



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

N série:.....

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمّة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar-ElOUED

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences  
biologiques

Spécialité : Toxicologie

### THEME

**Recherche des alternatives naturelles pour  
lutter contre le cancer**

Présentés Par :

M<sup>elle</sup> Alia Malika

M<sup>me</sup> Merah Amal

Devant le jury composé de:

Présidente : M<sup>me</sup> . BOUTELIS Safia

M.A.A, Université d'El Oued.

Examinatrice : M<sup>me</sup> . HOUMRI Nawel

M.A.A, Université d'El Oued.

Promoteur: Mr. BOUALI Nourredine

M.A.A, Université d'El Oued.

Année universitaire : 2020/2021



# DEDICACES

## ***A mon très cher père Ahmed***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, ma reconnaissance. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.*

*Qu'Allah, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.*

## ***A ma très chère mère Rachida khechana***

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## ***A mes très chers frères Younes, Djamel Eddine et Lokmane et mon sœurs Yamina, Wafa et khaoula.***

*Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma vie, d'être toujours là pour moi et de m'avoir supporté. Je vous aime tous. Qu'Allah le tout puissant, vous protège et vous exauce tous vos vœux.*

## ***A mon binôme et très chère amie Amal.***

*En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs que nous avons passés ensemble, je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

## ***À mes très chers amis,***

*Merci d'être à mes côtés dans mes pires et bons moments.*

***À tous les gens que j'aime sans exception.***

***Malika***

# ***Dédicace***

*Je dédie cette graduation et les fruits de mon travail et de mes efforts ceux qui me saluent avec le sourire et m'envoient avec une invitation à la poitrine chaleureuse et affectueuse de ma chère mère*

*Je demande à Dieu d'avoir une santé et un bien-être permanent*

*Et à ceux qui récoltent*

*Les épines sur mon chemin, à ceux que j'ai soulevés sur leurs mains, et à ceux qui m'ont enseigné les valeurs, les principes et l'éthique, à la source de soutien et de don, à la fontaine d'espoir pour mon cher père, que Dieu le protège et sa vie est une couronne sur ma tête*

*Je dédie mon travail ceci à mon cher mari, qui m'a toujours aidé, m'a soutenu et m'a encouragé*

*À ma chère sœur Nihal*

*Et à mes chers frères Halim et Walid*

*A toute ma famille, à la famille de mon mari, à mes amis et à tous ceux qui m'ont aidé, même par mot*

***Amel...***

# Remerciements

A Dieu le Tout Puissant de nous avoir donné le courage, la santé, et accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.

Nous avons l'agréable devoir d'exprimer notre reconnaissance à toutes les personnes qui nous ont aidées dans ce travail.

D'abord, nous exprimons notre reconnaissance et notre profonde gratitude à Monsieur **BOUALI Nourredine**, notre encadreur de thèse pour sa générosité, sa gentillesse, son soutien et de m'avoir fait confiance tout au long de la préparation de ce travail, sa précieuse aide et ses encouragements ont été pour nous un solide repère et réconfort dans tous les moments.

A **M<sup>me</sup> BOUTELIS Safia**, nous lui exprimons notre profonde gratitude pour avoir accepté de présider ce jury, qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect.

Aussi, Il est agréable d'adresser nos plus vifs remerciements à **M<sup>me</sup> HOUMRI Nawel** d'avoir bien voulu examiner le présent travail.

Nous n'oublions pas de remercier tous les personnels médicaux du CAC d'El Oued, Notamment **Dr Saadani A.Z, Dr Didi B, Dr Bahi A, Dr Bahedi S, Dr Bali K , Dr Hanancha S, Dr Bourzzane N, Adaika A, Soualah Mouhamed N, Kina A, Meudil O.E, Ouada B, Lamari S, Hoorah B, khoudja S, Bou Habila A, Bahi A, Dridi Y, Rokh A, Ben Bourdi B et Derguiche S** pour leur marque de sympathie et de bonne collaboration.

Nos remerciements vont également à toutes nos familles qui se sont consacrées à leurs tâches avec dévouement et patience et ceci tout le long de nos études. Merci pour avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Nos sincères remerciements vont également à tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail. Que tous, trouvent ici mes parfaites salutations.

## Résumé

Malgré le progrès scientifique et technologique, le cancer reste l'une des maladies fatales dans le monde, car il est devenu l'une des causes de décès les plus courantes, son traitement est encore limité et provoque de nombreux effets secondaires graves. Par conséquent, des alternatives naturelles doivent être recherchées pour lutter contre la maladie et réduire ses complications.

L'objectif de notre étude est de regrouper le maximum d'informations sur l'utilisation des remèdes naturels en particulier, les plantes médicinales par les patients cancéreux au niveau du Canter Anti Cancer Rizki Bachir d'El-Oued. Nous avons fait une enquête initiale sur 183 patients dont 34% ont eu recours aux vertus à base de plantes médicinales (53 patients). Les résultats obtenus à l'aide d'un questionnaire montrent que la majorité des malades étaient âgés de 40 à 60 ans (57%), dont 72% appartient au sexe féminin. Ainsi 52% des patients était conseillés à l'utilisation de ce remède par leur entourage, 22% consultant les sites internet, 18% et 8% était dirigé par les herboristes et médecins respectivement. Aussi bien nous avons identifié 38 espèces de plantes ou la partie la plus utilisés était les feuilles sous forme d'infusion. Parmi ces plantes nous citons les espèces suivantes : *Curcuma longa*, *Ephedra alata*, *Artemisia*, *Zingiber officinale*, *Thymus vulgaris*, *Saussurea costus*, *Nigella sativa*, *Prunus Amygdalus* et *Allium sativum*.

**Mots clés:** cancer, alternatives naturelles, plantes médicinales, phytothérapies.

## Abstract

Despite scientific and technological advances, cancer remains one of the fatal diseases in the world, as it has become one of the most common causes of death, its treatment is still limited and causes many serious side effects. Therefore, natural alternatives must be sought to combat the disease and reduce its complications.

The aim of our study is to gather as much information as possible on the use of natural remedies in particular, medicinal plants by cancer patients at the Canter Anti Cancer Rizki Bachir in El-Oued. We conducted an initial survey of 183 patients, 34% of whom used medicinal plants (53 patients). The results obtained using a questionnaire show that the majority of patients were between the ages of 40 and 60 (57%), of which 72% were female. Thus 52% of patients were advised to use this remedy by their entourage, 22% consulted the websites, 18% and 8% were headed by herbalists and doctors respectively. As well we identified 38 species of plants where the most used part was the leaves in the form of infusion. Among these plants we mention the following species: *Curcuma longa*, *Ephedra alata*, *Artemisia*, *Zingiber officinale*, *Thymus vulgaris*, *Saussurea costus*, *Nigella sativa*, *Prunus Amygdalus* and *Allium sativum*.

**Key words:** cancer, natural alternatives, medicinal plants, herbal medicine.

## الملخص

على الرغم من التقدم العلمي والتكنولوجي ، لا يزال السرطان من الأمراض الفتاكة في العالم ، حيث أصبح من أكثر أسباب الوفاة شيوعاً ، كما أن علاجه لا يزال محدوداً ويتسبب في العديد من الآثار الجانبية الخطيرة. لذلك يجب البحث عن بدائل طبيعية لحد من هذا المرض والتقليل من المضاعفات الناجمة عن العلاج الكيميائي.

