanique de *Camellia sinensis* (102)

Le théier est un arbuste rameux pouvant atteindre 10 mètres de hauteur. (106,108)

Les feuilles sont molles et présentent un duvet lorsqu'elles sont jeunes, mais deviennent glabres une fois âgées. Elles sont de couleur vert foncé, brillantes, dentelées et se retrouvent en position alterne sur l'arbuste. Les nervures secondaires se regroupent et s'anastomosent en arc. (106,108)

Les fleurs sont blanches, axillaires, tantôt solitaires, tantôt regroupées par 2 ou 3. Elles sont dialypétales (pétales indépendants les uns des autres) et actinomorphes (pièces florales symétriques par rapport à l'axe de la fleur). Le périanthe est composé d'une corolle blanche, pentamère et spiralée et d'un calice vert pentamère et spiralé. (106,108)

Les étamines sont jaunes et soudées au niveau de la base de leurs filets (peuvent être plus de 200). 3 carpelles forment le gynécée. L'ovaire est en position supère. (106,108)

Le fruit est une capsule loculicide contenant seulement 1 à 2 graines. (106,108)

4. Description et identification de la drogue

Les feuilles de thé vert sont inscrites à la Pharmacopée française et sont définies ainsi : « feuille jeune, non fermentée de *Camellia sinensis* (L.) KUNTZE (= *C. thea* LINK) et variétés cultivées, soumise à une dessiccation rapide et chaude puis séchée, contenant au minimum 2,0 pour cent de caféine calculés par rapport à la drogue desséchée » (109)

Au niveau macroscopique, les feuilles à l'état séché, sont de couleur jaune verdâtre à vert brunâtre et de forme ovale ou allongée. Elles sont roulées et peuvent être repliées ou tordues sur elles-mêmes. Les pétioles sont généralement absents, et la face intérieure des feuilles est recouverte de poils tecteurs flexueux et coniques. (108)

Au niveau microscopique, la poudre de feuilles possède : des fragments de limbe à épiderme supérieur dépourvu de stomate, des parenchymes lacuneux et palissadiques contenant des sclérites de couleur jaune et fortement ramifiées, ainsi que des macles d'oxalate de calcium, et des poils tecteurs flexueux et unicellulaires. (109)

L'identification se fait par CCM (chromatographie sur couche mince) ; un extrait alcoolique de thé vert est pulvérisé et est comparé à une solution témoin alcoolique de caféine ainsi qu'à une solution saturée de théobromine. (109)

Les feuilles de thé peuvent, dans certains cas, être falsifiées par d'autres plantes telles que, l'aubépine, l'égphantier, le caféier, le frêne, le lithosperme officinal. (108)



Figure 27 : feuilles de thé vert séchées (110)

II. Etude phytochimique

A. Curcuminoïdes

Les curcuminoïdes sont des pigments phénoliques donnant une coloration jaune orangée au rhizome de curcuma. L'extraction du rhizome par l'alcool acétique ou le chlorure de méthylène donne environ 10% d'une oléorésine qui est constituée à 45% de curcumine et de ses dérivés : la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine. (96,98) (*figure 28*)

La teneur en curcuminoïdes du rhizome varie beaucoup selon le cultivar, mais peut atteindre 8%. (97)

Les curcuminoïdes existent sous deux formes tautomères en fonction du pH : une forme dicétonique et une forme céto-énolique.

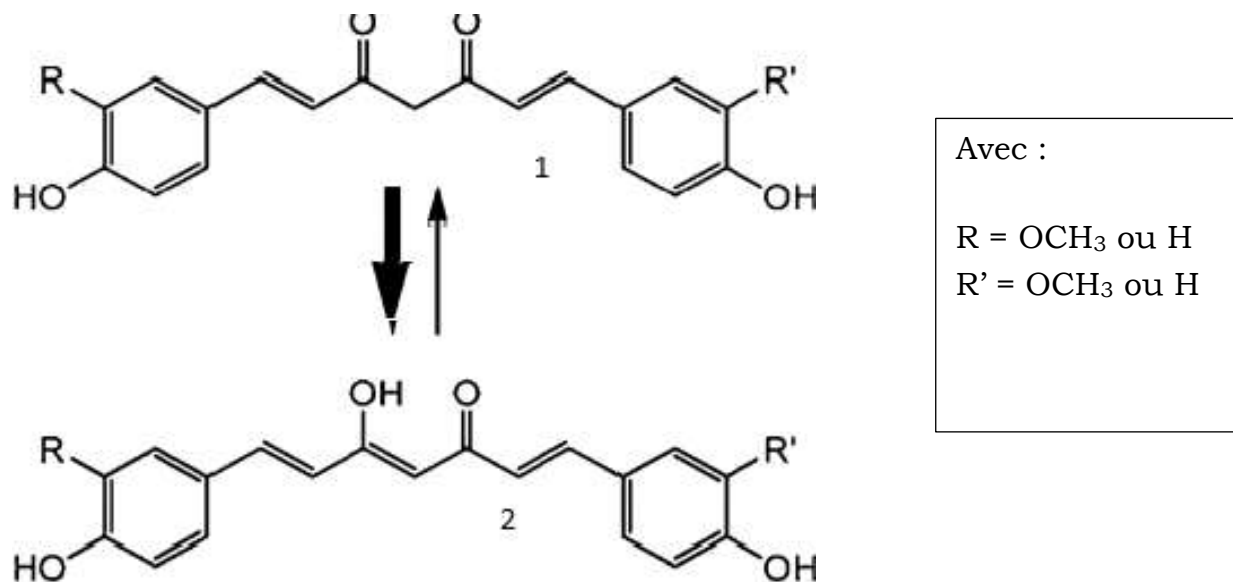


Figure 28 : structure générale des curcuminoïdes et tautomérie (111)

La structure générale est de type : 1,7-diaryl-hepta-1,6-diène-3,5-dione. (96)

Sur la *figure 28*, la molécule 1 est la forme dicétonique présente si le pH est inférieur à 7, la molécule 2 est la forme céto-énolique présente si le pH est supérieur à 8.

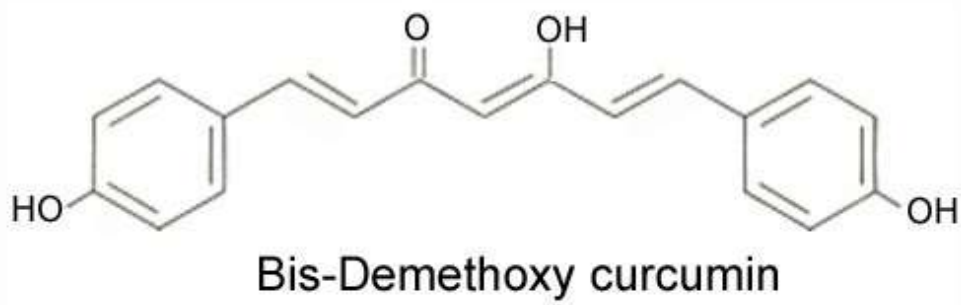
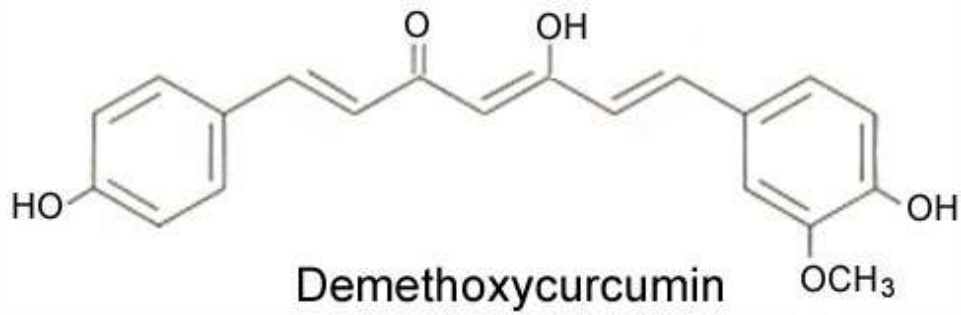
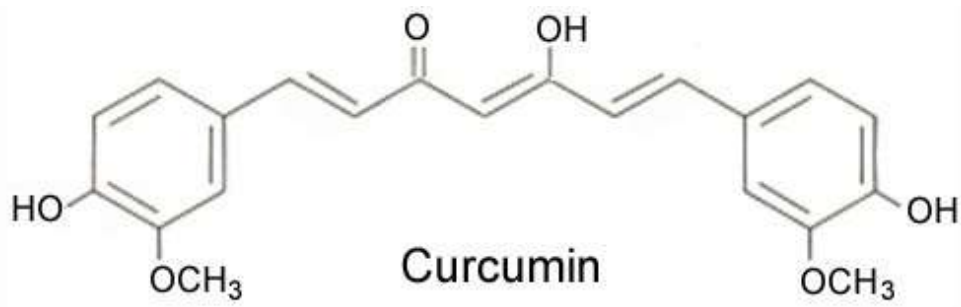


Figure 29 : structure des principaux curcuminoïdes de *Curcuma longa* (112)

B. Les huiles essentielles

Une huile essentielle est, d'après la pharmacopée européenne VI^e édition :

« Un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu, à partir d'une matière végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas un changement significatif de sa composition. »

1. Huiles essentielles à sesquiterpènes monocycliques

Le rhizome de curcuma renferme 25 à 60 ml d'huiles essentielles/kg. Ces huiles essentielles se composent principalement de sesquiterpènes monocycliques tels que : le zingibérène, le β -curcumène, le δ -curcumène et le ar-curcumène, il contient également des cétones (voir sous partie suivante). (96)

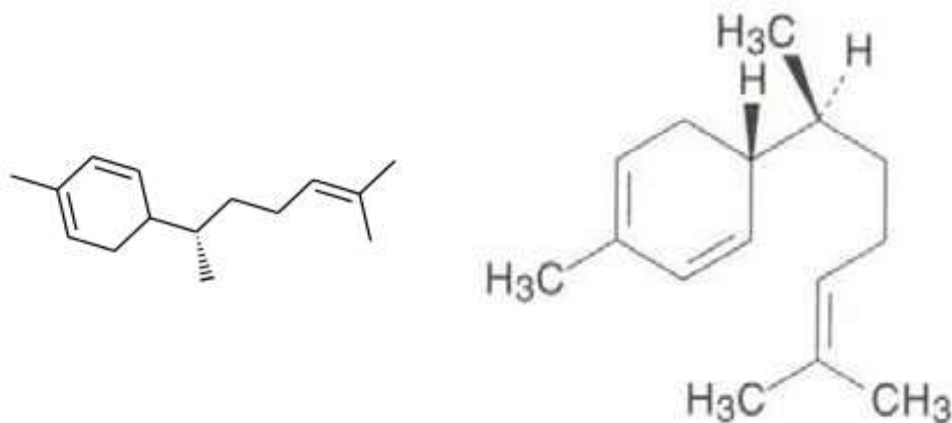


Figure 30 : δ -curcumène et zingibérène (97)

2. Huiles essentielles à cétones

Le rhizome de curcuma renferme également des huiles essentielles à cétones : telles que : ar-turmérone, curlone, germacrone et les antlantones. (96)

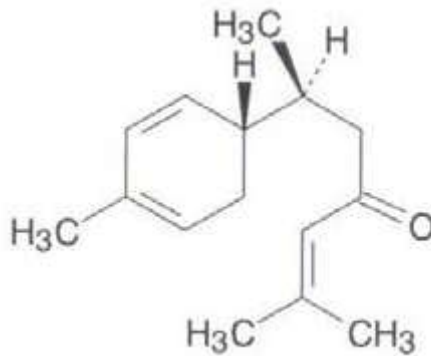
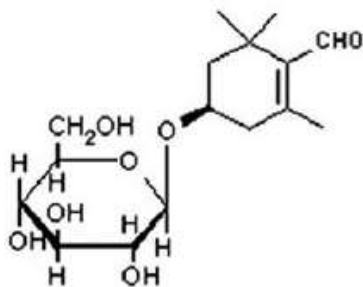


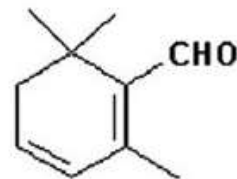
Figure 31 : ar-turmérone (97)

3. Huiles essentielles à aldéhydes

Les stigmates de safran renferment de 0,4 à 1,3% d'huile essentielle. Cette dernière est composée principalement de safranal. Le safranal se produit lors du séchage de la drogue, la picrocrocine s'hydrolyse et l'aglycone formée (β -hydroxy-cyclocitral) se déshydrate pour donner le safranal. (104)



Picrocrocin



Safranal

Figure 32 : picrocrocine et safranal (113)

4. Huiles essentielles à monoterpène

Après le safranal, l'huile essentielle de safran, renferme des monoterpènes tels que les α - et β -pinènes. (104)

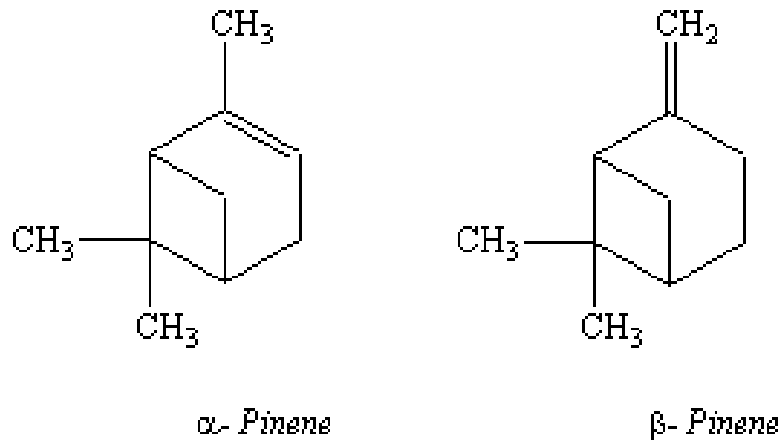


Figure 33 : α - et β -pinènes (114)

5. Huiles essentielles à dérivés soufrés

Le bulbe d'ail renferme une essence (ici on ne parle pas d'huile essentielle vraie). Le bulbe est mis à macérer dans de l'eau pendant quelques heures puis le tout est distillé à la vapeur d'eau. 100 g d'ail frais permettent d'obtenir entre 0,02 et 0,04 g d'essence. Les composés majoritaires de cette essence sont les diallyl-oligosulfides. Il y a également présence de nombreux autres dérivés soufrés sous forme de trace. (90)

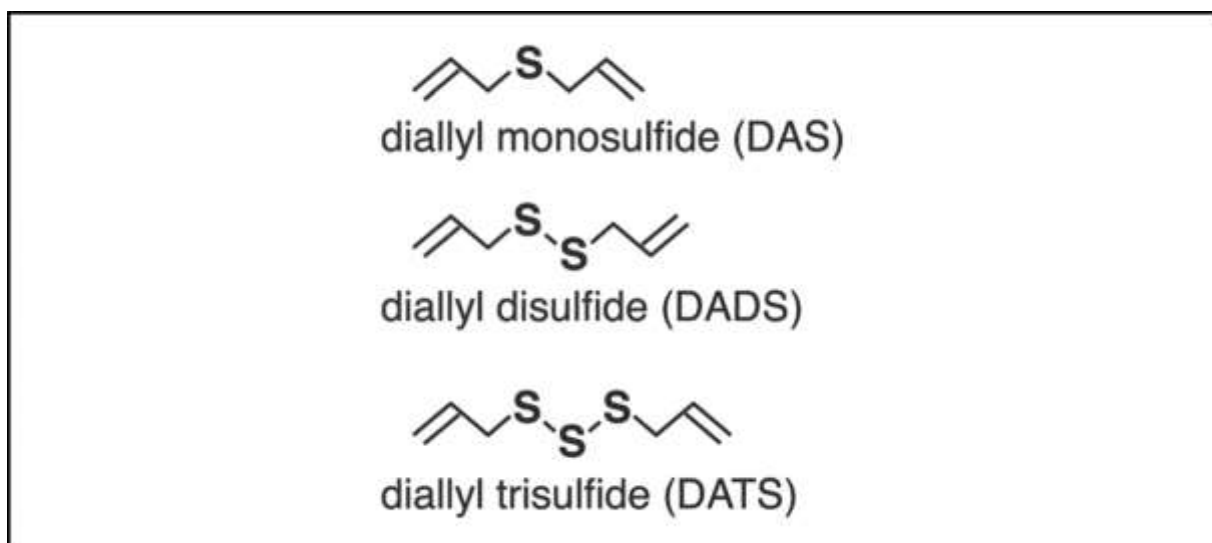


Figure 34 : quelques diallyl-oligosulfides de l'ail (115)

C. Les composés soufrés

Le bulbe d'ail frais intact renferme entre 0,35 et 1,15% d'alliine (sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine) un acide aminé soufré qui est inodore et stable. Le bulbe renferme également une enzyme appelée alliinase, une lyase constituée de 2 sous-unités qui transforme l'alliine en allicine (allyl-2propènethiosulfinate), acide pyruvique et ammoniac lorsque les tissus sont broyés ou coupés. (90)

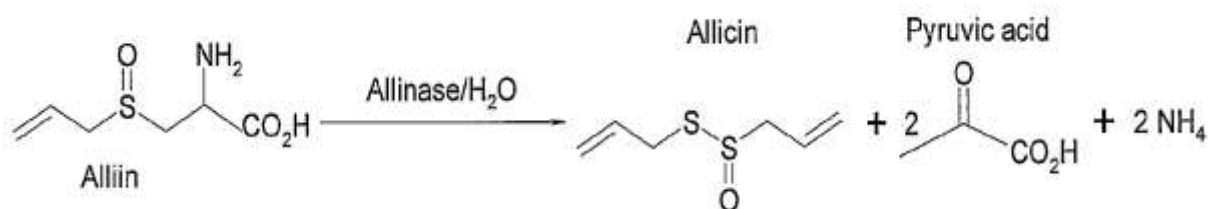


Figure 35 : dégradation de l'alliine en allicine(116)

L'allicine possède une odeur agréable, cependant, elle est très instable et se décompose facilement selon les conditions du milieu en de nombreux composés soufrés volatiles. Les plus importants sont les diallyl-oligodisulfides vus précédemment (huile essentielle à dérivés soufrés), les 6E et 6Z ajoènes, et des vinyldithiines.

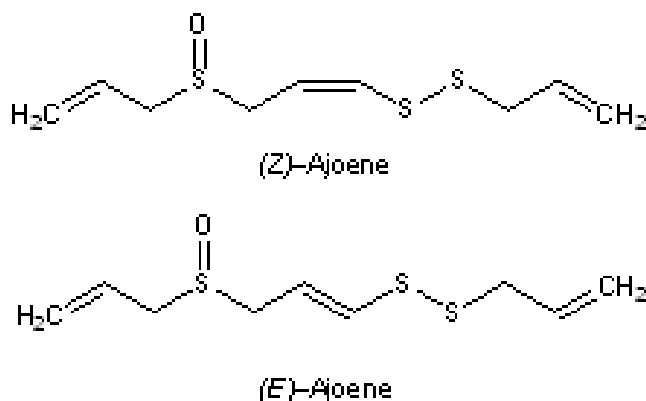


Figure 36 : 6E et 6Z ajoènes (116)

D. Les bases puriques

Les bases puriques ont pour structure centrale un noyau purique formé par l'annellation d'un noyau pyrimidine à un noyau imidazole. Leur biosynthèse qui n'implique pas un acide aminé, leur caractère amphotère, leur solubilité dans l'eau chaude et les solvants chlorés, font que les bases puriques ne sont, pour la plupart des spécialistes, pas considérées comme des alcaloïdes. (108)

La caféine fut isolée pour la première fois dans les grains de café en 1820. Puis en 1827, Oudry isola un composé de la feuille de thé qu'il nomma théine. Cependant, en 1898, on démontra que la théine et la caféine sont en fait la même substance. (108)

La caféine est la principale base purique des feuilles de thé puisqu'on la retrouve à des teneurs comprises entre 2 et 5% par rapport à la drogue desséchée. (108)

La théobromine est retrouvée à des teneurs comprises entre 0,15 et 0,20% du poids sec. La théophylline quant à elle est retrouvée à des teneurs comprises entre 0,02 et 0,04% de poids sec. (108)

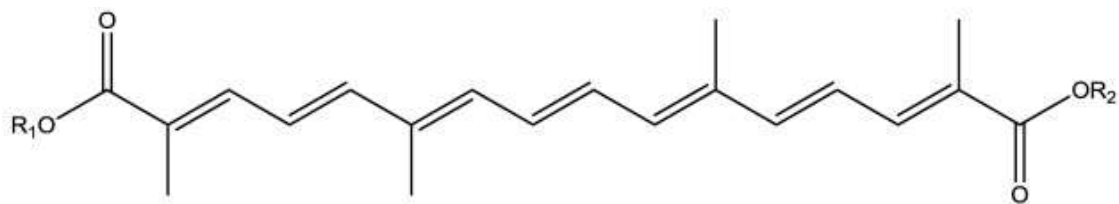


Figure 37 : structure des bases puriques présentes dans la feuille de thé (117)

E. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes font partis d'un grand groupe de molécules puisque plusieurs centaines de molécules différentes ont été identifiées. Ce sont des molécules tétraterpéniques qui sont formées par l'enchaînement de 8 unités isopréniques. Ils sont constitués par au moins 10 doubles liaisons conjuguées ce qui explique leur couleur jaune orangée. (118)

Les stigmates de safran comprennent des dérivés de caroténoïdes constitués principalement par la crocine (environ 2% du poids sec). La crocine est en fait un mono ou diglycosylester de la crocétine.



Crocine-1	$R_1 = R_2 =$ gentiobiosyl-	1
Crocine-2	$R_1 =$ gentiobiosyl -, $R_2 =$ glucosyl-	
Crocine-3	$R_1 = R_2 =$ glucosyl-	
Crocine-4	$R_1 =$ gentiobiosyl -, $R_2 =$ H	
Crocine-5	$R_1 =$ glucosyl -, $R_2 =$ H	
Crocétine	$R_1 = R_2 =$ H	2

Figure 38 : structure générale de la crocine et ses différences en fonction de la substitution (119)

La substitution des radicaux R_1 et R_2 permet de définir la molécule avec plus de précision. Par exemple, si les 2 radicaux sont du gentobiose, on sera en présence de la crocine-1 (ou A-crocine).

Des traces de β -carotène, α -carotène, lycopène et zéaxanthine ont été retrouvées dans les stigmates de safran. (118)

F. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques forment un très vaste et complexe ensemble de molécules chimiques. Au niveau structural, ce qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique sur lequel est lié directement un groupe hydroxyle libre ou intervenant dans une autre fonction. (108)

La feuille de thé vert renferme entre 20 et 36% de composés phénoliques par rapport au poids sec de la drogue. Ils représentent donc les principaux constituants phytochimiques de la feuille de thé vert. La concentration en polyphénols varie en fonction du degré de maturité de la plante, elle est plus importante chez la plante jeune. (108)

Nous allons voir à présent les différentes familles chimiques des polyphénols.

1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments universels chez les végétaux. Ils sont hydrosolubles, et sont responsables de la coloration des fleurs. Ils ont une origine biosynthétique commune et possèdent le même élément structural de base : le 2-phénylchromane (assemblage de 2 cycles aromatiques et d'un noyau pyrane). Le degré d'oxydation du noyau pyrane diffère en fonction des sous-familles des flavonoïdes.

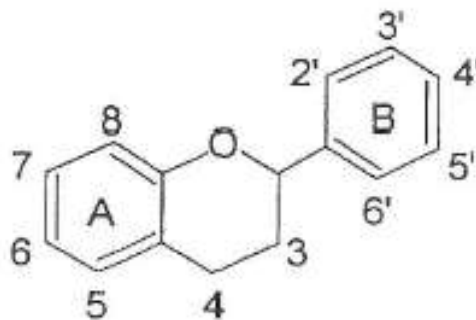


Figure 39 : structure du 2-phénylchromane (108)

a) Les flavanols

Les flavanols sont les composés phénoliques les plus abondants des feuilles de thé vert, puisqu'ils représentent environ 25% du poids sec de la drogue. Ils sont hydrosolubles et sont responsables de la saveur âpre spécifique du thé. Ils sont représentés par les catéchines que l'on appelle également flavan-3-ols. (108)

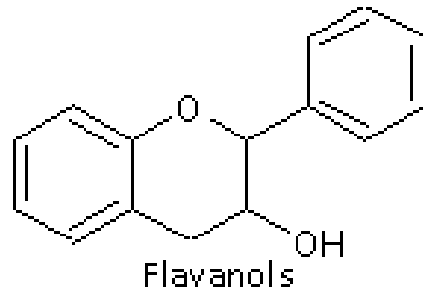


Figure 40 : structure de base des flavanols (120)

En fonction de la substitution du squelette de base par l'acide gallique et du niveau d'hydroxylation du cycle benzénique, on retrouve 4 principales catéchines présentes dans les feuilles de thé vert (108) :

- Le gallate d'épigallocatechine : EGCg
- Le gallate d'épicatéchine : ECg
- L'épigallocatechine : EGC
- L'épicatéchine : EC

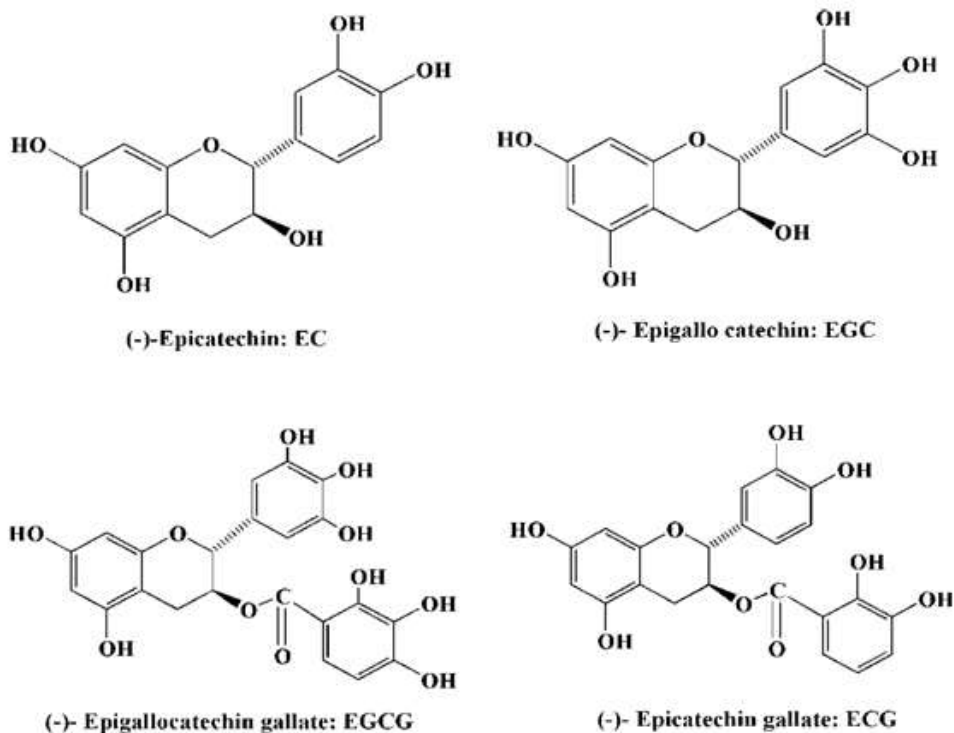
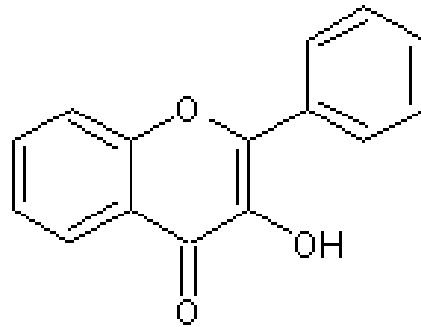


Figure 41 : structures des principales catéchines du thé vert (121)

b) Les flavonols

Les flavonols ont une structure assez proche des flavanols, cependant, le cycle pyrane est substitué en 3 par une fonction hydroxyle et en 4 par une fonction cétone. (108)



Flavonols

Figure 42 : structure de base des flavonols (120)

3 flavonols principaux, ainsi que leurs glycosides sont retrouvés dans les feuilles de thé vert (108) :

- La quercétine
- Le kaempférol
- La myricétine

Le glycoside est greffé en position 3 au niveau du cycle pyrane.

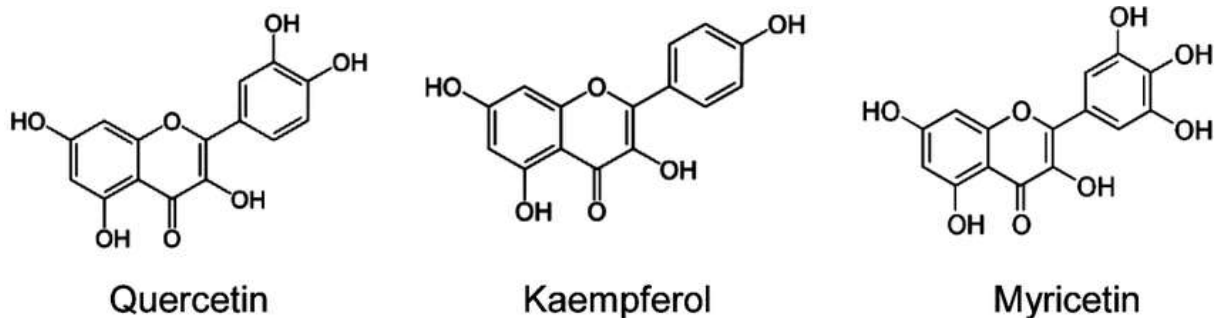


Figure 43 : structures des principaux flavonols du thé vert (122)

2. Les acides-phénols

Les acides-phénols sont des molécules qui possèdent une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Au niveau phytochimique, ces composés dérivent soit de l'acide benzoïque, soit de l'acide cinnamique. (123)

On retrouve environ 5% d'acides-phénols dans les feuilles de thé vert. (108)

Il y a des dérivés de l'acide cinnamique représentés principalement par l'acide caféique et l'acide chlorogénique. (109)

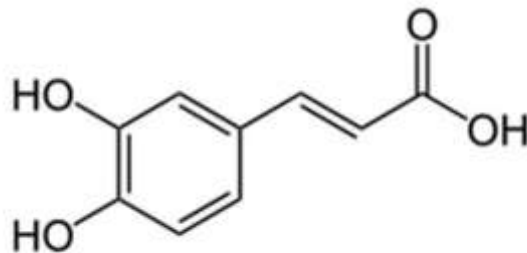


Figure 44 : acide caféique (124)

On retrouve aussi des dérivés de l'acide benzoïque, représentés par l'acide gallique. Cet acide se retrouve sous forme estérifiée ou sous forme de proanthocyanidines. (108)

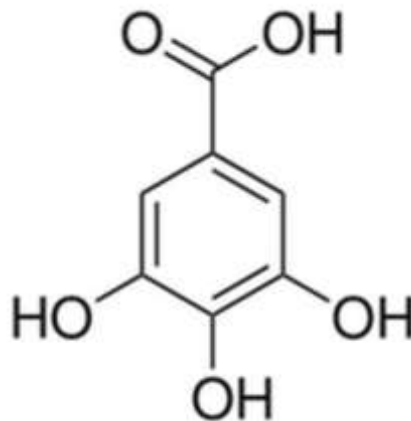


Figure 45 : acide gallique (125)

3. Les tanins

Les tanins sont des molécules polyphénoliques possédant des propriétés tannantes : c'est-à-dire qu'ils sont capables de transformer la peau fraîche en un matériau imputrescible, le cuir. (123)

Au niveau de la feuille de thé vert, on va retrouver des tanins appartenant à deux groupes différents. Tout d'abord, des tanins hydrosolubles formés par l'acide gallique se liant à une molécule de glucose pour former un tanin gallique : le 1,4,6-tri-O-galloyl- β -D-glucose. Puis, on retrouve des proanthocyanidols, des tanins composés dimères dont la structure centrale est un catéchol. (108)

G. Les autres constituants

1. Les vitamines

On retrouve dans les stigmates de safran, 0,01% de vitamine B2 ainsi que des traces de vitamines B1. (100)

Les feuilles de thé vert contiennent de la vitamine C (acide ascorbique) ainsi que des traces des vitamines du groupe B. (108)

2. Les minéraux et oligo-éléments

Le bulbe d'ail frais ainsi que la poudre d'ail contiennent du sélénium. (90)

Les stigmates de safran renferment environ 5% de minéraux tels que : le magnésium, le manganèse, le cuivre, le calcium, le zinc. (100)

On retrouve des nombreux minéraux et oligo-éléments dans les feuilles de thé vert tels que : le fluor, le potassium, l'aluminium, le calcium, le manganèse, le fer. (108)

3. Les glucides

Le bulbe d'ail renferme des fructanes. (90)

Le rhizome de curcuma renferme environ 40% d'amidon ainsi que des arabino-galactanes appelés ukocanes qui sont des sucres simples. (96)

Les stigmates de safran contiennent des polysaccharides : 5,2% de pentosanes, 6% de pectines et 13% d'amidon.

Les feuilles de thé contiennent environ 5% de glucides tels que la cellulose. (108)

4. Les protéines et les acides aminés

Les feuilles de thé vert contiennent environ 19 acides aminés différents tels que : l'arginine, la lysine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'histidine, la leucine, la valine, le tryptophane, la cytidine, la thréonine. Cependant, l'acide aminé le plus abondant et la théanine appelée également : γ -n-éthylglutamine. Cette molécule représente à elle seule 50% des acides aminés de la feuille de thé. (108)

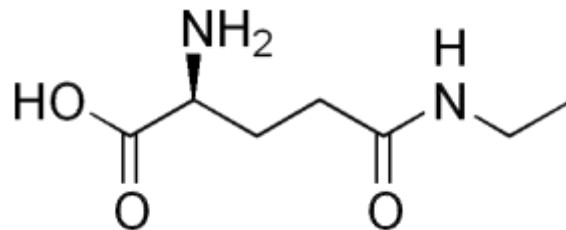


Figure 46 : théanine (126)

III. Etude pharmacologique

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux propriétés pharmacologiques de ces 4 plantes. Nous ferons une synthèse des différentes études *in vitro* dont ces plantes ont fait l'objet. Cela nous permettra d'appréhender leurs propriétés anti-oxydantes ainsi que leurs effets sur des lignées cellulaires cancéreuses.

Nous nous intéresserons par la suite aux études précliniques sur l'animal. En effet après avoir découvert les éventuelles propriétés d'une plantes lors d'études *in vitro*, les chercheurs doivent étudier dans des conditions plus complexes le comportement de l'extrait de plante ou de la molécule d'intérêt. C'est pourquoi des études *in vivo* chez l'animal sont nécessaires. Ces études nous permettrons de vérifier les effets chimopréventifs, anti-tumoraux, anti-métastatiques et chimio-sensitifs d'une substance.

A. Etudes *in-vitro*

Les études *in vitro* sont réalisées sur différentes lignées cellulaires cancéreuses (ou non). Des extraits de plantes ou des molécules isolées d'intérêt (comme la curcumine par exemple) sont mis en contact avec des lignées cellulaires pour évaluer leur potentiel cytotoxique et antioxydant. Ces modèles d'études permettent également de mettre en relief d'éventuels mécanismes d'action responsables des effets antioxydants et cytotoxiques.

1. Propriétés anti-oxydantes

a) Ail

De nombreuses études ont montré que l'ail et ses extraits possèdent une activité anti-oxydante puissante, ceci est dû à la présence de nombreux composés soufrés.

Une étude menée en 2006, a montré que l'ail ainsi que ses extraits étaient capables de protéger l'organisme des dommages causés par le stress oxydant. L'alliine supprime la formation d'ions superoxydes via le système xanthine/xanthine oxydase probablement grâce à un mécanisme d'échange de groupement thiol. L'alliine ainsi que les allyl disulfides agissent comme des récupérateurs des radicaux hydroxyles. Les allyl disulfides préviennent la peroxydation lipidique. (127)

Une autre étude a été menée sur des extraits d'ail vieilli (AEG). Les extraits d'ail vieilli ne sont pas réellement de l'ail. En effet, le processus de vieillissement qui dure environ 2 ans permet l'élimination des composés irritants de l'ail. Cela rend l'ail tout à fait sûr d'utilisation. Cette étude a montré que l'extrait d'ail vieilli permettait de prendre en charge les espèces réactives de l'oxygène, d'augmenter l'effet des enzymes anti-oxydantes comme la catalase, la SOD et la glutathion peroxydase, et d'augmenter la concentration de glutathion intracellulaire. D'un point de vue physiologique, l'extrait d'ail vieilli inhibe la peroxydation lipidique, réduit les dommages dû aux ischémies/reperfusions myocardiques, protège les cellules endothéliales contre les molécules pro-oxydantes et protège l'ADN contre les radicaux libres. (128)

b) Curcuma

Les curcuminoïdes et notamment la curcumine sont étudiés depuis longtemps pour leurs effets antioxydants.

De nombreuses études ont été menées depuis près de 40 ans. Ces études ont montré que la curcumine et ses dérivés (desméthoxycurcumine et bisdesméthoxycurcumine) protègent l'hémoglobine de l'oxydation. Des extraits de curcumine ont inhibé la peroxydation lipidique sur des cellules de foie de rats, sur des membranes érythrocytaires et sur des homogénats cérébraux. (129)

L'activité antioxydante de la curcumine est entraînée par des enzymes comme la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. (129)

Il a été montré que la curcumine avait un pouvoir antioxydant 10 fois supérieur à celui de la vitamine E. (129)

In vitro, la curcumine peut, de manière significative, inhiber la production de composés réactifs de l'oxygène tels que : l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. (130)

Le mécanisme antioxydant de la curcumine est probablement attribué à sa structure particulière, formée de phénols méthoxylés et de la forme énol de la β -dicétone. (130)

c) Safran

La crocine et la crocétine sont des caroténoïdes qui ont un pouvoir antioxydant. En effet, ils protègent les cellules des effets potentiellement dangereux des radicaux libres (peroxyde d'hydrogène, ion superoxyde, radical hydroxyle). Les caroténoïdes n'agissent pas seuls, puisqu'ils entrent en synergie avec le safran.

Dans une étude menée en 2009, des chercheurs ont évalué l'activité antioxydante *in vitro* d'extraits aqueux et éthanoliques de safran ainsi que de ses constituants : la crocine et le safran. Pour cela des préparations cellulaires de rats ont été utilisées (131) :

- Le dosage de désoxyriboses.
- La peroxydation lipidique de membranes érythrocytaires.
- La peroxydation lipidique non enzymatique microsomale hépatique.

Dans le dosage de désoxyriboses, tous les agents (extraits aqueux et éthanolique de safran, crocine et safran) ont montré une activité de piégeage des radicaux hydroxyles.

Des échantillons ont également été préparés sans EDTA (chélateur d'ions métalliques et notamment de Fer), il a été montré qu'en l'absence d'EDTA, la crocine, le safran ainsi que les extraits aqueux et éthanolique de safran exerçaient une activité chélatrice des ions ferreux. (131)

Dans la peroxydation de membranes érythrocytaires ainsi que dans la peroxydation non enzymatique de microsomes de foie, tous les agents ont montré une diminution significative de la peroxydation lipidique, ainsi que de la formation de MDA, (malondialdéhyde) qui est formé lors de l'oxydation des lipides membranaires.

d) Thé vert

Les flavonols (quercétine, kaempférol et myricétine) ainsi que les catéchines (EGC, EGCg, EC, ECG) sont les flavonoïdes les plus abondants dans les feuilles de thé vert.