الهدف من دراستنا هو جمع أكبر قدر ممكن من المعلومات حول استخدام المواد الطبيعية وعلى وجه الخصوص النباتات الطبية من قبل مرضى السرطان في مركز رزقي بشير لمكافحة السرطان. حيث قمنا بعملية استقصاء أولي شمل 183 مريضاً، 34٪ منهم استخدموا النباتات الطبية (51 مريضاً). أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من خلال الاستبيان أن غالبية المرضى تتراوح أعمارهم بين 40 و 60 سنة (57٪)، من بينهم 72٪ من الإناث. حيث أن 52٪ من المرضى تحصلوا على المعلومات حول استخدام هذا العلاج من قبل الأشخاص المحيطين بهم، و 22٪ من الإنترنت، و 18٪ و 8٪ تم توجيههم من قبل المعالجين بالأعشاب والأطباء على التوالي. حددنا أيضاً 38 نوعاً من النباتات من بينها 9 أنواع الأكثر استخداماً، حيث كان الجزء الأكثر استخداماً هو الأوراق عن طريق التنقيع. من بين هذه النباتات نذكر الأنواع التالية: الكركم، العلندة، الشيح، الزنجبيل، الزعتر، القسط الهندي، حبة البركة، اللوز المر والثوم.

**الكلمات المفتاحية :** السرطان، البدائل الطبيعية، النباتات الطبية، طب الأعشاب.

## Abréviations

|                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| <b>%</b>       | : Pourcentage                                      |
| <b>3D</b>      | : trois dimensions                                 |
| <b>ACE</b>     | : Access Control Entry                             |
| <b>ACP</b>     | : L'anatomie et Cytologie Pathologiques            |
| <b>ADN</b>     | : Acide Désoxyribonucléique                        |
| <b>AFP</b>     | : Alpha-Fœtoprotéine                               |
| <b>AGI</b>     | : Acide Gras Polyinsaturé                          |
| <b>AGM</b>     | : Acides Gras Mono-Insaturés                       |
| <b>AGPI</b>    | : Acide Gras Polyinsaturée                         |
| <b>AGS</b>     | : Acides Gras Saturé                               |
| <b>Ala</b>     | : Alanine                                          |
| <b>Arg</b>     | : Arginine                                         |
| <b>Asn</b>     | : Asparagine                                       |
| <b>Asp</b>     | : Aspartate                                        |
| <b>brca</b>    | : Breast Cancer                                    |
| <b>brca2</b>   | : Breast Cancer2                                   |
| <b>brca1</b>   | : Breast cancer 1                                  |
| <b>C3</b>      | : Carbon 3                                         |
| <b>C6</b>      | : Carbon6                                          |
| <b>CA125</b>   | : Cancer Antigen 125                               |
| <b>CA 15-3</b> | : Cancer-Antigen 15-3                              |
| <b>CA 19-9</b> | : Carbohydate Antigen 19.9                         |
| <b>Ca</b>      | : Calcium                                          |
| <b>CAC</b>     | : Canter Anti Cancer                               |
| <b>Cdk</b>     | : Cyclin-dependent kinase                          |
| <b>Cdk2</b>    | : Cyclin dependent kinase 2                        |
| <b>Cga</b>     | : Comprehensive geriatric assessment               |
| <b>CIRC</b>    | : Centre international de recherche sur le cancer. |
| <b>cm</b>      | : Centimeter                                       |
| <b>CMT</b>     | : Cancer Médullaire de La Thyroïde                 |
| <b>COX</b>     | : Cyclo-oxygénases                                 |
| <b>CPNPC</b>   | : Cancer du poumon non à petites cellules          |

|                                |                                                                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CPPC</b>                    | : Cancers du poumon à petites cellules                                                                 |
| <b>CRP</b>                     | : Protéine C-Réactive                                                                                  |
| <b>CTLA4</b>                   | : Cytotoxique T-Lymphocyte-Antigène 4 protéine                                                         |
| <b>Cu</b>                      | : Cuivre                                                                                               |
| <b>Cyfa21-1</b>                | : Intérêt Clinique. Marqueur des cancers broncho-pulmonaires autres que les cancers à petites cellules |
| <b>DADS</b>                    | : Déclaration annuelle de donnée sociales                                                              |
| <b>DATS</b>                    | : Service de traitement de la toxicomanie et de l'alcoolisme                                           |
| <b>DMH</b>                     | : noyau hypothalamique dorsomédial                                                                     |
| <b>DPI</b>                     | : Diagnostic Pré-Implantatoire                                                                         |
| <b>DPN</b>                     | : Diagnostic prénatal                                                                                  |
| <b>E2F</b>                     | : groupe de gènes qui englobe une famille de facteurs de transcription                                 |
| <b>ECM</b>                     | : La Matrice Extracellulaire                                                                           |
| <b>ELISA</b>                   | : dosage immuno-enzymatique                                                                            |
| <b>FDA</b>                     | : Administration des aliments et des médicaments                                                       |
| <b>FNS</b>                     | : Numération Formule Sanguine                                                                          |
| <b>G-CSF</b>                   | : facteur de stimulation des colonies de granulocytes                                                  |
| <b>Gln</b>                     | : Glutamine                                                                                            |
| <b>Glu</b>                     | : Glutamate                                                                                            |
| <b>Gly</b>                     | : Glycine                                                                                              |
| <b>GM-CSF</b>                  | : Facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytaire                                    |
| <b>GRAS</b>                    | : système d'augmentation régional au sol                                                               |
| <b>HCN</b>                     | : Acide cyanhydrique                                                                                   |
| <b>HCN</b>                     | : Acide cyanhydrique                                                                                   |
| <b>His</b>                     | : Histidine                                                                                            |
| <b>IC50</b>                    | : Median Inhibition Concentration                                                                      |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | : Interferon gamma                                                                                     |
| <b>IL-2</b>                    | : Interleukin 2                                                                                        |
| <b>IL-8</b>                    | : Interleukine-8                                                                                       |
| <b>Ile</b>                     | : Isoleucine                                                                                           |
| <b>IRM</b>                     | : Imagerie Par Résonance Magnétique                                                                    |
| <b>K</b>                       | : Potassium                                                                                            |
| <b>KB</b>                      | : Kremlin-Bicêtre                                                                                      |
| <b>Kg</b>                      | : Kilogramme                                                                                           |
| <b>Leu</b>                     | : Leucine                                                                                              |

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| <b>Lys</b>    | : Lysine                                         |
| <b>m</b>      | : meter                                          |
| <b>MCF-7</b>  | : fondation du cancer du michigan-7              |
| <b>MDC</b>    | : Miami DadeCollege                              |
| <b>Mec</b>    | : La matrice extracellulaire                     |
| <b>Met</b>    | : Méthionine                                     |
| <b>Mg</b>     | : Magnésium                                      |
| <b>mg</b>     | : milligrams                                     |
| <b>ml</b>     | : millilitre                                     |
| <b>mm</b>     | : millimètre                                     |
| <b>MMP9</b>   | : Matrix metallopeptidase 9                      |
| <b>MMPS</b>   | : les métalloprotéases matricielles              |
| <b>NF-kb</b>  | : Nuclear Factor-Kappa B                         |
| <b>NPC</b>    | : Cellules progénitrices neurales                |
| <b>NSCLC</b>  | : pas de carcinome pulmonaire à petites cellules |
| <b>NSE</b>    | : Enolase spécifique aux neurones                |
| <b>OMS</b>    | : Organisation Mondiale De La Santé              |
| <b>ORL</b>    | : Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| <b>P</b>      | : Phosphore                                      |
| <b>P21</b>    | : protéine 21                                    |
| <b>P53</b>    | : tumorprotein 53                                |
| <b>PD1</b>    | : Programmed cell death protein 1                |
| <b>PDL1</b>   | : Programmed death-ligand 1                      |
| <b>Phe</b>    | : Phénylalanine                                  |
| <b>PSA</b>    | : Prostatic Specific Antigen                     |
| <b>Rb</b>     | : Gene name abbreviated Rb, RB                   |
| <b>RT-PCR</b> | : Reverse transcription polymerasechainreaction  |
| <b>S</b>      | : Soufre                                         |
| <b>SCC</b>    | : nombre de cellules somatique                   |
| <b>SNC</b>    | : Système Nerveux Central                        |
| <b>SPECT</b>  | : Single Photon Emission Computerized Tomography |
| <b>SV40</b>   | : SimianVacuolating Virus 40                     |
| <b>TAO</b>    | : Tomographe Axial Assisté par Ordinateur        |
| <b>TARC</b>   | : chimiokine régulée par le thymus régulée       |
| <b>TEMP</b>   | : Tomographie Par Emission Mono-Photonique       |

|                                |                                                                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tg</b>                      | : Thyroglobuline                                                                       |
| <b>Thr</b>                     | : Thréonine                                                                            |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : TumorNecrosis Factor                                                                 |
| <b>TNM</b>                     | : l'extension tumorale (T), le statut ganglionnaire (N) et le statut métastatique (M). |
| <b>Trp</b>                     | : Tryptophane                                                                          |
| <b>Tyr</b>                     | : Tyrosine                                                                             |
| <b>ULA</b>                     | : Ursolic Acid                                                                         |
| <b>UNA</b>                     | : Ursonic Acid                                                                         |
| <b>UV</b>                      | : Rayonnement Ultraviolet                                                              |
| <b>Val</b>                     | : Valine                                                                               |
| <b>VHB</b>                     | : Virus de l'Hépatites B                                                               |
| <b>VHC</b>                     | : Virus de l'Hépatite C                                                                |
| <b>VPH</b>                     | : Virus du papillome humain                                                            |
| <b>ZN</b>                      | : Zinc                                                                                 |
| <b><math>\alpha</math></b>     | : Alpha                                                                                |
| <b>B2 micro</b>                | : Beta-2 microglobulin                                                                 |
| <b>Bhcg</b>                    | : Beta-human chorionic gonadotropin                                                    |
| <b><math>\mu</math>g</b>       | : microgramme                                                                          |
| <b><math>\omega</math></b>     | : Oméga                                                                                |

## Liste de figure

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1.</b> Modifications tissulaires apparaissent au cours de l'altération cellulaire.                     | 04 |
| <b>Figure 2.</b> Etapes de la cancérogenèse.                                                                     | 13 |
| <b>Figure 3.</b> Exemple d'anticorps immunomodulateurs PD1-PDL1.                                                 | 25 |
| <b>Figure 4.</b> <i>Allium cepa</i> .                                                                            | 36 |
| <b>Figure 5.</b> Les fruits d'amande amère.                                                                      | 39 |
| <b>Figure 6.</b> Bulbe d' <i>Allium sativum</i> .                                                                | 42 |
| <b>Figure 7.</b> <i>Curcuma longa</i> . L.                                                                       | 45 |
| <b>Figure 8.</b> Structure chimique de la curcumine.                                                             | 45 |
| <b>Figure 9.</b> Port général d' <i>Ephedra alata</i> (A) ; rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement(C).    | 47 |
| <b>Figure 10.</b> Réparation mondiale du gingembre.                                                              | 50 |
| <b>Figure 11.</b> Plante du gingembre.                                                                           | 51 |
| <b>Figure 12.</b> Fleur bleue de <i>Linum usitatissimum</i> L.                                                   | 53 |
| <b>Figure 13.</b> Réparation géographique du <i>Petroselinum crispum</i> .                                       | 55 |
| <b>Figure 14.</b> Structure de plante du persil.                                                                 | 56 |
| <b>Figure 15.</b> <i>Rosmarinus officinalis</i> .                                                                | 58 |
| <b>Figure16.</b> <i>Saussurea costus</i> et des racines sèches.                                                  | 60 |
| <b>Figure 17.</b> La plante du <i>Stévia rebaudiana</i> .                                                        | 63 |
| <b>Figure 18.</b> Réparation géographique des espèces de thym dans le monde.                                     | 65 |
| <b>Figure19.</b> Aspectre morphologique du <i>Thymus vulgaris</i> L.                                             | 66 |
| <b>Figure 20.</b> Arbre et Fruits de <i>Z. Jujuba</i> (Miller).                                                  | 69 |
| <b>Figure 21.</b> Centre Anti Cancer Rizki Bachir d'El Oued.                                                     | 74 |
| <b>Figure 22.</b> Pourcentage de d'usage des plantes par les patientes interrogées.                              | 75 |
| <b>Figure 23.</b> Pourcentage d'utilisation des plantes en fonction de l'âge du patient.                         | 77 |
| <b>Figure 24.</b> Pourcentage d'utilisation des plantes en fonction de sexe du patient.                          | 77 |
| <b>Figure 25.</b> Pourcentage des patients selon le type de cancer.                                              | 78 |
| <b>Figure 26.</b> Pourcentage d'utilisation des plantes selon la durée de la pathologie.                         | 78 |
| <b>Figure 27.</b> Pourcentage d'usage des plantes selon les moyens d'information.                                | 79 |
| <b>Figure 28.</b> Fréquences d'utilisation des plantes.                                                          | 80 |
| <b>Figure 29.</b> Pourcentage des patients qui informe le médecin avant la consommation des plantes médicinales. | 80 |
| <b>Figure 30.</b> Pourcentage de plante les plus utilisées.                                                      | 82 |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 31.</b> Pourcentage d'usage des différentes parties de plantes utilisées. | 82 |
| <b>Figure 32.</b> Pourcentage de modes de préparation des plantes utilisées.        | 83 |
| <b>Figure 33.</b> Pourcentage des avis des patients sur la phytothérapie.           | 84 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 1.</b> Utilité des marqueurs tumoraux/Localisations tumorales.                                                               | 22 |
| <b>Tableau 2.</b> Classification botanique d' <i>Allium cepa</i> .                                                                      | 36 |
| <b>Tableau 3.</b> Classification botanique de <i>Prunus Amygdalus</i> .                                                                 | 39 |
| <b>Tableau 4.</b> Classification botanique d' <i>Allium sativum</i> .                                                                   | 42 |
| <b>Tableau 5.</b> Classification botanique du <i>Curcuma longa</i> . L.                                                                 | 45 |
| <b>Tableau 6.</b> Classification d' <i>Ephédra alata</i> .                                                                              | 48 |
| <b>Tableau 7.</b> Classification botanique du gingembre.                                                                                | 51 |
| <b>Tableau 8.</b> Classification botanique de <i>linum usitatissimum l</i> .                                                            | 54 |
| <b>Tableau 9.</b> Classification botanique du <i>Petroselin umcrispum</i> .                                                             | 56 |
| <b>Tableau 10.</b> Classification botanique du <i>Rosmarinus officinalis</i> .                                                          | 58 |
| <b>Tableau 11.</b> Classification de <i>Saussurea costus</i> .                                                                          | 61 |
| <b>Tableau 12.</b> Classification botanique du <i>Stévia rebaudiana</i> .                                                               | 64 |
| <b>Tableau 13.</b> Classification botanique de <i>Thymus vulgaris L</i> .                                                               | 67 |
| <b>Tableau 14.</b> Classification botanique du <i>Ziziphus jujuba Miller</i> .                                                          | 69 |
| <b>Tableau 15.</b> Caractéristiques de l'échantillon.                                                                                   | 76 |
| <b>Tableau 16.</b> Liste Des Plantes Recensées, Selon Leurs Identifications, Parties Utilisées, Modes d'emploi, Et Fréquences d'usages. | 81 |