Une tasse de thé vert est réalisée en mélangeant 2g de feuilles de thé vert à 200ml d'eau chaude. Elle contiendra de 600 à 900 mg de substances hydrosolubles dont 30 à 40% sont des catéchines. L'épigallocatechine-3-gallate (EGCg) est la catéchine la plus abondante dans la feuille de thé. (132)

De nombreuses études ont montré que les polyphénols de thé vert sont de puissants piègeurs de radicaux libres tels que l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le radical hydroxyle, et l'oxyde nitrique, ainsi que des chélateurs de métaux lourds (fer notamment), qui interviennent dans les réactions d'oxydation. (133)

Les catéchines du thé vert sont caractérisées par des groupes di- ou tri-hydroxyle sur le cycle B et des groupes méta-5,7-dihydroxyle sur le cycle A. Ces structures fournissent de fortes activités antioxydantes. Cette activité est encore augmentée avec la présence de la structure tri-hydroxyle sur le cycle D (cycle gallate) de l'EGCg et l'ECG. (134)

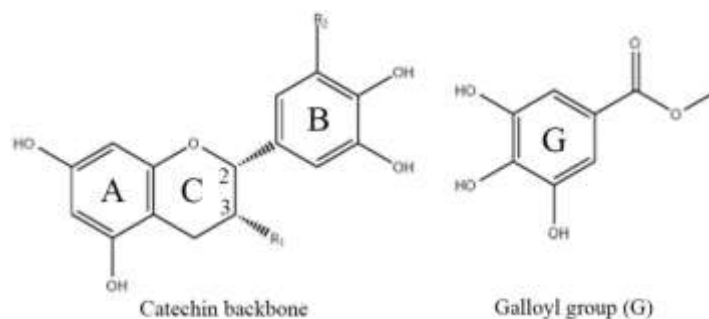


Figure 47 : structure générale des catéchines (134)

Il est à noter que comme de nombreux antioxydants, les polyphénols du thé vert, et notamment les catéchines peuvent se comporter comme des agents pro-oxydants. En effet, ils sont assez instables, et subissent des réactions auto-oxydatives, entraînant la production de ROS. (132)

Cependant, ces effets pro-oxydants peuvent se montrer intéressants puisqu'ils peuvent entraîner l'apoptose de certaines lignées de cellules cancéreuses.

Nous pouvons citer cette étude réalisée en 2005. Des cellules de macrophages de souris RAW 264.7, ainsi que des cellules leucémiques promyélocytaires humaines HL-60 ont été traitées avec 50 μ M d'EGCg. Cela

a conduit à la formation de ROS et à une augmentation concomitante du nombre de cellules apoptotiques. L'inclusion d'une catalase exogène ainsi que d'une SOD a réduit le nombre de cellules apoptotiques et de ROS. Cela montre que dans certaines conditions particulières les polyphénols du thé vert peuvent se comporter comme des pro-oxydants. (135)

2. Propriétés cytotoxiques

a) Ail

De nombreuses études, visant à démontrer les propriétés cytotoxiques de l'ail *in vitro*, ont été réalisées. Ces études se portent sur les nombreux composés soufrés présents dans l'ail, tels que : l'allicine, les diallyl oligosulfides et les ajoènes.

Une étude publiée en 2004, étudiait l'effet des diallyl oligosulfides sur le cycle cellulaire de cellules cancéreuses de foie humain. Pour cela, ces cellules ont été mises en contact avec des concentrations similaires (10, 50 ou 100 μM) en : DAS, DADS et DATS. Les résultats ont montré que le DATS avait une bien meilleure efficacité pour arrêter le cycle cellulaire en phase G2/M de ces cellules cancéreuses. (136)

Ces diallyl oligosulfides ont également été testés sur une lignée de cellules d'adénocarcinome humain A549. Une apoptose significative de cellules a été montrée en présence de DATS et de DADS mais pas en présence de DAS. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'apoptose cellulaire notamment, l'activation de la kinase C-Jun N-terminale, la régulation positive de p53 et la régulation négative bcl-2. (137)

Le DATS a été étudié sur la croissance de deux lignées cellulaires humaines : une lignée de cellules cancéreuses mammaires MCF-7 et une lignée de cellules épithéliales mammaires non cancéreuses MCF-12a. Le DATS, supprime la viabilité des cellules MCF-7 et MCF-12a en induisant l'apoptose cellulaire. Cette apoptose a été largement plus significative sur la lignée MCF-7. Il a été montré, une hausse de la protéine pro apoptotique Bax ainsi que de la protéine p53. (138)

Une autre étude a été réalisée sur des cellules cancéreuses pancréatiques humaines avec un gène p53 de type sauvage (Capan-2). Une solution de DATS à 100 μM a été mise en contact avec les cellules cancéreuses. Le DATS a supprimé la viabilité cellulaire des cellules pancréatiques humaines en augmentant la proportion de cellules de la phase G2/M, et en induisant une apoptose cellulaire. Une analyse par Western Plot a montré une

augmentation des protéines telles que : la protéine p53, la protéine p21 et la cycline B1, elles entraînent toutes un arrêt du cycle cellulaire. (139)

D'autres études ont porté sur les ajoènes, autres composés soufrés présents dans l'ail.

Dans cette étude datant de 1998, il a été montré que l'ajoène induisait l'apoptose de cellules leucémiques humaines mais pas de cellules sanguines monocytaires périphériques issues d'un donneur sain. Cette action est dose et temps dépendants. L'ajoène a augmenté la production de peroxyde intracellulaire (espèce réactive de l'oxygène), et a activé le facteur de transcription NF-kB. (140)

b) Curcuma

La curcumine extraite du curcuma joue un rôle majeur dans de nombreuses pathologies, notamment les cancers. En effet, elle est capable d'inhiber la croissance de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses telles que (141) :

- Les leucémies
- Les lymphomes
- Les cancers gastro-intestinaux
- Les cancers génito-urinaires
- Les cancers du sein
- Les mélanomes
- Les cancers broncho-pulmonaires
- Les sarcomes
- Les cancers du pancréas

Cela nous montre que la curcumine est capable d'affecter de nombreuses cibles cellulaires.

Une étude datant de 2015 a analysé l'effet de la curcumine sur une lignée de cellules pulmonaires cancéreuses non à petites cellules (A549). La curcumine a été mise en contact avec les cellules A549 à des temps et concentrations croissants. Il a été montré qu'elle inhibait la viabilité cellulaire de manière temps et concentration dépendants. Il est à noter que plus la concentration de curcumine était élevée, plus le taux d'apoptose cellulaire était important. La curcumine supprime la voie de signalisation PI3K/Akt ; cette voie de signalisation joue un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. (142)

Une autre étude s'est intéressée à l'effet de la curcumine sur la prolifération de cellules cancéreuses gastriques humaines (SGC-7901). La curcumine a

inhibé de manière significative la prolifération cellulaire. Cette dernière a pour cible moléculaire les canaux potassiques mitochondriaux sensibles à l'ATP, appelés mitoKATP. Il semblerait que l'ouverture de ces canaux atténue l'apoptose cellulaire en maintenant le potentiel membranaire mitochondrial. L'ouverture altérée de ces canaux, entraînée par la curcumine entraîne une augmentation de l'apoptose cellulaire.

Toutefois, l'effet de la curcumine a été diminué de manière significative lorsque l'on a mis en contact la curcumine avec le diazoxide. Cette molécule permet l'ouverture sélective des mitoKATP. (143)

Une étude a été réalisée pour connaître les effets de la curcumine sur des lignées cellulaires cancéreuses mammaires (MDA-MB-231 et MCF-7). Pour cela, ces différentes lignées ont été exposées à la curcumine à des concentrations croissantes pour des durées de 24 ou 48h. Il a été montré une diminution de la viabilité cellulaire, ainsi qu'une augmentation de l'apoptose cellulaire et cela de manière concentration et temps dépendants. Au niveau morphologique, les cellules de ces deux lignées, présentaient une condensation chromosomique et une dénaturation mitochondriale. Au niveau moléculaire, l'expression de deux protéines intervenant dans la prolifération cellulaire a été analysée. Il en découle une augmentation de l'expression de la protéine pro-apoptotique BAX et une diminution de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. (144)

La curcumine a également été testée contre des lignées cellulaires de mélanome (C32, G-361, WM266-4). Ces différentes lignées ont été traitées avec des concentrations croissantes en curcumine. La curcumine a diminué la viabilité cellulaire, et a augmenté l'apoptose cellulaire de manière significative chez les 3 lignées.

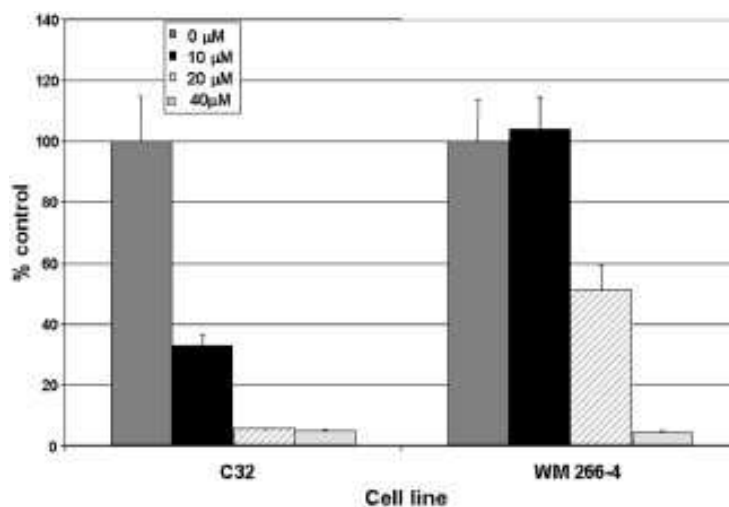


Figure 48 : Pourcentage de viabilité cellulaire de 2 lignées à différentes concentration de curcumine (145)

Au niveau moléculaire, l'activité de NF-Kb une protéine impliquée dans la régulation négative de l'apoptose a été inhibée. Un de ses modulateurs, le IKK a été inhibé par la curcumine. (145)

c) Safran

Certains composés présents dans le safran tels que le safranal et la crocine se sont montrés intéressants vis-à-vis de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses.

Une étude datant de 2007 s'est intéressée à l'effet d'un extrait de safran ainsi que de la crocine sur différentes lignées de cellules cancéreuses humaines de côlon (HCT-116, HT-29 et SW-480). L'extrait de safran et la crocine ont été incubés avec les différentes lignées cellulaires pendant 48h, à des concentrations de 1 mM et 3 mM. Il a été montré que l'extrait de safran et la crocine avaient un effet antiprolifératif significatif sur les 3 lignées. L'effet étant plus marqué sur la lignée HCT-116. En contact de l'extrait de safran à une concentration de 1mM et de 3mM, le pourcentage de prolifération de la lignée HCT-116 était respectivement de 45,5% et de 6,8%. En contact de la crocine à la concentration de 1mM ce pourcentage était de 2,8%. (146)

Une autre étude s'est intéressée au mécanisme d'action de la crocine. Pour cela, la crocine a été mise en contact avec plusieurs lignées cellulaires cancéreuses du sein (HeLa, CC1059SH, HCC70, HCC166). Il s'est avéré que la crocine présentait un effet antiprolifératif significatif. La crocine dépolymérise les microtubules mitotiques et induit la formation de fuseaux de division multipolaires de la cellule. Cela entraîne une mauvaise ségrégation et un mauvais alignement des chromosomes. Lors de la métaphase, la formation de la plaque équatoriale de division est empêchée et donc le bon déroulement de la mitose est compromis. (147)

Une étude de 2014 s'est intéressée au safranal. Ce composé volatile présent en grande quantité dans le safran a été mis en contact avec des cellules de neuroblastome de souris (N2A). Le neuroblastome est une tumeur neuroendocrine provenant de n'importe quel élément de la crête neurale du système nerveux sympathique. Cette lignée cellulaire a été mise en contact avec des concentrations croissantes en safranal pour une durée maximale de 72h. Le safranal a exercé une action cytotoxique significative dépendante du temps et de la concentration. Cette toxicité cellulaire est associée à des changements morphologiques au niveau de la cellule, tels qu'une réduction du volume cellulaire et un arrondissement des cellules. (148)

Dans cette étude de 2013, le safranal a été mis en contact avec deux lignées cellulaires humaines ; une lignée cancéreuse de prostate (PC-3) et une lignée non cancéreuse de poumon (MRC-5). Ces deux lignées cellulaires ont été cultivées à des concentrations croissantes en safranal pendant 72h. Le safranal a exercé un remarquable effet cytotoxique temps et concentration dépendants sur les cellules cancéreuses PC-3. Des changements morphologiques comme par exemple une augmentation du volume cellulaire ont été observés pour la lignée de cellules cancéreuses. En revanche, il n'y a eu aucun effet cytotoxique ni aucun changement morphologique chez la lignée non cancéreuse MRC-5. Cela tend à prouver la relative innocuité du safranal sur les cellules saines. (149)

d) Thé vert

Ce sont les polyphénols et plus précisément les catéchines qui se révèlent intéressants et qui présentent un pouvoir cytotoxique *in vitro*.

Le potentiel cytotoxique des catéchines est pourtant difficile à évaluer. En effet, il varie en fonction du type de catéchine et de la lignée cellulaire concernée. (150)

Dans cette étude, chaque catéchine, l'épicatéchine (EC), le gallate d'épicatéchine (ECg), l'épigallocatechine (EGC), le gallate d'épigallocatechine (EGCg), a été mise en contact avec différentes lignées cellulaires humaines tumorales :

- Une lignée cellulaire cancéreuse localisée de prostate (HH870)
- Une lignée cellulaire cancéreuse métastatique de prostate (DU145)
- Une lignée cellulaire cancéreuse ovarienne peu différenciée (HH450)
- Une lignée cellulaire cancéreuse ovarienne mal différenciée (HH639)

L'ECg et l'EGCg se sont montrés de bien meilleurs candidats que les autres catéchines qui n'ont eu que peu d'effets.

A des concentrations supérieures à 50µM, l'ECg et l'EGCg ont tous les 2 affecté la densité de chaque lignée cellulaire. L'ECg a diminué la densité cellulaire des lignées DU145, HH870 et HH639 plus efficacement que l'EGCg. A l'inverse, ce dernier, a inhibé la croissance cellulaire de la lignée HH450 plus efficacement que l'ECg.

Ces 2 catéchines prolongeaient également le temps de dédoublement de toutes ces lignées cellulaires. De plus, aucun dédoublement n'a été observé pour les cellules de la lignée HH639 traitées pour l'ECg, au lieu de cela, le nombre de cellules a diminué, suggérant un phénomène de mort cellulaire. (150)

Une étude s'est intéressée à l'effet de l'EGCg sur différentes lignées de cellules cancéreuses pancréatiques (PANC-1, MIA PaCa-2, HS766T, ASPC-1). Pour cela, ces lignées ont été mises en contact avec des concentrations croissantes en EGCg. Il a été montré que l'EGCg a inhibé la viabilité cellulaire et entraîné l'apoptose cellulaire de ces 4 lignées. Toutefois les lignées PANC-1 et MIA PaCa-2 se sont montrées plus sensibles. Le mécanisme d'action de l'EGCg reste peu clair, mais les chercheurs ont montré qu'il arrêterait le cycle cellulaire en phase G1 et qu'il pourrait augmenter la concentration de protéines pro-apoptotiques comme Bax et diminuer la concentration de protéines anti-apoptotiques comme Bcl-2. (151)

B. Etudes *in vivo* chez l'animal

Les études *in vivo* sont des études réalisées sur un organisme vivant animal (rat, cobaye, chien, singe, lapin). Elles permettent d'étudier le comportement d'un extrait de plante ou d'une molécule au sein d'un organisme complexe.

1. Effets chémopréventifs

La chémoprévention est une technique de prophylaxie qui consiste à administrer à un organisme animal un produit (médicaments, plantes, extraits de plantes, vitamines) pour diminuer la survenue d'une maladie donnée. Dans notre étude, il s'agira des cancers.

a) Ail

De très nombreuses études se sont intéressées aux effets chémopréventifs de l'ail et de ses composés. Les molécules les plus étudiées sont les diallyl oligosulfides qui présenteraient le plus gros potentiel. Parmi ces composés, le DATS semble le plus prometteur.

Une étude menée chez le rat s'est intéressée à l'effet chémopréventif du DAS. Pour cela, une dose de n-nitrosométhylbenzylamine (NBMA) a été injectée à des concentrations croissantes (3mg/kg et 5mg/kg) à différents groupes de rats. Trois heures avant l'injection de NBMA, une dose de 200 mg/kg de DAS a été administrée par voie orale aux rats. Chez les rats traités par DAS, il y a eu une baisse significative des lésions de l'ADN ainsi qu'une diminution des aberrations nucléaires. Il a également été montré que l'activation hépatique du NBMA (cette molécule a besoin d'une activation hépatique pour exprimer tout son potentiel cancérigène) était fortement diminuée chez les rats prétraités au DAS. (152)

Une étude menée sur des souris a montré que l'application de 12-O-tétracanoylphorbol-13-acétate (TPA) induit l'expression de cyclooxygénase-2 (COX-2). Cette enzyme est impliquée dans l'inflammation, et se retrouve dans les lésions précancéreuses et cancéreuses. Le DATS appliqué 30 min avant le TPA sur une partie dorsale rasée de peau chez la souris à des doses de 5 et 25 μmol dans 0,2mL de véhicule, a montré une diminution significative de l'expression des COX-2. (153)

De plus, dans cette étude la survenue de papillomes a été étudiée. Pour cela, on a appliqué une seule fois (sur une partie dorsale de peau rasée) chez des souris du diméthylbenzoanthracène (DMBA) qui est un agent initiateur de tumeur. Une semaine plus tard et cela pendant 20 semaines, on a appliqué

deux fois par semaine du TPA, cette application de TPA était précédée d'une application de DATS. Chez les souris non traitées par DATS, la survenue de papillomes était de 100%. Chez les souris traitées par 5 μ mol et 25 μ mol de DATS dans 0,2mL de véhicule la survenue de papillome avait diminué respectivement de 22,22% et de 71,08%. (153)

b) Curcuma

De nombreuses études menées chez les rongeurs (souris, cobayes, rats) se sont intéressées aux propriétés chémopréventives du curcuma, et notamment, de la curcumine. Cette dernière est à l'origine de nombreuses publications qui ne sont pas toutes sérieuses d'un point de vue méthodologique.

Une étude s'est intéressée à l'effet de la curcumine en administration *per os* chez la souris. La curcumine a été ajoutée à l'alimentation des souris à des pourcentages variant de 0,2 à 4%. Il a été montré que cette administration diminue la tumorigénèse de l'estomac induite par le benzo(a)pyrène chez les souris A/J, la tumorigénèse du duodénum induite par le N-éthyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine chez les souris C57BL/6 et la tumorigénèse du colon induite par l'azoxyméthane chez les souris CF-1. Le pourcentage de diminution était le plus fort lorsque la curcumine était administrée une semaine avant, pendant et une semaine après l'injection du carcinogène. (154)

Il est toutefois difficile d'extrapoler cette étude chez l'homme car la curcumine administrée seule n'est que très peu résorbée par le tube digestif. Alors se pourrait-il qu'elle exerce son action localement sur le tube digestif ?