# Table de matières

**Dédicaces**

**Remerciements**

**Résumé**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Table de matières**

**Introduction** 01

## **Chapitre I : Généralité sur le cancer**

I.1. Définition 03

I.2. Les types de cancer 04

I.2.1. Le cancer du sein 04

I.2.1.1. Définition 04

I.2.1.2. Types de cancer de sein 04

I.2.2. Le cancer du poumon 05

I.2.2.1. Définition 05

I.2.2.2. Types de cancer du poumon 05

I.2.3. Le cancer du foie 05

I.2.3.1. Définition 05

I.2.3.2. Types de cancer du foie 05

I.2.4. Le cancer de l'estomac 06

I.2.4.1. Définition 06

I.2.4.2. Types de cancer de l'estomac 06

I.2.5. Le cancer colorectal 06

I.2.5.1. Définition 06

I.2.5.2. Types de cancer colorectal 07

I.2.6. Cancer du col de l'utérus 07

I.2.6.1. Définition 07

I.2.6.2. Types de cancer du col de l'utérus 07

I.2.7. Le cancer de sang «Les leucémies » 08

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| I.2.7.1. Définition                                        | 08 |
| I.2.7.2. Types de leucémies                                | 08 |
| I.2.8. Le cancer du pancréas                               | 08 |
| I.2.8.1. Définition                                        | 08 |
| I.2.8.2. Types de cancer du pancréas                       | 08 |
| I.2.9. Le cancer de la prostate                            | 09 |
| I.2.10. Le cancer de l'estomac                             | 09 |
| I.2.10.1. Définition                                       | 09 |
| I.2.10.2. Types de cancer de l'estomac                     | 09 |
| I.3. L'apparition d'un cancer                              | 10 |
| I.3.1. Les troubles moléculaires                           | 10 |
| I.3.1.1. Dérégulation du NF-kappa                          | 10 |
| I.3.1.2. Dérégulation du cycle cellulaire                  | 11 |
| I.4. La cancérogénèse                                      | 11 |
| I.4.1. La phase d'initiation                               | 12 |
| I.4.2. La phase de Promotion                               | 12 |
| I.4.3. La phase Progression                                | 13 |
| I.4.4. La phase l'invasion                                 | 13 |
| I.5. Classification de cancer                              | 14 |
| I.5.1. Classification TNM                                  | 14 |
| I.5.2. Classification au stade                             | 14 |
| I.6. Les facteurs de risques                               | 14 |
| I.6.1. Facteur extrinsèque                                 | 14 |
| I.6.1.1. Le tabagisme                                      | 14 |
| I.6.1.2. La consommation d'alcool                          | 15 |
| I.6.1.3. Les matériaux dangereux                           | 15 |
| I.6.1.4. Les produits chimiques et expositions spécifiques | 16 |
| I.6.1.5. Les métaux                                        | 16 |
| I.6.1.6. Le travail du bois                                | 16 |
| I.6.1.7. Les peintres                                      | 16 |
| I.6.1.8. La pollution environnementale                     | 16 |
| I.6.1.9. Les médicaments                                   | 17 |
| I.6.1.10. Infections chroniques                            | 17 |
| I.6.1.11. Alimentation et nutrition                        | 17 |
| I.6.2. Facteurs intrinsèques                               | 18 |

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| I.6.2.1. Hormones                                           | 18 |
| I.6.2.2. Génétique                                          | 18 |
| I.7. Diagnostique                                           | 19 |
| I.7.1. Examens d'imageries Médicale                         | 19 |
| I.7.1.1. Diagnostique radiologique                          | 19 |
| I.7.1.2. L'endoscopie                                       | 20 |
| I.7.1.3. Imagerie Nucléaire                                 | 20 |
| I.7.2. Examen histologique                                  | 20 |
| I.7.2.1. L'anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP)        | 20 |
| I.7.2.2. L'examen extemporané                               | 21 |
| I.7.3. Diagnostic génétique                                 | 21 |
| I.7.4. Examen biologique                                    | 21 |
| I.7.5. Les marqueurs tumoraux                               | 21 |
| I.8. Traitement                                             | 23 |
| I.8.1. Chirurgicaux                                         | 23 |
| I.8.2. La radiothérapie                                     | 23 |
| I.8.2.1. La radiothérapie externe                           | 23 |
| I.8.2.2. La curiethérapie                                   | 23 |
| I.8.3. La chimiothérapie                                    | 24 |
| I.8.4. Immunothérapie                                       | 24 |
| I.8.5. Hormonothérapie                                      | 26 |
| I.9. Traitements complémentaires                            | 26 |
| I.9.1. L'aromathérapie                                      | 26 |
| I.9.2. La thérapie orthomoléculaire                         | 26 |
| I.9.3. Phytothérapie                                        | 26 |
| I.9.4. L'ozonothérapie                                      | 26 |
| I.9.5. L'hyperthermie (thermothérapie)                      | 27 |
| I.10. Les effets indésirables des traitements anticancéreux | 27 |

## **Chapitre II : Les plantes médicinales à activité anticancéreuse**

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| II.1. La phytothérapie                | 29 |
| II.1.1. Définition phytothérapie      | 29 |
| II.1.1.1. Une approche traditionnelle | 29 |
| II.1.1.2. Une approche scientifique   | 29 |
| II.1.1.3. Une approche de prophylaxie | 29 |
| II.1.2. Les plantes médicinales       | 29 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| II.1.2.1. Définition des plantes médicinales                          | 29 |
| II.1.2.2. Les moyens d'utilisation des plantes médicinales            | 30 |
| II.1.2.3. Composantes des plantes médicinales                         | 30 |
| II.1.2.3.1. Principe actif                                            | 30 |
| II.1.2.3.1.1. Définition                                              | 30 |
| II.1.2.3.1.2. Types des principes actifs                              | 31 |
| II.1.2.3.1.2.1. Alcaloïdes                                            | 31 |
| II.1.2.3.1.2.1.1. Définition                                          | 31 |
| II.1.2.3.1.2.1.2. Rôle des alcaloïdes                                 | 31 |
| II.1.2.3.1.2.2. Les flavonoïdes                                       | 32 |
| II.1.2.3.1.2.2.1. Définition                                          | 32 |
| II.1.2.3.1.2.2.2. Rôle des flavonoïdes                                | 32 |
| II.1.2.3.1.2.2.3. Les phénols                                         | 32 |
| II.1.2.3.1.2.2.3.1. Définition                                        | 32 |
| II.1.2.3.1.2.2.3.2. Rôle des phénols                                  | 33 |
| II.1.2.3.1.2.2.4. Les Résines                                         | 33 |
| II.1.2.3.1.2.2.5. Les lignines                                        | 33 |
| II.1.2.3.1.2.2.6. Les huiles essentielles                             | 33 |
| II.1.3. Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales | 34 |
| II.1.3.1. Tisane                                                      | 34 |
| II.1.3.2. Poudre                                                      | 34 |
| II.1.3.3. Fumigation                                                  | 34 |
| II.1.3.4. Bains                                                       | 34 |
| II.1.3.5. Gargarisme                                                  | 34 |
| II.1.3.6. Le suc frais                                                | 35 |
| II.2. Quelques plantes médicinales utilisées comme anticancéreux      | 35 |
| II.2.1. <i>Allium cepa</i> (L'oignon ; البصل)                         | 35 |
| II.2.1.1. Origine et Répartition géographique                         | 35 |
| II.2.1.2. Description botanique                                       | 35 |
| II.2.1.3. Classification                                              | 36 |
| II.2.1.4. Composition chimique                                        | 36 |
| II.2.1.5. Activité anticancéreuse                                     | 37 |
| II.2.2. <i>Prunus amygdalus</i> (Amandes amères ; اللوز المر)         | 38 |
| II.2.2.1. Origine et Répartition géographique                         | 38 |
| II.2.2.2. Description botanique                                       | 38 |