L'administration en topique de la curcumine a été étudiée chez la souris. Des souris CD-1 ont d'abord été traitées par voie topique par un agent initiateur de tumeur, le 7,12 diméthylbenz(a)anthracène puis, pendant 20 semaines, elles ont été traitées par un agent promoteur de tumeur : le TPA (O-tétradécanoylphorbol-13-acétate). L'application de TPA était précédée d'une application de curcumine. Les doses les plus élevées de curcumine inhibaient de manière remarquable la formation de tumeurs cutanées. (155)

L'administration d'un extrait éthylique de curcuma chez des rates exposées aux DMBA (7,12 diméthylbenz(a)anthracène) a montré une diminution significative de la tumorigénèse mammaire. L'extrait éthylique de curcuma s'oppose à l'activité initiatrice du DMBA. Il est à noter que l'extrait aqueux de curcuma n'a pas montré d'effet significatif. Cela montre que la curcumine n'est pas soluble dans l'eau. (156)

Des chercheurs se sont intéressés à l'effet préventif de la curcumine sur la survenue de cancers oraux chez des rats albinos. Pour cela, ils ont administré à des rats une molécule : la 4-nitroquinoline 1-oxyde, qui est un agent initiateur de tumeur pendant 12 semaines. Ils ont ensuite administré aux rats une dose de curcumine par voie orale allant de 30 mg/kg à 100 mg/kg pendant 12 semaines. Les rats ont ensuite été euthanasiés et leurs langues ont été analysées. Les chercheurs ont montré que chez les rats traités par curcumine, les anomalies cellulaires ont été fortement diminuées, ainsi que l'expression de certaines protéines responsables de la prolifération cellulaire comme la protéine Bcl-2. La curcumine n'étant que très peu absorbée par voie orale, il pourrait s'agir d'un effet préventif par action locale. (157)

c) Safran

Le safran est une plante d'intérêt dans la prévention des cancers. De nombreuses études menées chez l'animal se sont intéressées aux propriétés d'extraits de safran ou à ses molécules les plus actives, comme la crocétine et la crocine.

Une étude a évalué le bénéfice de l'administration d'un extrait aqueux de safran à des doses croissantes 100, 150 et 175 mg/kg pendant 50 semaines par voie intrapéritonéale à des rats prétraités par la méthyl-nitrosoguanidine, un agent inducteur de cancers gastriques (100 µg/ml pendant 40 semaines). Les chercheurs ont sacrifié les rats, puis ont étudié les lésions histologiques de l'estomac des rats. Ces lésions allaient de l'hyperplasie à l'adénome. 20 % des rats ayant reçu l'extrait de safran ne présentaient aucune lésion, et aucun de ces rats ne présentait d'adénome, comparativement au groupe témoin. Le ratio apoptose/prolifération était augmenté chez les rats traités par extrait aqueux de safran. (158)

Du safran a été administré à des rats à différentes doses 75, 150 et 300 mg/kg par jour et par voie orale. Cette administration a débuté 2 semaines avant une injection de diéthyl-nitrosamine (un agent inducteur de cancer du foie) et s'est poursuivie 22 semaines après l'injection. Le safran a réduit de manière considérable l'incidence et le nombre de nodules hépatiques. Le safran a inhibé le stress oxydant en restaurant le taux d'enzymes comme la superoxyde dismutase et la catalase. Il a également stoppé le cycle cellulaire et réduit les dommages de l'ADN. (159)

Une étude de 2016, a analysé l'effet de la crocine et de la crocétine dans la survenue de cancer du sein induit par la N-nitro-N-méthylurée chez des rates.

Les rates ont reçu 3 injections de N-nitro-N-méthylurée (50 mg/kg), et la crocine et la crocétine ont été administrées par gavage (100 mg/kg), 20 jours avant et une semaine après la première injection de l'agent inducteur de tumeur. Puis ce traitement par crocine ou crocétine a été administré tous les 3 jours jusqu'à la fin de l'expérience. Plusieurs paramètres ont été analysés :

- Le volume de la tumeur.
- La période de latence (période entre la 1^{ère} injection de l'agent inducteur et la survenue de tumeur).
- L'incidence des tumeurs : le nombre de rates qui ont développé une tumeur.
- Le nombre de tumeurs par rates.

Le nombre de tumeurs et le volume des tumeurs ont significativement diminué dans les groupes de rates traitées par crocine ou crocétine. L'incidence des tumeurs a également diminué. En effet dans le groupe non traité par les caroténoïdes de safran, elle était de 77%, dans le groupe traité par crocétine de 22% et dans le groupe traité par crocine de 44%. (160)

d) Thé vert

Le thé vert est une boisson universelle. Il est donc intéressant de savoir si ce dernier présente un effet préventif à l'égard de la survenue de certains cancers. Pour cela, de nombreux chercheurs ont essayé de répondre à cette question. Ils ont étudié l'effet du thé ajouté à la boisson de nombreux animaux (cobaye, souris, rats), ainsi que l'effet de certaines molécules du thé, telles que les catéchines.

On a induit chez des souris un hépatocarcinome en incluant de la diéthylnitrosamine dans leur eau de boisson pendant 2 semaines. Ensuite, pendant 34 semaines, on a ajouté à leur eau de boisson 0,1% EGCG, une des catéchines majeures du thé vert. L'EGCG diminuait de manière significative l'incidence des adénomes hépatiques chez les souris traitées, par rapport au groupe témoin (environ 60%). Il est nécessaire ici de préciser qu'avant le stade hépatocarcinome, il faut passer par le stade adénome. Il y avait une diminution des taux sériques d'insuline, des acides gras libres, des protéines pro-inflammatoires telles que le TNF α , et l'interleukine 6. (161)

On a induit chez des rats, un cancer colorectal, en les exposant à du diméthylhydrazine (DMH) par injection sous cutanée à des doses de 20 mg/kg, une fois par semaine pendant 10 semaines. Des rats ont été traités uniquement avec l'agent inducteur de tumeur, d'autres ont été traités quotidiennement avec 2% de thé vert, d'autres enfin ont été traités quotidiennement avec 0,1% de pigments de thé vert. Les rats ont été

sacrifiés au bout de 32 semaines. Les chercheurs ont analysé la survenue d'ACF (aberrant crypt foci) qui est un état pré-cancéreux avant le stade carcinome. Les rats recevant uniquement le DMH ont développé environ 249,88 ACF, ceux traités par 2% de thé vert 148,25 et ceux traités par 0,1% de pigments de thé vert 204,25.

Chez les rats ayant développé un carcinome, le nombre de tumeurs par rat pour le groupe DMH était de 2,55 avec un volume de 294,69 mm³, pour le groupe traité à 2% de thé vert 1,35 avec un volume de 66,87mm³ et pour le groupe traité à 0,1% de pigments de thé vert 1,45 pour un volume de 94,83mm³. (162)

Des souris SKH-1 nude ont été exposées aux UVB 2 fois par semaines pendant 20 semaines. Certaines d'entre elles, ont reçu des applications topiques d'EGCG dosé à 6,5 pmol, 1 fois par jour, 5 jours sur 7 pendant 18 semaines. Les souris ayant reçu de l'EGCG par voie topique ont vu leur nombre de tumeurs bénignes et malignes diminuer respectivement de 55% et 66% par rapport au groupe ne recevant pas d'EGCG. (163)

2. Effets anti-tumoraux et anti-métastatiques

Les études se sont principalement déroulées sur des modèles murins. Des cancers sont induits chez l'animal (soit en leur greffant des cellules cancéreuses humaines, soit en les exposant à des agents cancérogènes). Les animaux ayant développé un cancer sont ensuite exposés à différentes molécules actives issues des végétaux (curcumine, catéchines, caroténoïdes, composés soufrés), les chercheurs étudieront leurs effets sur la taille et le volume des tumeurs, ainsi que sur la formation de métastases.

a) Ail

Des souris femelles albinos ont reçu une injection de cellules EAC, cela a entraîné la formation d'un cancer. Elles ont reçu 2 jours avant l'injection puis durant 19 jours après l'injection du DADS par voie intrapéritonéale à une dose de 50 mg/kg. Les chercheurs ont montré une réduction de la croissance tumorale. Des enzymes comme les caspases-3 (pro-apoptotiques) et les superoxydes dismutases présentaient une activité plus élevée. (164)

Le DAS a inhibé de manière significative la formation de métastases chez des souris C57BL à qui des cellules de mélanome avaient été injectées. Le DAS a réduit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6. Le VEGF qui est un facteur pro-angiogénique a vu également sa

production fortement diminuer. Cela a réduit considérablement la formation de néo vaisseaux. (165)

Des souris leucémiques WEHI-3 ont été exposées à du DAS. Ce dernier a diminué la viabilité des cellules leucémiques de manière dose dépendante. (166)

Le DATS a été administré à des souris mâles athymiques greffées avec des cellules PC-3 (cellules cancéreuses de prostate humaine), 3 fois par semaine, à des doses de 6 pmol. La croissance des cellules cancéreuses a été significativement retardée. Le volume des tumeurs des souris témoins était environ 3 fois plus élevé. (167)

b) Curcuma

La curcumine a fait l'objet de nombreuses recherches chez l'animal (modèle murin principalement) pour démontrer ses propriétés anticancéreuses et anti-métastatiques.

Des chercheurs ont injecté à des souris mâles, des cellules cancéreuses humaines de prostate PC-3. Lorsque les tumeurs ont atteint un volume de 300 mm³, les souris ont été divisées en 5 groupes. Le groupe A recevant une solution saline, le groupe B de l'éthanol et du polyéthylène glycol et les groupes H,M,L de la curcumine à différentes concentrations, respectivement 100,50 et 25 mg/kg par voie intra-abdominale. Au bout de deux semaines, les volumes des tumeurs des souris des groupes A et B ont considérablement augmenté. En revanche les volumes des tumeurs des souris des groupes H,M,L ont significativement diminué et cela de manière dose dépendante. L'expression de Bcl-2, une protéine antiapoptotique était diminuée dans les groupes recevant de la curcumine. (168)

Des cellules cancéreuses pulmonaires CL1-5 ont été injectées à des souris immunodéficientes. De la curcumine en suspension dans du propylène glycol a été administrée par voie orale (1g/kg) aux souris pendant 5 semaines. A l'issue de ces 5 semaines, les souris ont été sacrifiées, les chercheurs ont montré que la curcumine avait inhibé l'invasion ainsi que la migration cellulaire. (169)

Des cellules cancéreuses humaines de pancréas ont été injectées à des souris femelles. Après 2 semaines, les souris ont été divisées en 2 groupes : le 1^{er} groupe recevant une alimentation normale, et le 2^{ème} groupe recevant une alimentation enrichie en curcumine (0,6%) pendant 4 semaines. Les souris ont été sacrifiées, et les chercheurs ont montré que le volume moyen

des tumeurs des souris recevant de la curcumine dans leur alimentation était significativement diminué. Il a également été démontré que l'expression de protéines pro-inflammatoires comme COX-2 et pro-angiogéniques comme VEGF était diminuée chez les souris recevant de la curcumine dans leur alimentation. (170)

Une étude a montré que l'administration par voie systémique de curcumine chez des souris souffrant d'hépatome ascitique Yoshida AH-130 durant 6 jours, diminuait de 31% la croissance tumorale. (171)

c) Safran

La crocine et la crocétine ont fait l'objet d'études chez l'animal pour explorer de manière plus approfondie leurs effets anticancéreux.

Des chercheurs ont injecté à des souris femelles nude athymiques des cellules cancéreuses humaines de pancréas MiA-PaCa-2. Lorsque les tumeurs ont atteint un volume de 0,34 cm³, les traitements ont pu commencer. Les souris ont été divisées en 2 groupes, le premier recevant de la crocétine dosée à 4 mg/kg/jour diluée dans 15 ml de peptamen sur 12h, l'autre groupe recevant uniquement du peptamen, pour une durée de 30j. La croissance des tumeurs était significativement diminuée dans le groupe de souris recevant de la crocétine, leur volume était d'environ 45% du volume des tumeurs à J0, contre 225% du volume des tumeurs à J0 pour le groupe ne recevant pas de crocétine. (172)

Dans cette autre étude, on a injecté à des souris Swiss albinos des cellules humaines de lymphome de Dalton. Lorsque les tumeurs ont atteint 2cm³, les souris ont été divisées en 2 groupes : l'un recevant de la crocine dosée à 10 ml/kg de poids corporel, l'autre recevant de l'eau, pour une durée de 20j. Au bout de ces 20j de traitement il y avait une diminution moyenne de 54,8% du volume tumoral chez les souris traitées par crocine. (173)

Cette étude s'est intéressée au potentiel antimétastatique de la crocine chez des souris souffrant d'un mélanome. Des cellules de mélanome B16F-10 ont été injectées à des souris. De la crocine à différents dosages (250 et 500 µg/kg de poids corporel) leur a été administrée pendant 10j. Par rapport au groupe témoin, la crocine a réduit de 85% la survenue de métastases pulmonaires, et a diminué de manière significative l'expression des VEGF, et des métalloprotéases de matrice. (174)

d) Thé vert

Les catéchines présentes dans le thé vert, et notamment l'EGCG ont fait l'objet de nombreuses études animales (modèle murin principalement) afin de mettre en évidence des effets anticancéreux et antimétastatiques.

Dans cette étude, des cellules cancéreuses pancréatiques humaines PANC-1 ont été implantées à des souris Balb C nude. Les souris ont ensuite été divisées en plusieurs groupes : un groupe témoin, et 3 autres groupes recevant de l'EGCG à des concentrations différentes (60, 80 et 100 mg/kg de poids corporel) par gavage 5 jours sur 7 pour une durée de 28 jours. A l'issue de ces 28 jours, les souris ont été sacrifiées et les tumeurs ont été isolées et pesées. Les chercheurs ont montré que l'EGCG inhibait la croissance tumorale de manière dose dépendante. (175)

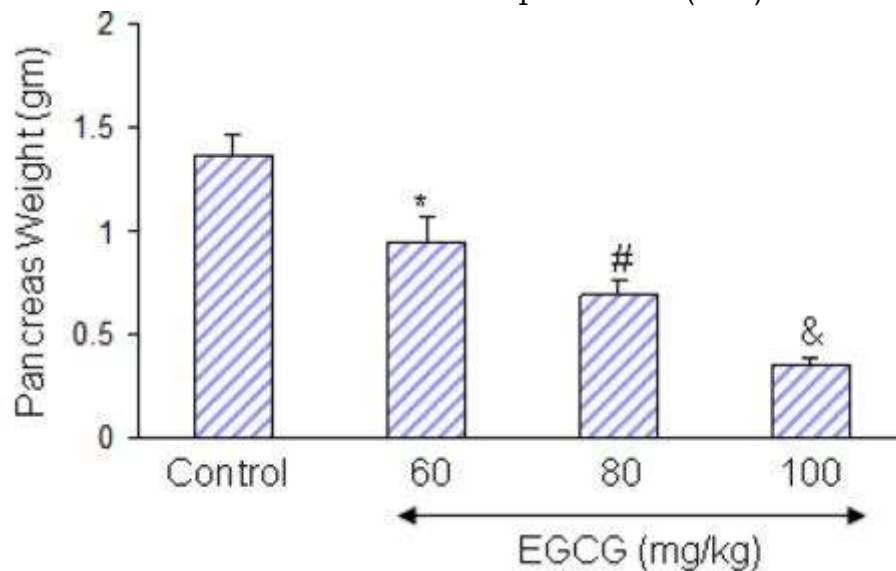


Figure 49 : poids moyen des tumeurs pancréatiques des différents groupes de souris (175)

Dans le groupe contrôle, le poids moyen des tumeurs pancréatiques était de 1,32mg contre 0,38mg dans le groupe recevant 100mg/kg de poids corporel d'EGCG. Les chercheurs ont également montré que l'EGCG augmentait la concentration de la caspase-3, une enzyme intervenant dans l'apoptose cellulaire. (175)

Dans cette étude de 2013, des chercheurs ont inoculé à des souris femelles des cellules E0771 (cellules mammaires cancéreuses). 8 souris ont reçu de l'EGCG dosé à 100 mg/kg/j dilué dans de l'eau potable du robinet, et 8 souris témoins ont reçu uniquement de l'eau potable. Ce traitement a duré 4 semaines. A l'issue de ce traitement, les souris ont été sacrifiées et la masse tumorale moyenne de chaque groupe a été calculée. Dans le groupe recevant de l'EGCG la masse moyenne était de $0,37 \pm 0,15$ g contre $1,16 \pm 0,30$ g dans le groupe témoin. Cela prouve que l'EGCG a inhibé la croissance tumorale. De

plus, l'expression du VEGF, protéine intervenant dans l'angiogenèse était diminuée dans le groupe recevant de l'EGCG par rapport au groupe témoin. (176)

3. Effets chimiosensitifs

La chimiosensibilité est la susceptibilité d'une cellule cancéreuse au traitement médicamenteux. Malheureusement, les cellules cancéreuses sont capables d'acquérir des résistances aux médicaments de chimiothérapie, ce qui en limite considérablement l'efficacité. Cela a une influence néfaste sur le pronostic vital.

La résistance s'obtient principalement par une diminution d'entrée du médicament dans la cellule cancéreuse, ainsi que par une augmentation de sortie du médicament. Des transporteurs membranaires peuvent augmenter l'efflux du médicament hors de la cellule. C'est notamment le cas de la glycoprotéine P qui fait partie de la super famille des transporteurs ABC, et qui intervient dans les phénomènes de multirésistances (MDR). (177)

Les chercheurs ont montré que certaines plantes de par leurs composés actifs étaient capables de potentialiser l'effet de certaines chimiothérapies et de réduire les phénomènes de résistance induits par les glycoprotéines P.

a) Ail

L'ail ainsi que ses molécules actives les diallyl sulfides et l'allicine ont fait l'objet d'études sur l'animal recevant une chimiothérapie. Les chercheurs ont ainsi pu analyser les données relatives aux prétendus effets chimiosensitifs de l'ail.

Des chercheurs ont étudié chez des rats l'effet du diallyl sulfide sur l'expression des protéines p-gp. Pour cela, ils ont sensibilisé des rats en leur injectant différents agents anti-cancéreux, comme la vincristine et la vinblastine. Cela a entraîné une augmentation de l'expression des p-gp au niveau des hépatocytes. Après administration de diallyl sulfide, le taux de p-gp hépatocytaire a fortement diminué et s'est révélé équivalent au taux du groupe de rats témoins (rats ne recevant ni agent anticancéreux ni diallyl sulfide). (178).

Des chercheurs ont induit par inoculation cutanée de cellules cancéreuses, un cancer de sein hormonodépendant chez des souris femelles albinos. Ils ont ensuite divisé les souris en 4 groupes distincts :

- Groupe 1 : témoin recevant une solution saline.

- Groupe 2 : recevant du tamoxifène 1 mg/kg.
- Groupe 3 : recevant allicine par voie orale 10 mg/kg.
- Groupe 4 : recevant tamoxifène plus allicine.

Ce traitement a duré 21 jours. Le volume des tumeurs a été mesuré à l'issue de ces 21 jours et le pourcentage d'inhibition de croissance a été calculé. (179)

Tableau 5 : comparaison du volume moyen des tumeurs et pourcentage d'inhibition des différents groupes de souris (179)

	Volume de la tumeur (mm ³)	% d'inhibition
Groupe 1	452,0 ± 30,2	0
Groupe 2	195,5 ± 9,3	70
Groupe 3	250,6 ± 5,7	55
Groupe 4	140,4 ± 7,6	82

Cette étude montre que l'allicine potentialise l'effet du tamoxifène.

On a injecté à des souris mâles athymiques par voie sous cutanée des cellules GFP-SK-Hep-1 responsables de l'apparition d'hépatocarcinomes. Les souris ont été divisées en 4 groupes :

- Groupe 1 : recevant une solution saline.
- Groupe 2 : recevant de l'allicine seule par voie orale 5 mg/kg/j tous les 2 jours.
- Groupe 3 : recevant du 5-fluorouracile (5-FU) 20 mg/kg/j 5 jours de suite.
- Groupe 4 : recevant allicine et 5-FU. (180)

Le volume et la masse des tumeurs ont été mesurés. Il en découle que dans le groupe recevant de l'allicine et du 5-FU, le volume ainsi que la masse des tumeurs ont considérablement diminué. (180)

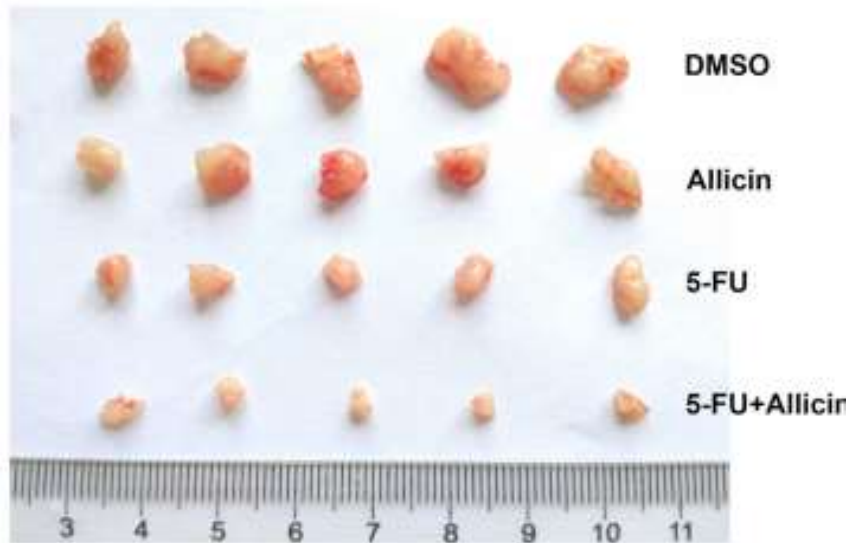


Figure 50 : comparaison des volumes tumoraux des différents groupes (180)

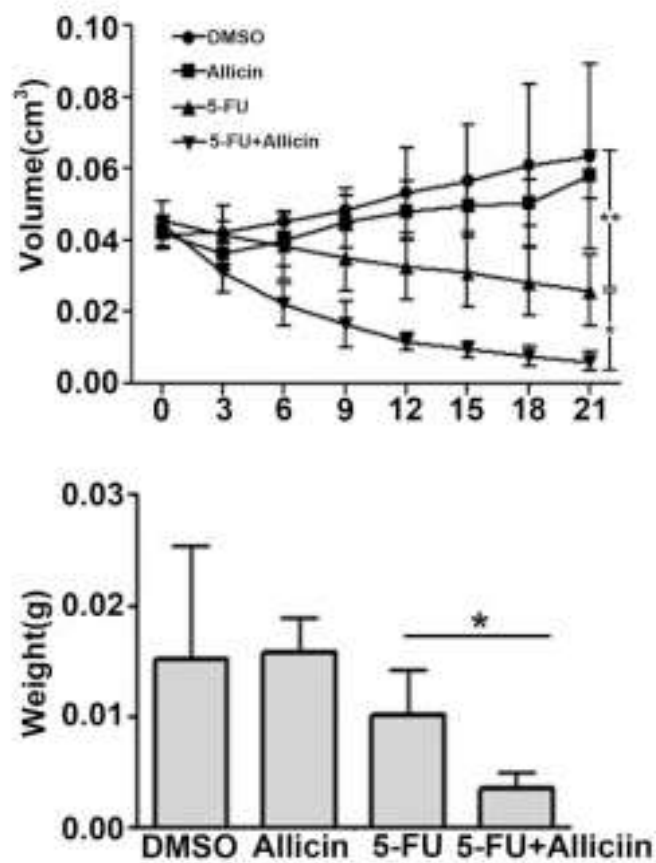


Figure 51 : graphiques comparant le volume et la masse des tumeurs des différents groupes (180)

La combinaison allicine et 5-FU, augmente la production de ROS et diminue le potentiel membranaire mitochondrial ce qui induit l'apoptose cellulaire.

b) Curcuma

Ces dernières années, la curcumine a fait l'objet de nombreuses études visant à décrire ses effets chimiosensibilisateurs ainsi que ses effets inhibiteurs des protéines d'efflux.

On a injecté par voie sous cutanée à des souris femelles des cellules humaines de cancer du côlon dans le but d'induire un cancer. Les souris ont ensuite été réparties en 4 groupes distincts (181) :

- Groupe A : témoin recevant une solution saline.
- Groupe B : recevant de la vincristine (2 mg/kg.)
- Groupe C : recevant de la curcumine (50 mg/kg).
- Groupe D : recevant curcumine et vincristine.

Les souris ont été traitées pendant 14 jours par voie intrapéritonéale. Elles ont ensuite été sacrifiées, le volume ainsi que la masse des tumeurs ont été mesurés et le pourcentage d'inhibition a été calculé.

Tableau 6 : comparaison masse/volume tumoral et pourcentage d'inhibition (181)

	Masse moyenne (g)	Volume moyen (mm ³)	Pourcentage d'inhibition
Groupe A	1,20 ± 0,25	1406,6 ± 128,3	0
Groupe B	1,13 ± 0,27	1338,4 ± 109,5	9,3
Groupe C	0,75 ± 0,27	782,5 ± 109,2	39,1
Groupe D	0,42 ± 0,23	402,3 ± 58,4	65,3

Lorsque la curcumine est associée à la vincristine, la masse et le volume tumoral diminuent considérablement et le pourcentage d'inhibition est augmenté. Les chercheurs ont montré que dans le groupe traité par curcumine et vincristine, le taux de p-gp était fortement abaissé, ce qui entraîne une diminution de la résistance tumorale à la vincristine. (181)

Une étude datant de 2014 a permis de montrer que la curcumine associée à l'oxaliplatine chez des souris xenogreffées (cancer colorectal humain) potentialise l'effet de cette dernière. Les cellules cancéreuses sont arrêtées en phase S et G2/M du cycle cellulaire. (182)

Dans cette autre étude, on a implanté des cellules A549 à des souris nude afin d'induire un adénocarcinome pulmonaire. On a ensuite exposé les souris par voie intraveineuse soit : au docétaxel seul, à la curcumine seule, ou à l'association docétaxel-curcumine. Les chercheurs ont montré que l'association docétaxel-curcumine a inhibé la croissance tumorale (71,7%)

plus efficacement que le docétaxel seul (43,6%) ou la curcumine seule (12,8%). Le pourcentage d'inhibition du docétaxel associé à la curcumine est supérieur à la somme des pourcentages d'inhibition de la curcumine seule ou du docétaxel seul, cela montre un effet synergique lors de l'association curcumine-docétaxel. (183)

Une autre étude a analysé l'effet de la curcumine associée à la gemcitabine. On a injecté à des souris mâles des cellules cancéreuses de pancréas afin d'induire un cancer. Différents groupes ont été formés. Les chercheurs ont montré que dans le groupe de souris traitées par curcumine et gemcitabine par voie intraveineuse, il y avait une diminution significative du volume tumoral moyen par rapport au groupe témoin et aux groupes traités par curcumine seule ou gemcitabine seule. (184)

c) Safran

Il n'y a pas eu à ce jour d'étude sur les effets chimiosensibilisateurs du safran ou de ses molécules d'intérêt (crocine, crocétine, safranal) sur l'animal.

La littérature scientifique met toutefois en évidence des études, réalisées *in vitro* sur différentes lignées cellulaires tumorales (poumons, cervicales), indiquant un effet chimiosensibilisateur de la crocine et la crocétine vis-à-vis de certains agents anticancéreux tels que : la vincristine, le cisplatine et le pemetrexed. (185–187)

Ces études ne peuvent en aucun cas être extrapolées chez l'animal ou chez l'homme. En effet, elles ont été réalisées *in vitro*, et ne prennent pas en compte la complexité physiologique, pharmacocinétique et métabolique d'un organisme vivant. Elles sont néanmoins des axes de travail intéressants.

d) Thé vert

En ce qui concerne le thé vert, ce sont les catéchines et plus particulièrement l'EGCG qui ont fait l'objet d'études sur leurs effets chimiosensibilisateurs.

On a injecté à des souris mâles nude athymiques des cellules de cancer colorectal humain. Les souris ont été divisées en 4 groupes (188) :

- Groupe A : groupe contrôle, recevant une solution saline.
- Groupe B : recevant de l'EGCG par voie IV (100 $\mu\text{mol/L}$).

- Groupe C : recevant du 5-fluorouracile par voie IV (10 $\mu\text{mol/L}$).
- Groupe D : recevant EGCG + 5-FU.

Le souris ont été sacrifiées au bout de 24 semaines et le volume moyen ainsi que la masse moyenne des tumeurs ont été mesurés.

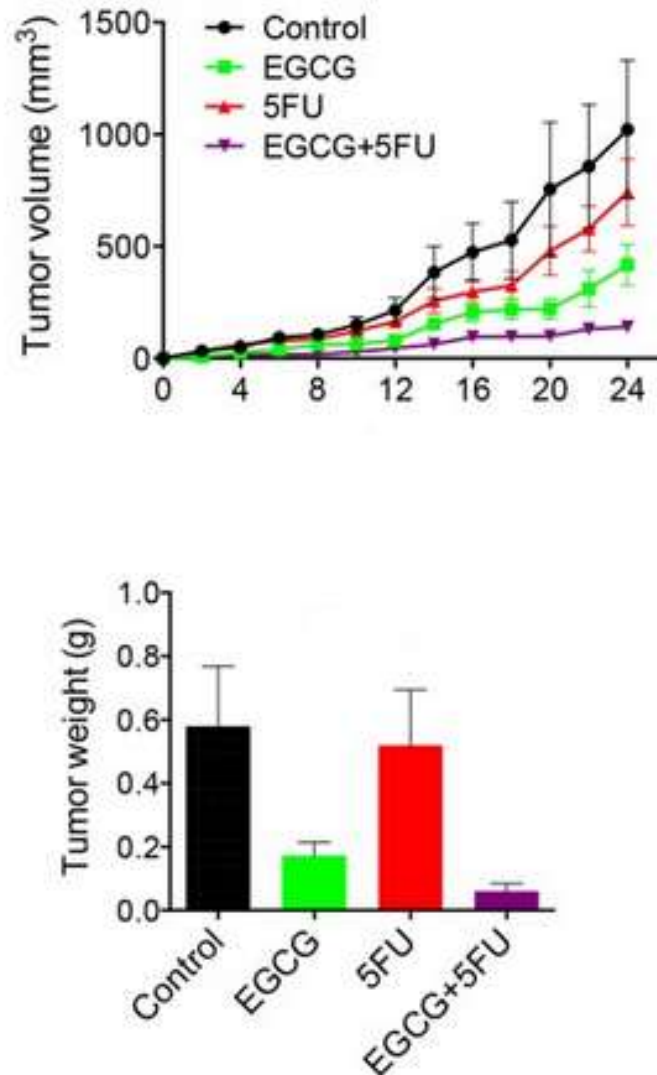


Figure 52 : graphiques comparant la masse et le volume moyens des tumeurs en fonction des différents traitements (188)

En ce qui concerne la masse moyenne, elle est de 0,55g pour le groupe traité par 5-FU, de 0,2g pour le groupe traité par EGCG et de moins de 0,1g pour le groupe traité par EGCG+5-FU.

Il en est de même pour le volume moyen tumoral qui est de 750 mm^3 pour le groupe traité par 5-FU, de moins de 500 mm^3 pour le groupe traité par EGCG et de moins de 100 mm^3 pour le groupe traité par EGCG+5-FU.

Cela nous montre un effet synergique entre le 5-FU et l'EGCG. (188)

Dans cette autre étude, des souris atteintes d'hépatomes ont été traitées par doxorubicine. Certaines ont reçu de l'ECG ou de l'EGCG à différentes concentrations. Les chercheurs ont montré que l'association de doxorubicine et d'ECG ou d'EGCG à forte dose diminuait de manière très significative le volume et la masse des tumeurs par rapport à la doxorubicine seule ou aux catéchines (ECG et EGCG) seules. De plus l'administration de doxorubicine en même temps qu'ECG ou EGCG a augmenté la concentration intracellulaire de doxorubicine. Cela implique que les catéchines ont inhibé les pompes à efflux p-gp. (189)

Des souris souffrant d'un glioblastome ont été divisées en plusieurs groupes. Certaines recevaient le temozolomide qui est le traitement de référence, d'autres recevaient l'EGCG et le dernier groupe recevait le temozolomide plus l'EGCG. Les chercheurs ont montré que l'EGCG seul n'avait aucun impact sur la survie. En revanche, lorsqu'il était associé au temozolomide, il y avait une augmentation significative de la survie des souris. (190)

4. Conclusion

Ces études animales sont très importantes. Elles permettent de mettre en relief les effets d'extraits de plantes ou de molécules actives, ainsi que leur comportement dans un organisme complexe. Elles sont un premier pas vers les études réalisées chez l'homme.

Nous avons abordé ici 3 propriétés ayant un rôle important en cancérologie : les propriétés chémopréventives, les propriétés anticancéreuses et antimétastatiques et les propriétés chimiosensibilisatrices. Ces travaux sont prometteurs pour l'avenir, et sont des pistes plus qu'intéressantes dans l'arsenal de combat contre les cancers.

Néanmoins, il convient d'être relativement prudent, ces études ont été menées chez l'animal (modèle murin principalement) et il serait aberrant de les extrapoler chez l'homme. En effet les paramètres physiologiques, métaboliques et pharmacocinétiques diffèrent chez l'homme.

C'est pourquoi, ces données encourageantes que nous avons présentées précédemment doivent être étudiées de manière approfondie chez l'homme.

IV. Etudes chez l'homme

Dans cette partie, nous étudierons les effets de ces plantes chez l'homme. D'abord nous aborderons les études épidémiologiques, elles permettront de vérifier si un facteur d'exposition dans la population générale permet de réduire la survenue des cancers. Deux types d'études seront utilisées : les études de cohorte (études prospectives qui suivent des groupes de sujets dans le temps) et les études cas-témoins (études rétrospectives observationnelles).

Nous parlerons ensuite des essais cliniques. Ils permettront d'évaluer l'efficacité d'un traitement à base de plantes chez des patients cancéreux.

A. Etudes épidémiologiques

1. Ail

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées concernant la consommation d'ail et la survenue de cancer. La plupart de ces études se sont déroulées de la fin des années 80 et début des années 2000.

Une étude cas-témoins menée en Chine sur 564 personnes souffrant d'un cancer de l'estomac et 1131 témoins a montré que la consommation d'ail réduisait la fréquence des cancers de l'estomac. L'odds ratio est de 0,8 pour le groupe consommant de 0,1 à 1,5 kg d'ail/an et il est de 0,7 pour le groupe consommant plus de 1,5 kg d'ail/an. Toutefois, l'étude n'indique pas à partir de quelle dose l'ail exerce un effet protecteur. Elle ne mentionne pas le mode de consommation qui entraînerait cet effet protecteur. (191)

Une autre étude chinoise cas-témoin qui s'est déroulée dans la province du Jiangsu a montré que la consommation fréquente d'ail diminuait la survenue de cancers gastriques. Dans le groupe ayant la consommation d'ail la plus élevée : plus d'une fois par semaine, l'OR = 0,30 (IC = 0,19 à 0,47) par rapport au groupe consommant le moins d'ail : moins d'une fois par mois. Cette étude ne mentionne pas à partir de quelle dose survient l'effet protecteur. De plus elle ne fait pas mention des différents modes de consommation possibles de l'ail. (192)

Une étude cas-témoins a été menée entre 1992 et 1997 dans le canton suisse du Vaud. Elle s'est intéressée au rôle de certains aliments et notamment de l'ail dans la survenue de cancers colorectaux. Cette étude inclut 223 patients (142 hommes et 81 femmes) ainsi que 491 témoins (211 hommes et 280 femmes). L'OR a été de 0,32 pour les personnes consommant de fortes portions d'ail. Il n'est dans cette étude nullement mention de dose

d'ail entraînant cet effet protecteur, ni du mode de cuisson le plus intéressant, ni même de la distinction entre les hommes et les femmes. (193)

Une étude cas-témoin anglaise a inclus 328 hommes de moins de 75 ans avec un cancer de la prostate et 328 hommes de moins de 75 ans sans cancer de la prostate. Plusieurs aliments ont été examinés et une association significative a été observée avec l'ail. Pour le groupe de personnes consommant plus de 2 portions d'ail par semaine l'OR était de 0,56 (IC 0,33 à 0,93) par rapport aux personnes n'en consommant jamais. Cela montre une diminution de la survenue de cancers de la prostate chez les hommes consommant plus de 2 portions d'ail par semaine. Il n'est à nouveau nullement mention de quantité suffisante pour entraîner cette protection, ni même de mode de consommation. (194)

Une étude cas-témoins incluant 454 cas de cancer de l'endomètre et 908 témoins a montré qu'une consommation modérée d'ail (moins de 2 portions par semaine) présentait un léger effet protecteur, en diminuant modérément le risque de cancer de l'endomètre (OR=0,89 : IC=0,68 ; 1,15). L'ail consommé de manière plus importante (plus de 2 portions par semaine) présentait un effet protecteur plus important (OR=0,62 : IC=0,42 ; 0,92). (195)

2. Curcuma

Il n'y a pas eu d'étude épidémiologique quant à la consommation de curcuma sur la survenue des cancers. Le curcuma est très consommé dans les pays d'Asie du sud, toutefois, il est souvent ajouté à de nombreuses autres épices ce qui rend les études épidémiologiques sur sa consommation et ses éventuels impacts sur la santé humaine très difficiles à mettre en œuvre.

3. Safran

Il n'y a pas eu d'étude épidémiologique quant à la consommation de safran et la survenue de cancer. Le safran est une épice extrêmement chère qui est consommée à des doses très faibles. Il est donc difficile d'estimer les liens possibles entre sa consommation et l'incidence des cancers.

4. Thé vert

De très nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à l'effet anticancéreux du thé vert. Ces études ont été pour beaucoup menées en Asie de l'Est. En effet, ces populations sont de grandes consommatrices de thé et les chercheurs ont voulu évalué l'impact de la consommation de thé sur la survenue de cancers. De nombreux cancers ont été étudiés, mais pour notre étude, nous nous intéresserons aux cancers du sein, des ovaires, de la prostate et du pancréas. Nous avons choisi les cancers du sein et de la prostate car ce sont les cancers les plus fréquents et qu'il nous paraissait intéressant de montrer les bienfaits de la consommation de thé vert. Nous avons également choisi les cancers du pancréas et des ovaires car ce sont des cancers qui sont diagnostiqués très tardivement et dont le pronostic est sombre. Il nous paraît donc capital de trouver des stratégies de prévention intéressantes.

Une étude cas-témoins a été menée en Chine dans la province du Zhejiang entre juillet 2004 et septembre 2005. 1009 patientes âgées de 20 à 87 ans souffrant d'un cancer du sein ont été sélectionnées, ainsi que 1009 femmes non malades. Un questionnaire validé et fiable a été utilisé pour recueillir des informations sur : les caractéristiques démographiques, le style de vie, le niveau d'éducation, la consommation de thé, la consommation de fruits et légumes, la consommation d'alcool.

La consommation de thé a été étudiée à l'aide d'un questionnaire adapté. Les femmes de chaque groupe étaient séparées en 2 sous-groupes : buveuses de thé et non buveuses de thé. Pour les buveuses de thé, des questions sur le mode de préparation du thé, la fréquence de consommation et la durée depuis laquelle les femmes buvaient du thé. (196)

Par rapport aux femmes n'ayant jamais consommé de thé vert (OR=1), les femmes consommant du thé depuis plus de 10 ans présentent un OR = 0,86 (IC ; 0,70-1,05), les femmes consommant du thé vert depuis plus de 10 ans mais moins de 20 ans présentent un OR = 0,69 (IC ; 0,55-0,87), et les femmes consommant du thé vert depuis plus de 20 ans OR = 0,66 (IC ; 0,56-0,78). (196)

La quantité de thé consommée aurait également une influence sur la survenue de cancers du sein. Les femmes n'en consommant jamais ont un OR de référence à 1. En revanche, celles qui boivent 2 à 6 tasses de thé vert par semaine ont un OR = 0,92 (IC ; 0,75-1,12), celles qui boivent une tasse par jour ont un OR = 0,57 (IC ; 0,38-0,85), et celles qui boivent 2 tasses par jour ont un OR = 0,57 (IC ; 0,47-0,69). (196)

Cette étude menée chez la femme chinoise suggère donc que la consommation de thé vert est associée à une diminution du risque de survenue de cancers du sein dans la population.