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| II.2.2.3. Classification                                     | 39 |
| II.2.2.4. Variétés d'amande                                  | 39 |
| II.2.2.5. Composition chimique                               | 40 |
| II.2.2.6. Activité anticancéreuse                            | 40 |
| II.2.2.7. La toxicité                                        | 40 |
| II.2.3. <i>Allium sativum</i> (Ail ; الثوم)                  | 41 |
| II.2.3.1. Description botanique                              | 41 |
| II.2.3.2. Classification                                     | 42 |
| II.2.3.3. Composition chimique                               | 42 |
| II.2.3.4. Activité anticancéreuse                            | 43 |
| II.2.3.5. La toxicité                                        | 44 |
| II.2.4. <i>Curcuma longa</i> l (Curcuma ; الكركم)            | 44 |
| II.2.4.1. Description botanique                              | 44 |
| II.2.4.2. Classification                                     | 45 |
| II.2.4.3. Composition chimique                               | 45 |
| II.2.4.4. Activité anticancéreuse                            | 46 |
| II.2.4.5. La toxicité                                        | 46 |
| II.2.5. <i>Ephedra alata</i> (Ephédra ; العلندة)             | 46 |
| II.2.5.1. Origine et Répartition géographique                | 46 |
| II.2.5.2. Description botanique                              | 47 |
| II.2.5.3. Classification                                     | 47 |
| II.2.5.4. Composition chimique                               | 48 |
| II.2.5.5. Activités anticancéreuse                           | 48 |
| II.2.5.6. La toxicité                                        | 49 |
| II.2.6. <i>Zingiber officinale</i> (Le gingembre ; الزنجبيل) | 50 |
| II.2.6.1. Origine et répartition géographique                | 50 |
| II.2.6.2. Description botanique                              | 50 |
| II.2.6.3. Classification                                     | 51 |
| II.2.6.4. Compositions chimiques                             | 51 |
| II.2.6.5. Activité Anticancéreux                             | 52 |
| II.2.6.6. La toxicité                                        | 52 |
| II.2.7. <i>Linum usitatissimum</i> l (lin ; زريعة الكتان)    | 53 |
| II.2.7.1. Origine et répartition géographique                | 53 |
| II.2.7.2. Description botanique                              | 53 |
| II.2.7.3. Classification                                     | 54 |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| II.2.7.4. Compositions chimiques                                  | 54 |
| II.2.7.5. Activité anticancéreuse                                 | 54 |
| II.2.7.6. La toxicité                                             | 55 |
| II.2.8. <i>Pétroselinum crispum</i> (Le persil ; المعدنوس)        | 55 |
| II.2.8.1. Origine et répartition géographique                     | 55 |
| II.2.8.2. Description Botanique                                   | 55 |
| II.2.8.3. Classification                                          | 56 |
| II.2.8.4. Compositions chimiques                                  | 56 |
| II.2.8.5. Activité anticancéreuse                                 | 57 |
| II.2.8.6. Toxicité                                                | 57 |
| II.2.9. <i>Rosmarinus officinalis</i> (Le romarin ; الكليل الجبل) | 57 |
| II.2.9.1. Description botanique                                   | 57 |
| II.2.9.2. Classification                                          | 58 |
| II.2.9.3. Composition chimique                                    | 58 |
| II.2.9.4. Activité anticancéreuse                                 | 59 |
| II.2.9.5. La Toxicité                                             | 59 |
| II.2.10. <i>Saussurea costus</i> (Costus indien ; القسط الهندي)   | 59 |
| II.2.10.1. Origine et répartition géographique                    | 59 |
| II.2.10.2. Description botanique                                  | 60 |
| II.2.10.3. Classification                                         | 61 |
| II.2.10.4. Compositions chimiques                                 | 61 |
| II.2.10.5. Activités anticancéreuse                               | 61 |
| II.2.11. <i>Stévia rebaudiana</i> (Stevia ; الستيفيا)             | 63 |
| II.2.11.1. Origines et répartition géographique                   | 63 |
| II.2.11.2. Description botanique                                  | 63 |
| II.2.11.3. Classification                                         | 64 |
| II.2.11.4. Compositions chimiques                                 | 64 |
| II.2.11.5. Activité anticancéreuse                                | 64 |
| II.2.11.6. La toxicité                                            | 65 |
| II.2.12. <i>Thymus vulgaris</i> (Origan ; الزعتر)                 | 65 |
| II.2.12.1. Origine et répartition géographique                    | 65 |
| II.2.12.2. Description botanique                                  | 66 |
| II.2.12.3. Classification                                         | 67 |
| II.2.12.4. Compositions chimiques                                 | 67 |
| II.2.12.5. Activité anticancéreuse                                | 67 |

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| II.2.12.6. La toxicité                         | 68 |
| II.2.13. Ziziphus jujuba (Sidr ; السدر)        | 68 |
| II.2.13.1. Origine et répartition géographique | 68 |
| II.2.13.2. Description botanique               | 68 |
| II.2.13.3. Classification                      | 69 |
| II.2.13.4. Compositions chimiques              | 70 |
| II.2.13.5. Le miel de Sidr                     | 70 |
| II.2.13.6. Activité anticancéreuse             | 71 |

## **Chapitre III : L'enquête**

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1. Matériel et Méthodes                                                                        | 74 |
| III.1.1. Type de l'étude                                                                           | 74 |
| III.1.2. Période et lieu d'étude                                                                   | 74 |
| III.1.3. Modalité et déroulement de l'étude                                                        | 74 |
| III.1.3.1. Recueil des données                                                                     | 74 |
| III.1.3.2. Analyse des données                                                                     | 74 |
| III.2. Résultats et Discussion                                                                     | 75 |
| III.2.1. Fréquence d'usage des plantes par les patients interrogées                                | 75 |
| III.2.2. Fréquence d'utilisation des plantes en fonction d'âge                                     | 76 |
| III.2.3. Pourcentage d'utilisation des plantes en fonction du sexe des patients                    | 77 |
| III.2.4. Pourcentage d'utilisation des plantes selon le type de cancer                             | 78 |
| III.2.5. Pourcentage d'utilisation des plantes selon la durée de la pathologie                     | 78 |
| III.2.6. Pourcentage d'usage des plantes selon les moyens d'information                            | 79 |
| III.2.7. Fréquences d'utilisation des plantes                                                      | 79 |
| III.2.8. Pourcentage des patients informe le médecin avant la consommation des plantes médicinales | 80 |
| III.2.9. Données sur les plantes recensées                                                         | 81 |
| III.2.10. Pourcentage d'usage des plantes les plus utilisée                                        | 81 |
| III.2.11. Pourcentage d'usage des différentes parties de plantes utilisées                         | 82 |
| III.2.12. Pourcentage de modes de préparation des plantes médicinales                              | 83 |
| III.2.13. Pourcentage des avis sur des patients sur la phytothérapie                               | 83 |
| <b>Conclusion</b>                                                                                  | 86 |

## **Référence bibliographique**

## **Annexe**

# Introduction

## **Introduction**

Le cancer représente aujourd'hui l'un des problèmes majeurs de santé publique. L'organisation mondiale de la santé (**OMS, 2021**) déclare que, dans les pays développés, le cancer occupe la deuxième place en termes de mortalité après les maladies cardiovasculaires ce qui représente plus de dix millions de décès par an dans le monde. Dans les pays développés, la mortalité globale due au cancer est plus de deux fois supérieure à celle des pays en voie de développement. Cela a été expliqué par la forte consommation de tabac, tout comme l'exposition aux cancérogènes professionnels, au mode de vie et à l'alimentation. En Algérie, l'incidence du cancer est en nette augmentation, on compte environ 40.000 nouveaux cas par an (**Chabner et Roberts, 2005**). En outre la situation est alarmante, les adolescents et les jeunes adultes âgés entre 15 et 39 ans sont de plus en plus affectés par le cancer.