Cette étude est donc très encourageante. Toutefois il faut la nuancer, en effet, on ne s'intéresse ici qu'à une population chinoise dont les mœurs diffèrent d'une population occidentale. Il n'est également pas fait mention de la quantité de thé vert nécessaire pour que l'effet protecteur s'exprime. De plus certaines études japonaises à la méthodologie un peu différentes ne montraient pas de corrélation entre la consommation de thé vert et la diminution de la survenue de cancers du sein. D'autres études épidémiologiques sont nécessaires.

Une étude cas-témoins menée en Chine entre 2001 et 2002 s'est intéressée à la corrélation entre la consommation de thé vert et la survenue de cancers de la prostate. Pour cela 130 patients souffrant d'un cancer de la prostate ont été inclus, ainsi que 274 patients témoins sans cancer de la prostate. Un questionnaire adapté a été utilisé pour recueillir des informations nécessaires sur la consommation de thé vert, ainsi que d'autres informations telles que : les caractéristiques démographiques, le poids et la taille, la pratique d'activité physique, le régime alimentaire et la consommation d'alcool.

L'OR ajusté pour les buveurs de thé est de 0,28 (IC ; 0,17-0,47) par rapport aux non buveurs de thé.

L'étude montre également que la durée de consommation de thé vert, ainsi que la fréquence de consommation quotidienne ont une influence sur la survenue du cancer de la prostate. (197)

L'OR pour les consommateurs de thé vert depuis 1 à 19 ans est de 0,50 (IC ; 0,26-0,94), pour les consommateurs depuis 20 à 39 ans est de 0,36 (IC ; 0,21-0,60) et pour les consommateurs depuis plus de 40 ans l'OR est de 0,15 (IC ; 0,07-0,31), par rapport aux personnes ne buvant pas de thé vert. (197)

L'OR pour les consommateurs de 1 à 3 tasses par jour est de 0,59 (IC ; 0,35-0,98) et pour les consommateurs de plus de 3 tasses par jour il est de 0,29 (IC ; 0,17-0,49) par rapport au non buveurs. (197)

Cette étude est très encourageante puisqu'elle montre un lien étroit entre la consommation de thé vert et la diminution de la survenue de cancers de la prostate. Toutefois, il convient de rester prudent, en effet, cette étude n'a inclus que des hommes chinois, elle ne peut donc être extrapolée aux populations occidentales. De plus, il n'est pas fait mention ici de la quantité de thé nécessaire pour obtenir cet effet préventif, ni la durée de consommation nécessaire pour que cet effet s'exprime. D'autres études plus précises doivent être menées.

Une autre étude chinoise menée entre 1999 et 2000 dans la province du Zhejiang, s'est intéressée à l'association entre la consommation de thé vert et la survenue de cancers des ovaires. Pour cela, les chercheurs ont inclus dans cette étude cas-témoins, 255 patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire et 652 patientes saines.

Suite à un questionnaire sur la fréquence de consommation du thé vert, la durée et la quantité ainsi que d'autres paramètres tels que : l'âge, la pratique d'activité sportive, le régime alimentaire, la zone démographique, la consommation d'alcool, les participantes ont été réparties en plusieurs groupes. La consommation de thé vert était de 55,5% chez les patientes atteintes de cancers, et de 75,5% pour le groupe témoin.

L'OR pour les buveuses de thé depuis plus de 30 ans était de 0,23 (IC ; 0,13-0,41). L'OR pour les buveuses de thé vert quotidienne (1 tasse par jour) était de 0,43 (IC ; 0,30-0,63). (198)

Bien que cette étude ne soit pas toujours très précise, elle montre qu'une consommation de thé vert de longue durée et quotidienne présente un effet protecteur vis-à-vis de la survenue de cancers des ovaires. Toutefois, cette étude ne mentionne pas la quantité nécessaire de thé vert afin d'obtenir cet effet protecteur, elle ne mentionne pas non plus les composés impliqués dans cet effet. On peut conjecturer qu'il s'agit des catéchines.

Une étude chinoise menée à Shanghai a étudié l'association entre la consommation de thé vert et la survenue de cancers du pancréas. Pour cela, 908 personnes souffrant de cancers du pancréas et 1067 personnes saines ont été recrutées. Un questionnaire leur a été posé pour étudier leur consommation de thé vert (fréquence, quantité, durée, température de l'eau, association à d'autres plantes) ainsi que des paramètres concernant leur mode de vie (zone géographique, régime alimentaire, pratique de sport, le niveau d'éducation, l'IMC).

Les chercheurs ont ensuite séparé les hommes des femmes afin d'étudier l'impact de la consommation de thé vert sur la survenue de cancers du pancréas en fonction du sexe. (199)

Les résultats sont surprenants, en effet, les chercheurs n'ont pas montré de corrélation entre la consommation de thé vert (durée, fréquence et quantité) et la diminution de cancers du pancréas chez les hommes.

En revanche, les résultats étaient bien différents chez les femmes. Les femmes consommant plus de 150g de thé vert par mois présentaient un risque diminué de développer un cancer du pancréas : OR = 0,56 (IC ; 0,32-0,98). Les femmes consommant du thé vert depuis plus de 30 ans présentaient quant à elles un OR = 0,60 (IC ; 0,35-1,04).

Les chercheurs expliqueraient cette différence par le fait que les hommes consommant du thé vert ont une consommation de tabac bien supérieure aux femmes consommant du thé vert. (199)

B. Essais cliniques

1. Ail

Il n'y a eu que peu d'essais cliniques étudiant les effets anticancéreux de l'ail.

Un essai clinique comparé et randomisé s'est intéressé à l'effet d'extrait d'ail vieilli à forte dose 2,4 mL/jour comparé au témoin ne recevant que 0,16 mL/jour chez des patients souffrant d'adénomes colorectaux. Ces adénomes sont des lésions précancéreuses qui précèdent l'adénocarcinome colorectal. Chaque sujet inclus dans cet essai recevait 3 capsules 2 fois par jour sur une durée de 12 mois. Parmi les 51 patients inclus au début de l'étude (25 dans le groupe actif et 26 dans le groupe témoin) seul 37 ont terminé l'étude (19 dans le groupe actif et 18 dans le groupe témoin).

Le nombre d'adénomes dans le groupe témoin était de $1,44 \pm 0,42$ alors qu'il était de $0,68 \pm 0,38$ dans le groupe actif. La taille des adénomes était de $2,56 \pm 1,04$ mm dans le groupe témoin et $0,86 \pm 1,08$ mm dans le groupe actif. Cela suggère que l'extrait d'ail vieilli à forte dose a inhibé la croissance des adénomes. Néanmoins, il convient de rester prudent puisque l'essai clinique était de très faible effectif. (200)

Dans cet essai, 21 patients souffrant d'un carcinome basocellulaire ont été inclus (12 hommes et 9 femmes). Ils ont appliqué sur leurs lésions, une crème contenant 0,4% d'ajoène 2 fois par jour pour une durée de 6 mois. Il y avait en tout 25 lésions dont 8 superficielles et 17 nodulaires.

Après les 6 mois d'application, 84% des tumeurs ont diminué de taille. Seules 3 tumeurs ont augmenté de taille et 1 seule n'a montré aucun changement. Il est utile ici de préciser que les carcinomes basocellulaires superficiels ont mieux répondu au traitement.

Cette étude montre que l'ajoène pourrait jouer un rôle important dans le traitement des carcinomes basocellulaires. Toutefois, il est préférable de se montrer prudent, en effet, cet essai n'était ni randomisé, ni comparé, ni effectué en double aveugle. (201)

2. Curcuma

Un des premiers essais cliniques sur les potentialités anticancéreuses du curcuma (et surtout de la curcumine) date de 1987. Il a inclus 62 patients présentant une lésion cutanée cancéreuse. Une application topique de curcumine quotidienne (la durée n'est pas mentionnée) a réduit chez 90% des patients les démangeaisons et les odeurs. Chez 10% des patients, une diminution de la taille des lésions ainsi que des douleurs a été observée. Il est difficile cependant de conclure de manière formelle à l'efficacité de la curcumine, étant donné que ni la durée de l'étude, ni le dosage en curcumine ne sont connus. De plus cette étude n'est ni randomisée, ni réalisée en double aveugle. Toutefois, elle fut pionnière et encourageante, et ouvrit la voie à d'autres études menées sur différents types de cancers. (202)

Un essai clinique de phase I a inclus 15 femmes présentant un cancer du sein métastatique et traitées par docétaxel. L'injection de docétaxel se faisait toutes les 3 semaines pendant 6 cycles de chimiothérapie. Des doses de curcumine ont été données par voie orale à ces patientes. Les doses étaient croissantes et allaient de 500 mg à 8000 mg. Elles étaient administrées 4 jours avant la perfusion de chimiothérapie, le jour de la chimiothérapie et 2 jours après. A l'issue de cet essai clinique, 3 femmes ont présenté des légers effets indésirables à la suite de la prise de 8000 mg de curcumine. Une amélioration des lésions cancéreuses a été observée chez la plupart des femmes de cette étude. Néanmoins, il faudra réaliser un essai clinique randomisé, en double aveugle pour démontrer réellement un intérêt de la curcumine pendant une chimiothérapie par docétaxel. (203)

Dans cet autre essai clinique randomisé en double aveugle, les chercheurs se sont intéressés à une association d'isoflavones de soja et de curcumine et leur impact sur le taux de PSA. Ce taux reflète une inflammation de la prostate et cette inflammation chronique augmenterait le risque de développer un cancer.

Les chercheurs ont inclus dans cet essai, 85 hommes, qui ont été divisés en fonction de leur taux de PSA (< 10 ng/mL et > 10 ng/mL). Les hommes ont ensuite été divisés en 2 sous-groupes : l'un recevant un placebo et l'autre recevant 100 mg de curcumine et 40 mg d'isoflavones de soja par voie orale pendant 6 mois. L'essai a montré que dans le groupe des hommes ayant un taux de PSA > 10 ng/mL et recevant l'association curcumine et isoflavones de soja, le taux de PSA diminuait de manière significative. Toutefois, cette étude ne nous dit pas si ce sont les isoflavones, la curcumine ou alors l'association des deux qui fait baisser le taux de PSA. (204)

Un essai clinique de phase II a évalué l'efficacité de la curcumine en combinaison à la gemcitabine chez des patients présentant un cancer du pancréas à un stade avancé. 17 patients ont été inclus dans l'étude. Ils ont

reçu 8g de curcumine par jour et par voie orale pendant 4 semaines. A côté de cela, ils ont reçu par voie intraveineuse de la gemcitabine dosée à 1000mg/m² 3 fois par semaine. 11 patients étaient éligibles pour évaluer l'efficacité de cette association. 1 patient sur 11 a montré une efficacité partielle, 4 patients sur 11 ont stabilisé leur maladie et les 6 autres ont vu leur maladie progresser. Il est donc difficile de tirer des conclusions. En effet, pour cela il faudrait inclure un nombre beaucoup plus important de patients dans l'étude. Il faudrait également que l'essai soit randomisé et réalisé en double aveugle, avec un groupe de patients recevant la curcumine et la gemcitabine et l'autre groupe un placebo et la gemcitabine. (205)

3. Safran

Il n'y a actuellement aucun essai clinique étudiant les effets du safran sur les cancers.

4. The vert

Dans cet essai clinique datant de 2012, les chercheurs ont inclus 10 femmes souffrant d'un cancer du sein métastatique. Elles ont été divisées en groupes de 5 : le premier recevant une radiothérapie ainsi que de l'EGCG (400mg 3 fois par jour), le deuxième recevant une radiothérapie ainsi qu'un placebo (même mode de prise que pour l'EGCG). Ces 10 patientes ont été opérées du sein afin d'enlever la tumeur primitive avant de débiter cet essai. La durée de ce traitement était de 5 semaines.

Les chercheurs ont montré que chez les femmes traitées par EGCG et radiothérapie, le taux sérique de VEGF (facteur associé à l'angiogenèse dont le niveau est augmenté lors de la formation de métastases) était diminué par rapport aux femmes traitées par placebo et radiothérapie. Au bout de la 4^{ème} semaine, ce taux était de 0,5 pg/10⁶ plaquettes pour le groupe 1, contre 1,75 pg/10⁶ plaquettes pour le groupe 2. (206)

C. Conclusion

Cette partie nous montre à quel point les études chez l'homme sont compliquées à mettre en œuvre.

Nous avons montré que les études épidémiologiques sont compliquées à mettre en œuvre car il y a des nombreux risques de biais, et que les méthodologies peuvent différer entre les études (patients inclus, zone géographique, catégorie socio-professionnelle) ce qui rend leurs interprétations relativement compliquées. De plus, nous avons montré que parfois, il existe des différences entre les hommes et les femmes, ce qui complique encore davantage l'étude des résultats.

Ces études sont donc nécessaires pour comprendre la corrélation entre la consommation de certaines plantes et la survenue de cancers. Toutefois, de très nombreuses précisions sont encore à apporter.

En ce qui concerne les essais cliniques, nous avons montré qu'ils n'étaient que très peu nombreux (aucun essai pour le safran par exemple). De plus, ils ne sont que trop rarement réalisés par tirage au sort et en double aveugle, ce qui rend les conclusions des études difficilement interprétables à cause du risque important de biais. Il faut ajouter à cela un nombre faible de patients inclus dans les essais, cela rend les résultats difficilement exploitables à plus grande échelle.

Néanmoins, les essais cliniques sont indispensables pour comprendre le rôle des plantes dans la progression des cancers ainsi que dans la synergie qu'elles peuvent avoir avec certains traitements anticancéreux. C'est pourquoi, d'autres essais devront être effectués.

V. Etude toxicologique

Cette partie abordera les effets indésirables, les contre-indications et les précautions d'emploi liés à ces plantes. Nous la considérons comme extrêmement importante. En effet, l'utilisation des plantes médicinales comporte des risques et des dangers qu'il faut appréhender au mieux.

A. Ail

1. Effets indésirables

Des problèmes digestifs tels que des brûlures œsophagiennes et gastriques, des gastrites, des nausées et des diarrhées peuvent être retrouvés. (206)

L'ail possède un effet fluidifiant sanguin, cela peut donc augmenter le temps de saignement. (206)

Une mauvaise haleine, ainsi que des odeurs corporelles désagréables peuvent être entraînées par l'ail. Ceci est dû aux composés soufrés. (206)

L'ail frais appliqué sur la peau se révèle rubéfiant et peut entraîner des brûlures et des rougeurs. (206)

Des phénomènes allergiques, une aggravation de l'asthme et des bronchospasmes sont mentionnés dans la littérature. (207)

2. Contre-indications

L'ail est contre-indiqué en cas de gastrite, d'œsophagite ainsi qu'en cas d'ulcères gastroduodénaux. (206)

Il ne faut pas le consommer en cas d'allaitement. En effet, les molécules actives passent dans le lait maternel et peuvent entraîner des coliques chez le nourrisson. (206,207)

Il est dangereux de consommer de l'ail de manière thérapeutique chez les personnes sous anticoagulants (AVK). En effet, il y a un risque d'hémorragie accru. Cela est dû à l'effet fluidifiant sanguin de l'ail qui s'ajoute à l'effet anticoagulant des AVK. (206)

Les patients sous saquinavir et ritonavir devront s'abstenir d'utiliser l'ail en thérapeutique. En effet, l'ail entraîne une diminution de l'effet antirétroviral de ces médicaments. (207)

3. Précautions d'emploi

L'innocuité de l'ail durant la grossesse n'a pas été établie. Il est donc préférable d'éviter de l'utiliser durant les 9 mois de grossesse. (207)

Il faut être prudent quant à son utilisation chez les enfants. L'ail pouvant être corrosif, il pourra entraîner des brûlures plus ou moins graves. Il est donc préférable d'éviter l'usage de l'ail chez l'enfant de moins de 12 ans. (206)

L'ail augmente le temps de saignement, cela peut s'avérer dangereux en cas de chirurgie. C'est pourquoi, il faudra cesser l'utilisation d'ail 2 semaines avant une chirurgie. (206)

B. Curcuma

1. Effets indésirables

Des troubles digestifs d'intensité légère peuvent apparaître durant un traitement par curcuma. Ils se manifestent essentiellement par des diarrhées, des gastralgies, et des nausées. (208)

La survenue d'allergies ou d'irritations cutanées après une application topique reste très occasionnelle. (208)

2. Contre-indications

La curcumine possède une action cholérétique, c'est-à-dire qu'elle augmente la production de bile. Cela s'avère dangereux en cas d'obstruction des voies biliaires (lithiases par exemple), car des douleurs intenses peuvent être occasionnées. (209)

3. Précautions d'emploi

Il n'y a pas eu d'étude prouvant l'innocuité du curcuma durant la grossesse et l'allaitement. Il sera donc préférable de ne pas l'utiliser à des fins thérapeutiques durant ces 2 périodes. (209)

Il n'y a pas eu d'études réalisées chez les enfants. Le curcuma sera donc à utiliser avec précaution. (208)

De par ses effets légèrement irritants, les personnes souffrant de gastrites ou d'ulcères gastroduodénaux devront se montrer prudentes. (208)

Le curcuma peut augmenter les temps de saignement. Il faudra donc être particulièrement prudent avec les personnes sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. (208)

C. Safran

1. Effets indésirables

Les effets indésirables provoqués par le safran apparaissent à des fortes doses, plus de 1,5g par prise. Ce qui fait que les effets indésirables restent relativement rares. (210)

Le safran peut donc provoquer à fortes doses des troubles digestifs tels que : des nausées, des vomissements et des gastralgies. (210)

Des problèmes hémorragiques peuvent également être retrouvés. La littérature mentionne des hémorragies utérines, des hématuries, des épistaxis, des saignements des gencives et des paupières. (211)

2. Contre-indications

La crocétine issue du safran se révèle à dose élevée abortive. Par prudence, l'utilisation du safran à des fins thérapeutiques durant la grossesse sera donc proscrite. (211)

Le safran présente des effets sur l'humeur. Des actions antidépressives ont été montrées. C'est pourquoi son utilisation n'est pas indiquée chez les personnes souffrant de problèmes psychiatriques comme les troubles de l'humeur et les troubles bipolaires. (210)

3. Précautions d'emploi

De fortes doses de safran peuvent modifier la fréquence cardiaque. Il faudra donc se montrer prudent en cas de pathologies cardiaques. (210)

Des cas de diminution de la pression artérielle sont survenus après l'utilisation de safran. Les patients présentant une tension basse devront l'utiliser avec précaution. (210)

Aucune interaction médicamenteuse n'est à ce jour recensée dans la littérature. (211)

D. Thé vert

1. Effets indésirables

La caféine contenue dans le thé vert peut être responsable de certains effets secondaires.

Il conviendra d'éviter de prendre du thé vert le soir, car cela peut causer des problèmes d'endormissement. (212)

De par ses effets adrénérgiques, la caféine peut augmenter la fréquence cardiaque et entraîner des battements de cœurs irréguliers. Une élévation de la pression artérielle est également possible. Il faudra donc se montrer prudent chez les personnes souffrant de troubles cardiaques. (212)

La consommation quotidienne de thé peut diminuer l'absorption de fer et donc entraîner une anémie par carence martiale ou aggraver cette dernière. (212)

De légers troubles digestifs tels que des diarrhées ou des brûlures d'estomac ont été signalés lorsque la consommation de thé dépassait 5 tasses par jour. (213)

La littérature mentionne l'existence de troubles hépatiques après la consommation de thé vert. Toutefois les molécules incriminées ainsi que le mécanisme d'action demeurent méconnus. Il semblerait que ces quelques troubles hépatiques soient apparus chez des personnes souffrant déjà de problèmes de foie. (109)

2. Contre-indications

L'usage thérapeutique du thé vert est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement. En effet, la caféine peut entraîner des troubles du rythme cardiaque chez le fœtus ou le nouveau-né. (213)

Les personnes souffrant de troubles cardiaques et d'hypertension grave et non stabilisée devront s'abstenir d'utiliser le thé vert de manière thérapeutique sous peine de voir leurs troubles s'aggraver. (214)

3. Précautions d'emploi

Les tanins présents dans le thé diminuent l'absorption de fer. Il est donc indispensable pour les personnes traitées par sel ferreux de laisser un intervalle de 2 heures entre la prise de fer et celle de thé. (214)

Des consommations excessives de thé ont entraîné dans certains cas une diminution de l'activité de la warfarine. Attention donc aux personnes traitées par cet anticoagulant. (214)

Conclusion

Ce travail a été mené dans le but de montrer que les plantes pouvaient avoir leur place dans l'arsenal de lutte contre les cancers. Les maladies cancéreuses étant en constante augmentation, il nous faudra trouver des stratégies afin de se protéger au mieux.

Nous avons ainsi pu comparer les différences au niveau des molécules actives présentes dans ces plantes. Il en découle une relative hétérogénéité. En effet, chez l'ail, ce sont les composés soufrés qui présentent un fort potentiel. Les curcuminoïdes sont les composés les plus intéressants chez le curcuma, les caroténoïdes chez le safran et enfin les catéchines chez le thé vert.

Les études *in vitro* menées sur des cultures cellulaires nous apportent des précisions quant aux effets antioxydants et cytotoxiques des extraits de ces plantes ou de leur molécules d'intérêt. Ce sont les premières études qui sont mises en œuvre et elles ouvriront la marche vers des études plus complexes.

Lorsque les études *in vitro* ont donné des résultats prometteurs, il est nécessaire de passer aux études chez l'animal. Elles permettront de comprendre le comportement d'extraits de plantes ou de molécules d'intérêt dans un organisme complexe. Les résultats de ces études sont souvent très encourageants, mais non extrapolables chez l'homme.

Les études chez l'homme (essais cliniques) permettent de s'assurer de l'innocuité de la plante et d'en vérifier les effets sur les cancers. Elles sont difficiles à mettre en œuvre. Elles présentent souvent des méthodologies peu rigoureuses (pas de randomisation, pas effectuées en double aveugle), ainsi que des effectifs trop faibles. Cela rend compliqué leur interprétation.

C'est pourquoi à l'avenir, il faudra plus d'essais cliniques aux méthodologies rigoureuses afin de comprendre au mieux l'activité cytotoxique de ces plantes et de leurs principes actifs.

Etant donné l'engouement vers des méthodes de soin complémentaires et surtout vers la phytothérapie, nous nous devons de connaître ces plantes afin d'apporter le plus de précisions possibles aux patients cancéreux soucieux d'apporter d'autres armes dans leur combat contre le cancer.

Il n'est nullement question ici de jouer à l'apprenti sorcier. Les plantes peuvent être dangereuses et interagir avec les traitements. Il conviendra d'être extrêmement prudent et de connaître la toxicologie de ces plantes.

Ces plantes font partie des plantes alimentaires et il sera intéressant de conseiller aux patients cancéreux de les ajouter dans leur alimentation.

Bibliographie

1. Qu'est-ce que le cancer ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/278_qu-est-ce-que-le-cancer-
2. Qu'est-ce qu'un cancer ? - Comprendre, prévenir, dépister | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 14 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer>
3. LE CYCLE CELLULAIRE - cours_1.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours_1.pdf
4. Bmédia & Vie - Régulation du cycle cellulaire [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/>
5. Le cycle cellulaire - Cours de biologie, sur eBiologie [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.ebiologie.fr/cours/s/24/le-cycle-cellulaire>
6. I-1 Les phases du cycle cellulaire [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: http://cancerdesos.ndreze.free.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=115:i-1-les-phases-du-cycle-cellulaire&catid=39:regulation-du-cycle-cellulaire&Itemid=55
7. LA MITOSE - Mitose.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/Mitose/Mitose.pdf>
8. Résultats Google Recherche d'images correspondant à <http://tpe-lilas-cancer.e-monsite.com/medias/images/.mitose.gif> [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Ftpe-lilas-cancer.e-monsite.com%2Fmedias%2Fimages%2F.mitose.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Ftpe-lilas-cancer.e-monsite.com%2Fpages%2Fle-cancer-de-la-thyroide-1%2Fle-fonctionnement-de-la-thyroide-en-general.html&h=530&w=976&tbnid=yfGSnrctcmTB4AM%3A&docid=SEN50TgpCqwCFM&ei=07BeV5OSGMjzatPPoqgL&tbnm=isch&iact=rc&uact=3&dur=579&page=1&start=0&ndsp=26&ved=0ahUKEwjTx5btiaXNAhXIUroKHdOnCLUQMwgwKAKwCQ&bih=734&biw=1525>

9. Résultats Google Recherche d'images correspondant à <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/images/cycle3.gif> [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.snv.jussieu.fr%2Fbmedia%2FcyclecellBM%2Fimages%2Fcycle3.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.snv.jussieu.fr%2Fbmedia%2FcyclecellBM%2F&h=250&w=430&tbnid=khxE6QclxUsVmM%3A&docid=LAeLnqpnqyGn3M&ei=ULVeV5uzCYija9-zj9gF&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=648&page=1&start=0&ndsp=20&ved=0ahUKEwibm_mQjqXNAhWIORoKHd_ZA1sQMwg7KAgwCA&bih=734&biw=1525
10. Cancérogénèse > Définition | Fondation Synergie Lyon Cancer [Internet]. [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.synergielyoncancer.fr/glossaire/cancerogenese>
11. senescenceetcancerkonto2011 - senescenceetcancerkonto2011.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.longuevieetautonomie.fr/sites/default/files/editor/files/stories/DIUONCO2011/SEMINIARESONOC2011/senescenceetcancerkonto2011.pdf>
12. Initiation tumorale [Internet]. [cité 14 oct 2015]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/g01-hg02.php
13. CancerQuest | Cancer Initiation, Promotion, and Progression [Internet]. CancerQuest | A Cancer Education Resource. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.cancerquest.org/cancer-initiation-promotion-progression.html>
14. Promotion du processus cancéreux [Internet]. [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/Index/index_hg09.php
15. Développement de la cellule cancéreuse - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/cancer-cell-development/?region=on>
16. Progression du processus cancéreux [Internet]. [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/Index/index_hg10.php
17. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - En Savoir Plus - Cancer - Qu'est ce que le cancer? - Les métastases [Internet]. [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/qu-est-ce-que-le-cancer/les-metastases.html>

18. Microsoft Word - tissu-Kc_ meta_sept2004_ok.doc - MIB_cancero_138_tissu-Kc_meta_sept2004.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: http://www.med.univ-montpl.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancero_138_tissu-Kc_meta_sept2004.pdf
19. Anatomie pathologique générale - Faculté Broussais - Hôtel-Dieu [Internet]. [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: http://anapathbhd.free.fr/cours/tumoral/cellule_cancereuse.html
20. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.html#ID-30>
21. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cité 27 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html>
22. Les gènes suppresseurs de tumeur - cours_9.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2016]. Disponible sur: http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours_9.pdf
23. Points sur ... [Internet]. [cité 28 juin 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/genetic/mutation/html/pointp53.htm>
24. Réparation de l'ADN – Cours Pharmacie [Internet]. [cité 28 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/repairation-de-ladn.html>
25. EQuemeneur_Réparation ADN_Visiatome120707 - EQuemeneur_Reparation.ADN_Visiatome120707.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: http://www.visiatome.fr/Local/visiatome/files/418/EQuemeneur_Reparation.ADN_Visiatome120707.pdf
26. sbergeot. La réparation de l'ADN — Acces [Internet]. [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/dyna/adn-du-genotype-au-phenotype/le-phenotype-xerodermique/comprendre/la-reparation-de-ladn>
27. NACRe. Estimations incidence et mortalité par cancer : France, Europe, Monde [Internet]. 2015 [cité 14 oct 2015]. Disponible sur: <http://www6.inra.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde>
28. Futura-Sciences. Prévalence [Internet]. Futura-Sciences. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-prevalence-2818/>

29. Définition > Incidence [Internet]. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-incidence-13469/>
30. jauzein. Petit glossaire thématique d'épidémiologie — Acces [Internet]. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/GlossairEpidem/GlossEpidThemes>
31. Estimation de la prévalence du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus / 2014 / Communiqués de presse / Espace presse / Accueil [Internet]. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2014/Estimation-de-la-prevalence-du-cancer-en-France-metropolitaine-chez-les-15-ans-et-plus>
32. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
33. Les cancers en France - Edition 2014 - V5.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Les%20cancers%20en%20France%20-%20Edition%202014%20-%20V5.pdf>
34. Tabagisme et cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/339_tabac-et-cancer
35. Alcoolisme et cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/340_alcool-et-cancer
36. Alimentation - Réduire les risques de cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alimentation>
37. Alimentation et cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/341_alimentation-et-cancer
38. Surpoids et obésité - Réduire les risques de cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Surpoids-et-obesite>
39. Obésité et cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/497-Obesite-et-cancer.ce.aspx>

40. Risque rayons du soleil, risques rayon UV, risque cancer de la peau, risque exposition au soleil | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/268-Rayons-du-soleil.ce.aspx>
41. Cancers et environnement [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-et-environnement>
42. Le radon - Environnement | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Environnement/Le-radon>
43. Amiante et cancer : risque maladie professionnelle amiante, cancer du poumon, de la plèvre | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/86-Amiante.ce.aspx>
44. Les pesticides - Environnement | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Environnement/Les-pesticides>
45. Arsenic et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/335-Arsenic.ce.aspx>
46. HAP et cancer : hydrocarbures aromatiques polycycliques | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/235-Hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-HAP.ce.aspx>
47. Les aflatoxines | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/421-Aflatoxines.ce.aspx>
48. Risques de cancer suite infection, virus, bactérie, parasite | Cancer et environnement [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/370-Infections-et-cancer.ce.aspx>
49. Classification TNM - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/staging-and-grading/staging/tnm-staging/?region=qc>
50. Chapitre_06.pdf [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/Chapitre_06.pdf

51. Chirurgie dans le traitement du cancer - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/surgery/?region=qc>
52. Chirurgie des Cancers [Internet]. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g07_Chirurgie/g07_ch01.php
53. Chimiothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/?region=qc>
54. Chimiothérapie des Cancers [Internet]. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct01.php
55. Types de chimiothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/types-of-chemotherapy/?region=qc>
56. Effets secondaires - Chimiothérapie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>
57. Les effets secondaires lors d'une chimiothérapie [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/7727_les-effets-secondaires-lors-d-unechimiotherapie
58. Comment agit la radiothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/how-radiation-therapy-works/?region=qc>
59. Notions de radiobiologie [Internet]. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt03a.php
60. Buts de la radiothérapie [Internet]. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt09.php
61. Thérapie ciblée [Internet]. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/therapie-ciblee>

62. Hormonothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.be/les-cancers/traitements/hormonotherapie>
63. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. médecine/sciences. 1 avr 2011;27(4):405-12.
64. Microsoft Word - thèse Blandine GARAIT.doc - document [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00120861v1/document>
65. Radicaux libres [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/oxygene-reactions-radicalaires/radicaux-libres/>
66. Untitled Document - Favier.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.lbmroanne.com/docs/stress%20oxydant/Favier.pdf>
67. CGD Physiopathologie [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://cgd.ujf-grenoble.fr/Physio.html>
68. Maillet M. biologie cellulaire. In: masson. Paris; 2002. p. 467. (ABREGES).
69. Peroxisomes Dr.Jastrow's EM-Atlas [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Anatomie/workshop/EM/EMPeroxisome.html>
70. FMPMC-PS - Composés azotés - Objectifs au cours de Biochimie DCEM3 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/CNbioch/POLY.Chp.1.5.html>
71. Maillet M. biologie cellulaire. In: biologie cellulaire. 9ème. Paris: masson; 2002. p. 299-339. (ABREGES).
72. Cycle de Krebs - On vous explique TOUT! [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.cycledekrebs.fr/>
73. Mitochondrie vu au microscope [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://tpestefa.e-monsite.com/album-photos/mito-micro.html>
74. Lagoutte D, Préaux N, Gleye C. Toxicité des médicaments inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Médecine Thérapeutique. 1 janv 2004;10(1):27-32.
75. Stress oxydant, RMLg, 2007.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/8914/1/Stress%20oxydant,%20RMLg,%202007.pdf>

76. Arsenic: Toxicity, oxidative stress and human disease (PDF Download Available) [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/49836886_Arsenic_Toxicity_oxidative_stress_and_human_disease
77. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations - ocl2006131p24.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ocl-journal.org/articles/ocl/pdf/2006/01/ocl2006131p24.pdf>
78. Initiation au métabolisme de l'oxygène-Ch 10- Peroxydations lipidiques [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.cord.ulg.ac.be/initiation%20au%20met%20oxygene/peroxlip.html>
79. NEBRASKA REDOX BIOLOGY CENTER EDUCATIONAL PORTAL [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: http://genomics.unl.edu/RBC_EDU/sod.html
80. NEBRASKA REDOX BIOLOGY CENTER EDUCATIONAL PORTAL [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: http://genomics.unl.edu/RBC_EDU/gp.html
81. Le glutathion [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.vignevin-sudouest.com/publications/fiches-pratiques/glutathion.php>
82. Breuil M. définition oligo-éléments. In: dictionnaire des sciences de la vie et de la terre. Gilbert Gié. Nathan; 2007. p. 356.
83. Dehmlaei A, Vadi M. Comparative Study of Adsorption Isotherms of Vitamin C on Multi wall and single wall Carbon Nanotube. Orient J Chem. 28 mars 2014;30(1):233-6.
84. Gouvernement du Canada SC. Base de données d'ingrédients - Ingrédient [Internet]. 2004 [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/ingredReq.do?id=11643&lang=fra>
85. Sincholle D. Pratique en nutrition. Oxygène Santé Quelle Relat. déc 2015;(44).
86. Debuigne G, Couplan F. L'ail. In: petit Larousse des plantes qui guérissent. Larousse 2006. Paris; 2006. p. 145-6.
87. fleurentin jacques, Hayon jean-claude. plantes médicinales, traditions et thérapeutiques. ouest-france. 2007. 38-39 p.

88. Botineau M. les monocotylédones supérieures. In: Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier; 2010. p. 101-35.
89. Ail (*Allium sativum* L.) – E-dition – Éclectique [Internet]. [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <http://e-dition.net/ail-allium-sativum-1/>
90. Wichtl M, Anton R. poudre d'ail. In: Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinal, science et thérapeutique. 2ème. TEC & DOC; 2003. p. 19-24.
91. aromazen, Sciulara A. Poudre d'Ail [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.aromazen.org/httpwww-aromazen-orgtisanes-sous-emballage-100-gr-poudre-dail.html>
92. fleurentin jacques, Hayon jean-claude. plantes médicinales, traditions et thérapeutiques. ouest-france. 2007. 164-165 p.
93. Botineau M. Zingiberaceae. In: Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec & Doc. Paris: Lavoisier; 2010. p. 251-5.
94. Curcuma longa L. [Internet]. [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Curcuma+longa+L>.
95. garden [Internet]. Pinterest. [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.pinterest.com/pin/504403226996426016/>
96. Bruneton J. shikimates, plantes à dérivé de phenylpropane. In: Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4ème. Lavoisier; 2009. p. 344-7.
97. Wichtl M, Anton R. Rhizome de curcuma longa. In: Plantes thérapeutique, tradition, pratique officinale et thérapeutique. 2ème édition. TEC & DOC; 2003. p. 166-9.
98. Homburger C. Le curcuma, de l'épice au médicament. [Nancy]: Université Henri Pointcarré; 2012.
99. Curcuma. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Curcuma&oldid=141517205>
100. Palomares C. la safran, précieuse épice ou précieux médicaments? [Nancy]: Université Henri Pointcarré; 2015.
101. Debuigne G, Couplan F. Safran. In: Petit Larousse des plantes médicinales. Larousse. 2009. p. 276-8.
102. Botineau M. Iridaceae. In: Botanique systématique et appliquée des plantes fleurs. Paris: Lavoisier; 2010. p. 149-53.

103. Fichier:Crocus sativus - Köhler-s Medizinal-Pflanzen-194.jpg. In: Wikipédia [Internet]. [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Crocus_sativus_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-194.jpg
104. Wichtl M, Anton R. safran. In: Plantes thérapeutiques, traditions, pratique officinale et thérapeutique. TEC & DOC. 2003. p. 159-62.
105. Satiereal Saffron Extract Review - Appetite Suppressant [Internet]. The Health Notes. 2013 [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <http://thehealthnotes.com/satiereal-saffron-extract-review-appetite-suppressant/>
106. fleurentin J. Thé vert. In: Les plantes qui nous soignent : traditions et thérapeutique. Ouest-France. France; p. 52-3.
107. bioforce AV. Plante du mois | Camellia sinensis ou thé vert [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: http://www.avogel.be/fr/jardins/the_vert.php
108. Krieps M. le thé : origine, actualité et potentialités. [Nancy]: Université Henri Pointcarré; 2009.
109. Wichtl M, Anton R. Thé vert. In: Plantes Thérapeutiques, traditions, pratique officinale et thérapeutique. TEC & DOC. p. 605-7.
110. Inc D. Feuilles séchées de thé vert [Internet]. Depositphotos. [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <https://fr.depositphotos.com/33396229/stock-photo-dried-green-tea-leaves-isolated.html>
111. Mahmood K, Zia KM, Zuber M, Salman M, Anjum MN. Recent developments in curcumin and curcumin based polymeric materials for biomedical applications: A review. Int J Biol Macromol. 1 nov 2015;81(Supplement C):877-90.
112. Structure of the curcuminoids curcumin, demethoxycurcum | Open-i [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3055228_1476-4598-10-12-1&req=4
113. Samarghandian S, Borji A. Anticarcinogenic effect of saffron (Crocus sativus L.) and its ingredients. Vol. 6. 2014. 99 p.
114. Pinene - WIKIHERB [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://wikiherb.wikidot.com/pinene>
115. Hosono T, Fukao T, Ogihara J, Ito Y, Shiba H, Seki T, et al. Diallyl Trisulfide Suppresses the Proliferation and Induces Apoptosis of Human Colon Cancer Cells through Oxidative Modification of β -Tubulin [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.jbc.org>

116. Ajoene [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.drugfuture.com/chemdata/ajoene.html>
117. Structural chemical formulas of purine alkaloids (caffeine, theophylline, theobromine) [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.dreamstime.com/stock-photo-structural-chemical-formulas-purine-alkaloids-caffeine-theophylline-theobromine-d-illustration-vector-isolated-white-image40390760>
118. Bruneton J. Caroténoïdes. In: Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4ème édition. TEC & DOC; 2009. p. 921-32.
119. Lautenschläger M, Lechtenberg M, Sendker J, Hensel A. Effective isolation protocol for secondary metabolites from Saffron: Semi-preparative scale preparation of crocin-1 and trans-crocin. *Fitoterapia*. 1 janv 2014;92(Supplement C):290-5.
120. Flavonoids: definition, chemical structure, classification [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.tuscany-diet.net/2014/01/22/flavonoids-definition-structure-classification/>
121. Mike. Ep1c UNLEASHED: Olympus Labs Next-Level Epicatechin [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: <https://blog.priceplow.com/supplement-news/ep1c-unleashed>
122. Structure of quercetin, kaempferol and myricetin. [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/280588703_fig1_Fig-2-Structure-of-quercetin-kaempferol-and-myricetin
123. Bruneton J. Composés phénoliques. In: Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4ème. TEC & DOC; 2009. p. 262-544.
124. Acide caféique [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.espritsante.com/articles/3002-fiche-102-Acide+cafeique.html>
125. Acide gallique [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.espritsante.com/articles/3002-fiche-166-Acide+gallique.html>
126. Theanine [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://flipper.diff.org/app/items/4854>
127. Chung LY. The Antioxidant Properties of Garlic Compounds: Allyl Cysteine, Alliin, Allicin, and Allyl Disulfide. *J Med Food*. 1 juin 2006;9(2):205-13.
128. Borek C. Antioxidant Health Effects of Aged Garlic Extract. *J Nutr*. 3 janv 2001;131(3):1010S-1015S.