Pour traiter cette maladie la chimiothérapie est l'approche la plus utilisée pour arrêter ou ralentir l'évolution de la multiplication des cellules tumorales, ainsi que pour limiter ou prévenir la formation des métastases. La chimiothérapie est également utilisée pour réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse et faciliter ainsi son traitement par la chirurgie (**Chabner et Roberts, 2005**). Cependant, leur toxicité pour les cellules normales à renouvellement rapide telle que les cellules de la moelle osseuse, et le manque de spécificité provoquent des effets indésirables qui peuvent être fatales. Plusieurs études ont montré que la toxicité et l'échec de la chimiothérapie anticancéreuse s'expriment par la génération des radicaux libres et la peroxydation des lipides membranaires ce qui provoque une toxicité hématologique très sévère d'où la nécessité de chercher de nouveaux médicaments à faible effets secondaires (**Hannewald, 2009**).

L'utilisation de la médecine traditionnelle et la recherche des alternatives naturelles fait l'objet de la recherche de plusieurs scientifiques. Cette pratique populaire hérité des parents depuis l'antiquité est basée sur l'utilisation de plantes dites médicinales comme sources de substances naturelles efficace pour le traitement de nombreuses maladies dont le cancer.

Notre travail a pour objet de mettre en évidence l'utilisation de plantes médicinales par la population d'El Oued et de recueillir autant d'informations que possible sur leurs utilisations thérapeutiques contre le cancer. Pour ce faire, nous avons mené une enquête pour étudier la nature et la fréquence d'usage des plantes médicinales utilisées par les patients atteints de cancer, au niveau du CAC d'El Oued Selon le plan de travail suivant :

Après une introduction, un premier chapitre présente des généralités sur le cancer. Ensuite, nous avons montré les plantes médicinales à activité anticancéreuse dans le second chapitre, dans le troisième chapitre nous avons présenté la méthodologie de travail et la discussion des résultats obtenues. En fin, le travail est terminé par une conclusion.

# **Chapitre I**

## **Généralité sur le cancer**

## I.1. Définition

Le cancer est une pathologie des organismes complexes. Il peut apparaître chez les mammifères, mais ne se développe pas chez les organismes plus simples comme la drosophile (**Campisi, 2003**). En effet, seuls les organismes complexes possèdent des tissus renouvelables, expliquant ainsi leur susceptibilité aux cancers. Ces tissus sont le siège d'une prolifération cellulaire qui permet, le renouvellement des cellules qui meurent ou se différencient. Cependant, ce phénomène présente l'inconvénient majeur d'entraîner des mutations au sein du génome, conférant à la cellule un phénotype malin. Le cancer peut donc être défini comme une «maladie des gènes» (**Bishop, 1991**).

Les cellules présentes au sein du clone néoplasique émergent, accumulent une série de changements génétiques aboutissant à la sélection d'un clone phénotypiquement altéré (**Ponder, 2001**). **Hanahan et Weinberg (2000)** ont identifié six fonctions essentielles au phénotype de cellule cancéreuse: autonomie de croissance, insensibilité aux signaux d'inhibition de prolifération, potentiel de réplication illimitée, échappement à l'apoptose, forte capacité angiogénique et invasion métastatique.

Les événements génétiques responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse sont le plus souvent d'origine somatique, bien que pour certains cancers un de ces événements puisse être transmis de manière héréditaire. Il est également aujourd'hui admis que certains gènes, appelés protooncogènes et présents dans les cellules normales, peuvent être activés en oncogènes et acquérir ainsi le pouvoir de transformer une cellule normale en cellule maligne en stimulant la prolifération cellulaire (**Bishop, 1981**). Inversement, il existe au sein de chaque cellule des gènes appelés anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs qui, contrairement aux oncogènes, sont inactivés au cours du processus de tumorigénèse. Fibroblastes à l'origine des fibres de soutien : en somme, « une substance fondamentale où baigne le tout » (**Muller et al., 2001**).