129. BB A, Bhatt, Ichikawa. Curcumin–biological and medicinal properties. Turmeric: the genus Curcuma. Taylor and Francis group. 2006;297-368.
130. CHATTOPADHYAY J, BISWAS K, BANDYOPADHYAY U, BANERJEE R. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Curr Sci.* 2004;44-53.
131. Hosseinzadeh H, Shamsaie F, Mehri S. Antioxidant activity of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigma and its bioactive constituents, crocin and safranal. *Pharmacogn Mag.* 12 janv 2009;5(20):419.
132. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys.* 1 sept 2010;501(1):65-72.
133. Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2003;43(1):89-143.
134. Yang CS, Lambert JD, Sang S. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols. *Arch Toxicol.* janv 2009;83(1):11.
135. Elbling L, Weiss R-M, Teufelhofer O, Uhl M, Knasmueller S, Schulte-Hermann R, et al. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate, the major tea catechin, exert oxidant but lack antioxidant activities. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* mai 2005;19(7):807-9.
136. Wu C-C, Chung JG, Tsai S-J, Yang JH, Sheen LY. Differential effects of allyl sulfides from garlic essential oil on cell cycle regulation in human liver tumor cells. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* déc 2004;42(12):1937-47.
137. Wu X-J, Hu Y, Lamy E, Mersch-Sundermann V. Apoptosis induction in human lung adenocarcinoma cells by oil-soluble allyl sulfides: triggers, pathways, and modulators. *Environ Mol Mutagen.* avr 2009;50(3):266-75.
138. Malki A, El-Saadani M, Sultan AS. Garlic constituent diallyl trisulfide induced apoptosis in MCF7 human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther.* nov 2009;8(22):2175-85.
139. Ma H-B, Huang S, Yin X-R, Zhang Y, Di Z-L. Apoptotic pathway induced by diallyl trisulfide in pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol.* 7 janv 2014;20(1):193-203.
140. Dirsch VM, Gerbes AL, Vollmar AM. Ajoene, a compound of garlic, induces apoptosis in human promyeloleukemic cells, accompanied by generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor kappaB. *Mol Pharmacol.* mars 1998;53(3):402-7.

141. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an « old-age » disease with an « age-old » solution. *Cancer Lett.* 18 août 2008;267(1):133-64.
142. Jin H, Qiao F, Wang Y, Xu Y, Shang Y. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol Rep.* nov 2015;34(5):2782-9.
143. Liu X, Sun K, Song A, Zhang X, Zhang X, He X. Curcumin inhibits proliferation of gastric cancer cells by impairing ATP-sensitive potassium channel opening. *World J Surg Oncol* [Internet]. 19 déc 2014 [cité 24 janv 2018];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395964/>
144. Lv Z-D, Liu X-P, Zhao W-J, Dong Q, Li F-N, Wang H-B, et al. Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol.* 15 mai 2014;7(6):2818-24.
145. Siwak DR, Shishodia S, Aggarwal BB, Kurzrock R. Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I κ B kinase and nuclear factor κ B activity and are independent of the B-Raf/mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the Akt pathway. *Cancer.* 15 août 2005;104(4):879-90.
146. Aung HH, Wang CZ, Ni M, Fishbein A, Mehendale SR, Xie JT, et al. Crocin from *Crocus Sativus* Possesses Significant Anti-Proliferation Effects on Human Colorectal Cancer Cells. *Exp Oncol.* sept 2007;29(3):175-80.
147. Hire RR, Srivastava S, Davis MB, Kumar Konreddy A, Panda D. Antiproliferative Activity of Crocin Involves Targeting of Microtubules in Breast Cancer Cells. *Sci Rep* [Internet]. 24 mars 2017 [cité 1 févr 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5364484/>
148. Samarghandian S, Shoshtari ME, Sargolzaei J, Hossinimoghadam H, Farahzad JA. Anti-tumor activity of safranal against neuroblastoma cells. *Pharmacogn Mag.* 2014;10(Suppl 2):S419-24.
149. Samarghandian S, Shabestari MM. DNA fragmentation and apoptosis induced by safranal in human prostate cancer cell line. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* 2013;29(3):177-83.

150. Ravindranath MH, Saravanan TS, Monteclaro CC, Presser N, Ye X, Selvan SR, et al. Epicatechins Purified from Green Tea (*Camellia sinensis*) Differentially Suppress Growth of Gender-Dependent Human Cancer Cell Lines. *Evid Based Complement Alternat Med.* juin 2006;3(2):237-47.
151. Shankar S, Ganapathy S, Srivastava R. Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell cycle and induces apoptosis in pancreatic cancer. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 févr 2007;12:5039-51.
152. Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3180095>
153. Shrotriya S, Kundu JK, Na H-K, Surh Y-J. Diallyl trisulfide inhibits phorbol ester-induced tumor promotion, activation of AP-1, and expression of COX-2 in mouse skin by blocking JNK and Akt signaling. *Cancer Res.* 1 mars 2010;70(5):1932-40.
154. Huang MT, Lou YR, Ma W, Newmark HL, Reuhl KR, Conney AH. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res.* 15 nov 1994;54(22):5841-7.
155. Huang MT, Ma W, Yen P, Xie JG, Han J, Frenkel K, et al. Inhibitory effects of topical application of low doses of curcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion and oxidized DNA bases in mouse epidermis. *Carcinogenesis.* janv 1997;18(1):83-8.
156. Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. Chemopreventive efficacy of curcumin-free aqueous turmeric extract in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis. *Cancer Lett.* 16 janv 1998;123(1):35-40.
157. Gonçalves V de P, Ortega AAC, Guimarães MR, Curylofo FA, Rossa Junior C, Ribeiro DA, et al. Chemopreventive activity of systemically administered curcumin on oral cancer in the 4-nitroquinoline 1-oxide model. *J Cell Biochem.* mai 2015;116(5):787-96.
158. Bathaie SZ, Miri H, Mohagheghi M-A, Mokhtari- Dizaji M, Shahbazfar A-A, Hasanzadeh H. Saffron Aqueous Extract Inhibits the Chemically-induced Gastric Cancer Progression in the Wistar Albino Rat. *Iran J Basic Med Sci.* janv 2013;16(1):27-38.
159. Amin A, Hamza AA, Bajbouj K, Ashraf SS, Daoud S. Saffron: a potential candidate for a novel anticancer drug against hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md.* 2 sept 2011;54(3):857-67.
160. Sajjadi M, Bathaie Z. Comparative Study on The Preventive Effect of Saffron Carotenoids, Crocin and Crocetin, in NMU-Induced Breast Cancer in Rats. *Cell J Yakhteh.* 2017;19(1):94-101.

161. Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, et al. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res Phila Pa.* mars 2011;4(3):396-403.
162. Jia XD, Han C. Chemoprevention of tea on colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in Wistar rats. *World J Gastroenterol.* 15 oct 2000;6(5):699-703.
163. Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G, Peng Q-Y, Liao J, Yang CS, et al. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 17 sept 2002;99(19):12455-60.
164. P S, Anantharaju PG, Veeresh PM, Dey S, Bovilla VR, Madhunapantula SRV. Diallyl Disulfide (DADS) Retards the Growth of Breast Cancer Cells in Vitro and in Vivo Through Apoptosis Induction. *Biomed Pharmacol J.* 21 déc 2017;10(4):1619-30.
165. Thejass P, Kuttan G. Antiangiogenic activity of Diallyl Sulfide (DAS). *Int Immunopharmacol.* 1 mars 2007;7(3):295-305.
166. Yu F-S, Wu C-C, Chen C-T, Huang S-P, Yang J-S, Hsu Y-M, et al. Diallyl sulfide inhibits murine WEHI-3 leukemia cells in BALB/c mice in vitro and in vivo. *Hum Exp Toxicol.* déc 2009;28(12):785-90.
167. Xiao D, Lew KL, Kim Y-A, Zeng Y, Hahm E-R, Dhir R, et al. Diallyl Trisulfide Suppresses Growth of PC-3 Human Prostate Cancer Xenograft In vivo in Association with Bax and Bak Induction. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2006;12(22):6836-43.
168. Yang J, Ning J, Peng L, He D. Effect of curcumin on Bcl-2 and Bax expression in nude mice prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 août 2015;8(8):9272-8.
169. Chen H-W, Lee J-Y, Huang J-Y, Wang C-C, Chen W-J, Su S-F, et al. Curcumin Inhibits Lung Cancer Cell Invasion and Metastasis through the Tumor Suppressor HLJ1. *Cancer Res.* 15 sept 2008;68(18):7428-38.
170. Bimonte S, Barbieri A, Palma G, Luciano A, Rea D, Arra C. Curcumin Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in an Orthotopic Mouse Model of Human Pancreatic Cancer. *BioMed Res Int [Internet].* 2013 [cité 2 mai 2018];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842048/>
171. Busquets S, Carbó N, Almendro V, Quiles MT, López-Soriano FJ, Argilés JM. Curcumin, a natural product present in turmeric, decreases tumor growth but does not behave as an anticachectic compound in a rat model. *Cancer Lett.* 10 juin 2001;167(1):33-8.

172. Dhar A, Mehta S, Dhar G, Dhar K, Banerjee S, Veldhuizen PV, et al. Crocetin inhibits pancreatic cancer cell proliferation and tumor progression in a xenograft mouse model. *Mol Cancer Ther.* 1 févr 2009;8(2):315-23.
173. Crocin from Kashmiri saffron (*Crocus sativus*) induces in vitro and in vivo xenograft growth inhibition of Dalton's lymphoma (DLA) in mice. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104983>
174. A HB, Lukmanul FH, Sam S, Javid F. Dietary Crocin Reverses Melanoma Metastasis. *J Biomed Res* [Internet]. nov 2017 [cité 4 mai 2018]; Disponible sur: <http://europepmc.org/abstract/med/29219852>
175. Shankar S, Marsh L, Srivastava RK. EGCG inhibits growth of human pancreatic tumors orthotopically implanted in Balb C Nude mice through modulation of FKHL1/FOXO3a and neuropilin. *Mol Cell Biochem.* janv 2013;372(1-2):83-94.
176. Gu J-W, Makey KL, Tucker KB, Chinchar E, Mao X, Pei I, et al. EGCG, a major green tea catechin suppresses breast tumor angiogenesis and growth via inhibiting the activation of HIF-1 α and NF κ B, and VEGF expression. *Vasc Cell.* 2 mai 2013;5:9.
177. Chimiorésistance [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct30.php
178. Arora A, Seth K, Shukla Y. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by diallyl sulfide in K562 leukemic cells and in mouse liver. *Carcinogenesis.* 1 juin 2004;25(6):941-9.
179. Suddek GM. Allicin enhances chemotherapeutic response and ameliorates tamoxifen-induced liver injury in experimental animals. *Pharm Biol.* août 2014;52(8):1009-14.
180. Zou X, Liang J, Sun J, Hu X, Lei L, Wu D, et al. Allicin sensitizes hepatocellular cancer cells to anti-tumor activity of 5-fluorouracil through ROS-mediated mitochondrial pathway. *J Pharmacol Sci.* 1 août 2016;131(4):233-40.
181. Lu W-D, Qin Y, Yang C, Li L. Effect of curcumin on human colon cancer multidrug resistance in vitro and in vivo. *Clinics.* mai 2013;68(5):694-701.
182. Guo L, Shen Y, Zhao X, Guo L, Yu Z, Wang D, et al. Curcumin combined with oxaliplatin effectively suppress colorectal carcinoma in vivo through inducing apoptosis. *Phyther Res PTR.* mars 2015;29(3):357-65.

183. Yin H, Guo R, Xu Y, Zheng Y, Hou Z, Dai X, et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer. *Acta Biochim Biophys Sin.* 1 févr 2012;44(2):147-53.
184. Kunnumakkara AB, Guha S, Krishnan S, Diagaradjane P, Gelovani J, Aggarwal BB. Curcumin Potentiates Antitumor Activity of Gemcitabine in an Orthotopic Model of Pancreatic Cancer through Suppression of Proliferation, Angiogenesis, and Inhibition of Nuclear Factor- κ B-Regulated Gene Products. *Cancer Res.* 15 avr 2007;67(8):3853-61.
185. Zhong Y, Shi F, Zheng X, Wang Q, Yang L, Sun H, et al. Crocetin induces cytotoxicity and enhances vincristine-induced cancer cell death via p53-dependent and -independent mechanisms. *Acta Pharmacol Sin.* déc 2011;32(12):1529-36.
186. Chen S, Zhao S, Wang X, Zhang L, Jiang E, Gu Y, et al. Crocin inhibits cell proliferation and enhances cisplatin and pemetrexed chemosensitivity in lung cancer cells. *Transl Lung Cancer Res.* déc 2015;4(6):775-83.
187. Synergistic apoptotic effect of crocin and cisplatin on osteosarcoma cells via caspase induced apoptosis - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427413011053>
188. Toden S, Tran H-M, Tovar-Camargo OA, Okugawa Y, Goel A. Epigallocatechin-3-gallate targets cancer stem-like cells and enhances 5-fluorouracil chemosensitivity in colorectal cancer. *Oncotarget.* 22 févr 2016;7(13):16158-71.
189. Liang G, Tang A, Lin X, Li L, Zhang S, Huang Z, et al. Green tea catechins augment the antitumor activity of doxorubicin in an in vivo mouse model for chemoresistant liver cancer. *Int J Oncol.* 1 juill 2010;37(1):111-23.
190. Chen TC, Wang W, Golden EB, Thomas S, Sivakumar W, Hofman FM, et al. Green tea epigallocatechin gallate enhances therapeutic efficacy of temozolomide in orthotopic mouse glioblastoma models. *Cancer Lett.* 28 mars 2011;302(2):100-8.
191. You WC, Blot WJ, Chang YS, Ershow A, Yang ZT, An Q, et al. Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer. *J Natl Cancer Inst.* 18 janv 1989;81(2):162-4.
192. Gao CM, Takezaki T, Ding JH, Li MS, Tajima K. Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn J Cancer Res Gann.* juin 1999;90(6):614-21.

193. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S. Food groups and colorectal cancer risk. *Br J Cancer*. mars 1999;79(7-8):1283-7.
194. Key TJ, Silcocks PB, Davey GK, Appleby PN, Bishop DT. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer*. 1997;76(5):678-87.
195. Galeone C, Pelucchi C, Maso LD, Negri E, Montella M, Zucchetto A, et al. Allium vegetables intake and endometrial cancer risk. *Public Health Nutr*. sept 2009;12(9):1576-9.
196. Zhang M, Holman CDJ, Huang J, Xie X. Green tea and the prevention of breast cancer: a case-control study in Southeast China. *Carcinogenesis*. mai 2007;28(5):1074-8.
197. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer*. 1 janv 2004;108(1):130-5.
198. Zhang M, Binns CW, Lee AH. Tea Consumption and Ovarian Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 août 2002;11(8):713-8.
199. Wang J, Zhang W, Sun L, Yu H, Ni Q-X, Risch H, et al. Green tea drinking and risk of pancreatic cancer: a large-scale, population-based case-control study in urban Shanghai. *Cancer Epidemiol*. déc 2012;36(6):e354-8.
200. Aged Garlic Extract Has Potential Suppressive Effect on Colorectal Adenomas in Humans | *The Journal of Nutrition* | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jn/article/136/3/821S/4664391>
201. Tilli CMLJ, Stavast-Kooy AJW, Vuerstaek JDD, Thissen MRTM, Krekels G a. M, Ramaekers FCS, et al. The garlic-derived organosulfur component ajoene decreases basal cell carcinoma tumor size by inducing apoptosis. *Arch Dermatol Res*. juill 2003;295(3):117-23.
202. Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori*. 28 févr 1987;73(1):29-31.
203. Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther*. janv 2010;9(1):8-14.
204. Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, Nishio K, Isotani S, Muto S, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *The Prostate*. 1 juill 2010;70(10):1127-33.

205. Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2010;62(8):1137-41.
206. Anti-Cancer Activities of Tea Epigallocatechin-3-Gallate in Breast Cancer Patients under Radiotherapy [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3305796/>
207. Garlic: Uses, Side Effects, Interactions, Dosage, and Warning [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-300/garlic>
208. European Medicines Agency - Find medicine - Allii sativi bulbus [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000009.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d
209. Turmeric: Uses, Side Effects, Interactions, Dosage, and Warning [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-662/turmeric>
210. Expanded Commission E: Turmeric root [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <http://cms.herbalgram.org/expandedE/Turmericroot.html>
211. Saffron: Uses, Side Effects, Interactions, Dosage, and Warning [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-844/saffron>
212. Dubray M. le safran. In: Guide des contre-indications des principales plantes médicinales. Lucien Souny. Le Puy Fraud; p. 256-7.
213. Green Tea: Uses, Side Effects, Interactions, Dosage, and Warning [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-960/green-tea>
214. European Medicines Agency - Find medicine - Camellia [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000175.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d
215. Braun L, Cohen M. green tea. In: Herbs and natural supplements a evidence base guide volume 2. 4ème. Elsevier; 2015. p. 510-27.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le jeudi 25 octobre 2018

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Thibaut CHIAPOLINO</p> <p><u>Sujet</u> : La phytothérapie, une approche intéressante en prévention des cancers.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, professeur Directeur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, professeur Juges : Mme Sylvie BESCH, pharmacien Mme Audrey LEROUX, pharmacien Mme Annabelle VALLONE, pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 17/09/2018</p> <table border="0"> <tr> <td align="center">Le Président du Jury</td> <td align="center">Directeur de Thèse</td> </tr> <tr> <td align="center"></td> <td align="center"></td> </tr> <tr> <td align="center">M.</td> <td align="center">M.</td> </tr> <tr> <td align="center">D. Laurain-Mattar</td> <td align="center">D. Laurain-Mattar</td> </tr> </table>	Le Président du Jury	Directeur de Thèse			M.	M.	D. Laurain-Mattar	D. Laurain-Mattar
Le Président du Jury	Directeur de Thèse								
									
M.	M.								
D. Laurain-Mattar	D. Laurain-Mattar								
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21-09-2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 20-09-2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10478</p>								

N° d'identification :

TITRE :

La phytothérapie : une approche intéressante en prévention des cancers

Thèse soutenue le 25 octobre 2018

Par Thibaut CHIAPOLINO

RESUME :

Ce travail se propose d'étudier les propriétés cytotoxiques de 4 plantes.

- *Allium sativum* (Amaryllidacées)
- *Curcuma longa* (Zingibéracées)
- *Crocus sativus* (Iridacées)
- *Camellia sinensis* (Théacées)

Dans la première partie, des généralités sur les cancers (cancérogenèse, épidémiologie, traitement) seront abordées.

La deuxième partie sera dédiée au stress oxydant.

La troisième partie sera consacrée à l'étude approfondie de l'ail, du curcuma, du safran et du thé vert. Elle présentera ces plantes d'un point de vue botanique, phytochimique, pharmacologique, clinique et enfin toxicologique.

MOTS CLES : cancers, prévention, curcuma, ail, safran, thé vert, cytotoxique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Dominique Laurain-Mattar	Laboratoire de pharmacognosie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thèmes 1, 4, 5

Thèmes **1 - Sciences fondamentales** **2 - Hygiène/Environnement**
3 - Médicament **4 - Alimentation - Nutrition**
5 - Biologie **6 - Pratique professionnelle**