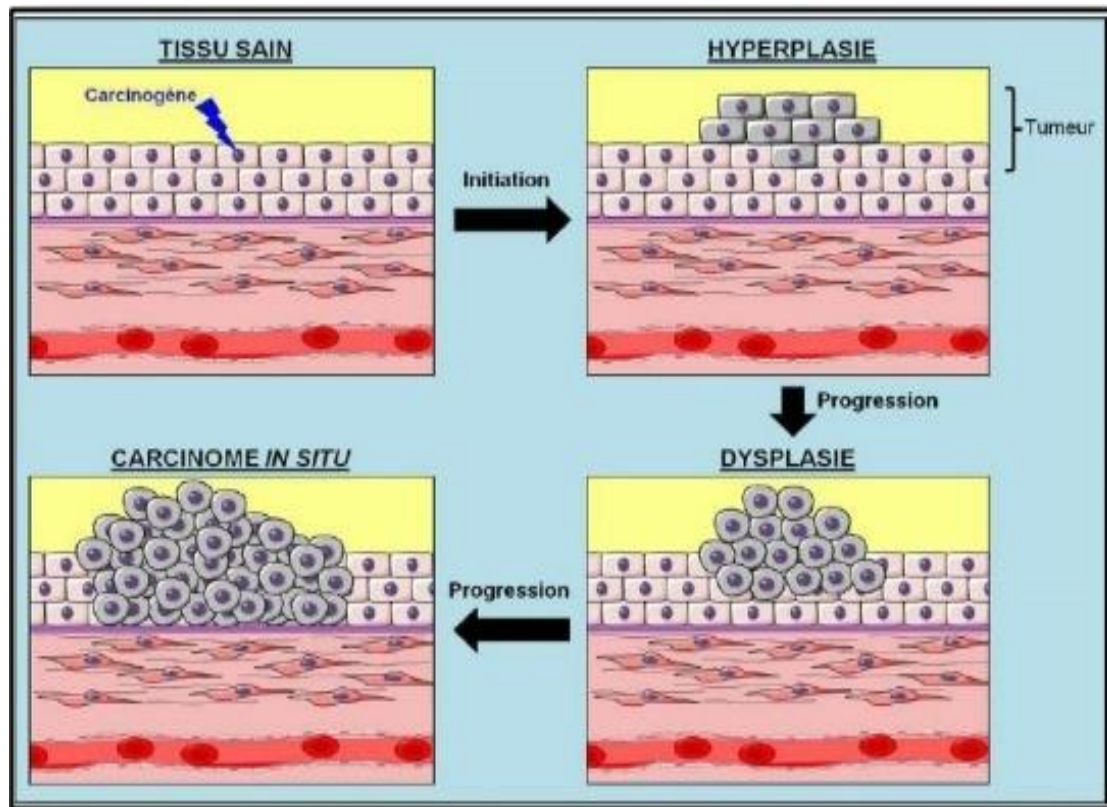


**Figure 1.** Modifications tissulaires apparaissent au cours de l'altération cellulaire (Ségala, 2015).

## I.2. Les types de cancer

### I.2.1. Le cancer du sein

#### I.2.1.1. Définition

Les estimations les plus récentes indiquent que plus de 1 050 000 nouveaux cas de cancer du sein surviennent dans le monde chaque année, avec près de 580 000 cas dans les pays développés, les autres survenant dans les pays en développement (Ferlay et al., 2001). Ainsi, le cancer du sein occupe la première place des cancers touchant la femme dans le monde (Parkin et al., 1997). Le terme cancer du sein désigne généralement une affection maligne touchant la femme et qui survient à partir des unités ducto-lobulaires terminales du tissu épithélial, qui représentent dans le sein mature 10 % du volume total (Ferlay et al., 2001).

#### I.2.1.2. Types de cancer de sein

**Le carcinome canalaire in situ** est une prolifération de cellules épithéliales supposées malignes. Il est confiné aux canaux et lobules mammaires. Dans 30 % des cas, il évolue vers un cancer invasif. Elle peut être subdivisée en deux sous-types, comédocarcinome et non comédocarcinome, en fonction du schéma de croissance.

**Le carcinome lobulaire in situ** est caractérisé par une prolifération solide de petites cellules ayant de petits noyaux uniformes, ronds ou ovales, qui ont une croissance lente.

**Le carcinome canalaire invasif sans type particulier** est la lésion maligne la plus fréquente (80%), 20 % des cancers étant lobulaires, tubulaires, médullaires ou d'autres types spécifiques (Eeles, 1999).

### **I.2.2. Le cancer du poumon**

#### **I.2.2.1. Définition**

Le cancer du poumon est la maladie maligne la plus courante dans le monde et la principale cause de décès par cancer, en particulier chez l'homme. Jusqu'au début du 20<sup>e</sup> siècle, il s'agissait d'une maladie rare. Depuis, l'incidence du cancer du poumon a augmenté rapidement et on compte aujourd'hui d'après les estimations 901 746 nouveaux cas chaque année chez l'homme et 337 115 nouveaux cas chez la femme. Les cancers du poumon sont presque exclusivement des carcinomes, ces tumeurs se formant à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons (Ferlay et al., 2000).

#### **I.2.2.2. Types de cancer du poumon**

Evolution des différents types histologiques de cancer du poumon Plus de 90% des cancers du poumon sont dus aux quatre types histologiques suivants :

- L'adénocarcinome,
- L'épithélioma épidermoïde,
- Le carcinome à grandes cellules,
- Le carcinome à petites cellules (ou grains d'avoine) (Churg, 1994).

Pour des raisons de pronostic et de stratégie thérapeutique divergentes, on classe les cancers du poumon en deux grandes catégories : les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) (adénocarcinome, épithélioma épidermoïde, carcinome à grandes cellules, broncho-alvéolaire, etc.) Et les cancers du poumons à petites cellules (CPPC) (Charloux et al., 1997).

### **I.2.3. Le cancer du foie**

#### **I.2.3.1. Définition**

Le cancer du foie est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme dans le monde et il représente pratiquement 4 % de tous les cancers humains. Le carcinome hépatocellulaire débute dans les hépatocytes et représente 80 % de tous les cancers primitifs du foie.

#### **I.2.3.2. Types de cancer de foie**

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur épithéliale maligne dérivée des hépatocytes qui ressemble donc au foie normal aussi bien sur le plan structurel que sur le plan cytologique (Sorrell, 1999).

Il existe d'autres types de tumeurs hépatiques :

- L'hépatoblastome (tumeur embryonnaire maligne de l'enfance)

- Le cholangiocarcinome intrahépatique (tumeurs de la partie de l'épithélium des canaux biliaires située dans le foie),
- L'angiosarcome (à partir des vaisseaux sanguins) ; ils sont relativement rares (**Ferlay et al., 2001**).

#### **I.2.4. Le cancer de l'estomac**

##### **I.2.4.1. Définition**

Le cancer de l'estomac constituait en l'an 2000 la quatrième affection maligne la plus courante dans le monde, avec, d'après les estimations, 870 000 nouveaux cas et 650 000 décès chaque année. La grande majorité des cas de cancer de l'estomac sont des carcinomes gastriques. Les tumeurs non épithéliales sont principalement des lymphomes et des tumeurs mésenchymateuses (**Ferlay et al., 2001**).

##### **I.2.4.2. Types de cancer de l'estomac**

Les carcinomes gastriques sont hétérogènes sur le plan morphologique, ce qui entraîne diverses classifications fondées sur l'apparence histologique, le degré de différenciation, le schéma de croissance et l'histogenèse (**Hamilton et Aaltonen, 2000**).

Les principaux types histologiques sont:

- L'adénocarcinome tubulaire.
- L'adénocarcinome papillaire.
- L'adénocarcinome mucineux.
- Le carcinome à cellules en bague à chaton.

Lorsqu'on détecte plusieurs types histologiques dans une tumeur, le diagnostic se fonde sur le schéma histologique prédominant (**Watanabe et al., 1990**).

En fonction du statut de différenciation, les carcinomes gastriques sont aussi classifiés en:

- Adénocarcinomes bien différenciés (composés de glandes bien formées, ressemblant souvent à de l'épithélium intestinal métaplasique).
- Adénocarcinomes peu différenciés (composés de glandes très irrégulières ou de cellules uniques restant isolées).
- Adénocarcinomes modérément différenciés.

Les carcinomes gastriques peuvent aussi être classifiés en types diffus et intestinal (classification de Lauren) (**Laurén, 1965**).

#### **I.2.5. Le cancer colorectal**

##### **I.2.5.1. Définition**

Le cancer colorectal occupe le second rang en termes d'incidence et de mortalité dans les pays les plus développés. Près de 945 000 nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués dans

le monde chaque année. La majorité des cancers touchant le côlon et le rectum sont des adénocarcinomes, qui représentent plus de 90 % des tumeurs du gros intestin (**Troisi et al., 1999**).

#### **I.2.5.2. Types de cancer colorectal**

Les anomalies de l'épithélium du côlon, l'atypie cellulaire et les modifications architecturales ont été classifiées comme lésions précancéreuses (dysplasie de haut grade et de bas grade) ou malignes (cancer) (**Hamilton et Aaltonen, 2000**).

Les anomalies épithéliales observées dans le néoplasie polypoïde sont habituellement nommées 'adénome'. Une petite partie seulement des lésions polypoïdes ou planes se transforment en carcinome.

Le principal type histologique malin est l'adénocarcinome.

Les autres types de tumeur épithéliale moins courants sont:

- L'adénocarcinome mucineux,
- Les tumeurs à cellules en bague à chaton,
- Les carcinomes épidermoïdes,
- Les carcinomes adénoquameux .
- Les carcinomes indifférenciés.

La prédisposition génétique au cancer colorectal peut être attribuée soit aux syndromes polyposiques soit aux syndromes sans polypose (**Ilyas et al., 1999**).

#### **I.2.6. Cancer du col de l'utérus**

##### **I.2.6.1. Définition**

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, derrière le cancer du sein ; environ 470 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

La majorité des tumeurs épithéliales du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes (85%). Les adénocarcinomes sont moins fréquents. La plupart des carcinomes du col de l'utérus apparaissent à la jonction entre l'épithélium cylindrique de l'endocol et l'épithélium squameux de l'exocol, site de changement métaplasique continu, en particulier in utero, à la puberté et au cours d'une première grossesse (**Munoz et al., 2003**).

##### **I.2.6.2. Types de cancer du col de l'utérus**

Le type le plus courant est l'adénocarcinome mucineux, qui peut être intestinal, endocervical ou en cellule en bague à chaton ; l'adénocarcinome endométrioïde.

Un autre type de tumeur épithéliale est un mélange de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes (**Duggan et Dubeau, 1998**).

### **I.2.7. Le cancer de sang « Les leucémies »**

#### **I.2.7.1. Définition**

Les leucémies représentent 3 % environ de l'ensemble des cancers incidents dans le monde, avec à peu près 257 000 nouveaux cas chaque année. Les leucémies désignent des proliférations néoplasiques clonales de cellule immature, ou blastes du système hématopoïétique (**Freireich et Lemak, 1991**).

Les leucémies sont des proliférations néoplasiques clonales de cellules hématopoïétiques immatures caractérisées par une différenciation aberrante ou interrompue. Les cellules leucémiques s'accumulent dans la moelle osseuse, pour finalement remplacer la plus grande partie des cellules normales, et elles circulent dans le sang périphérique (**Jaffe et al., 2001**).

#### **I.2.7.2. Types de leucémies**

Les leucémies sont classées en catégories selon leur évolution clinique et selon la lignée cellulaire touchée. De plus, on peut faire référence à la morphologie, au degré de différenciation, à l'immunophénotype et au caractère génétique de la population cellulaire maligne (**Jaffe et al., 2001**).

Les principaux sous-types sont identifiés en fonction des cellules touchées, soit lymphoïdes (cellules B et T) soit myéloïdes (cellules granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires), et selon le caractère aigu ou chronique de la maladie.

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques .
- La leucémie aiguë myéloïde.
- La leucémie myéloïde chronique.
- La leucémie lymphocytaire chronique (**Farhi et Rosenthal, 2000**).

### **I.2.8. Le cancer du pancréas**

#### **I.2.8.1. Définition**

Le cancer du pancréas est le 14<sup>ème</sup> cancer le plus courant dans le monde. La plupart des tumeurs du pancréas (90 %) sont des adénocarcinomes provenant de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine. Environ 70 % de ces tumeurs touchent la tête du pancréas.

Les tumeurs endocrines du pancréas, qui sont rares, débutent dans les îlots de Langerhans (**Jorgensen et Imrie, 1998**).

#### **I.2.8.2. Types de cancer du pancréas**

Les principaux types histologiques incluent :

- L'adénome séreux micro-kystique bénin.
- Des tumeurs ayant un comportement biologique incertain, y compris tumeur kystique mucineuse et tumeur kystique solide.

- Des formes malignes, comme l'adénocarcinome, le cystadénome séreux et le cystadénocarcinome mucineux (**Hilgers et Kern, 1999**).

### **I.2.9. Le cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes dans le monde, avec 543 000 nouveaux cas chaque année.

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes de nature hétérogène se développant principalement dans la zone périphérique de la prostate (**Stanford et al., 2000**).

### **I.2.10. Le cancer de l'estomac**

#### **I.2.10.1. Définition**

Le cancer de l'estomac constituait en l'an 2000 la quatrième affection maligne la plus courante dans le monde, avec, d'après les estimations, 870 000 nouveaux cas et 650 000 décès chaque année.

La grande majorité des cas de cancer de l'estomac sont des carcinomes gastriques. Les tumeurs non épithéliales sont principalement des lymphomes et des tumeurs mésenchymateuses (**Ferlay et al., 2001**).

#### **I.2.10.2. Types de cancer de l'estomac**

Les carcinomes gastriques sont hétérogènes sur le plan morphologique, ce qui entraîne diverses classifications fondées sur l'apparence histologique, le degré de différenciation, le schéma de croissance et l'histogenèse (**Hamilton et Aaltonen, 2000**).

Les principaux types histologiques sont:

- L'adénocarcinome tubulaire.
- L'adénocarcinome papillaire.
- L'adénocarcinome mucineux.
- Le carcinome à cellules en bague a chaton.

Lorsqu'on détecte plusieurs types histologiques dans une tumeur, le diagnostic se fonde sur le schéma histologique prédominant (**Watanabe et al., 1990**).

En fonction du statut de différenciation, les carcinomes gastriques sont aussi classifiés en:

- Adénocarcinomes bien différenciés (composés de glandes bien formées, ressemblant souvent à de l'épithélium intestinal métaplasique)
- Adénocarcinomes modérément différenciés.
- Adénocarcinomes peu différenciés (composés de glandes très irrégulières ou de cellules uniques restant isolées).

Les carcinomes gastriques peuvent aussi être classifiés en types diffus et intestinal (classification de Lauren) (**Laurén, 1965**).

### I.3. L'apparition d'un cancer

L'origine du cancer est une altération du patrimoine génétique d'une cellule saine qui peut appartenir à n'importe quel tissu ou organe, et ce à tout âge. En se multipliant de manière anarchique, sans différenciation, les cellules cancéreuses vont alors former un amas de cellules transformées qu'on nomme tumeur. De plus, à partir des vaisseaux sanguins existants se forment de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent d'apporter l'oxygène nécessaire à la croissance de la tumeur. Ce processus s'appelle l'angiogenèse (CNRS, 2011). En grossissant, la tumeur envahit et détruit les zones qui l'entourent. Ceci est possible par la présence d'enzymes protéolytiques zinc dépendantes, les métalloprotéases matricielles (MMPS). Il en existe six types: les matrilysines, les collagénases interstitielles, les stromélysines, les gélatinases, les métalloprotéases transmembranaires et un dernier groupe hétérogène.

Elles sont essentielles dans le processus invasif par leur dégradation de la matrice extracellulaire composée de diverses substances (collagènes fibrilleux, non fibrilleux, fibronectine, laminine, glycoprotéine et membrane basale). L'expression de ces protéines est corrélée avec le degré de malignité et de l'agressivité des tumeurs. Elles rentrent en jeu dès les premiers stades de la progression tumorale (Blandeau, 2012). En infiltrant et en détruisant les cellules normales des tissus environnants, la tumeur peut devenir un réel danger pour le fonctionnement de l'organe et la survie de l'être vivant. Des cellules cancéreuses peuvent également migrer de la tumeur initiale vers d'autres tissus et organes. Après avoir adhéré à l'endothélium vasculaire, les cellules s'y implantent pour former une nouvelle tumeur en altérant le fonctionnement de ce nouvel organe. On appelle ces tumeurs secondaires des métastases (CNRS, 2011).

#### I.3.1. Les troubles moléculaires

Malgré l'hétérogénéité phénotypique observée dans toute affection maligne, sur le plan génotypique on estime qu'un cancer donné provient d'un clone de cellules transformées. Les mutations (délétion, translocation ou duplication) des différents gènes sont en partie responsables de la croissance ou de la prolifération des cellules malignes (CNRS, 2011). Ces troubles moléculaires sont responsables de certaines dérégulations.

##### I.3.1.1. Dérégulation du NF-kappab

Le NF-kb est un facteur de transcription présent dans tous les types cellulaires qui joue un rôle essentiel. En effet, le NF-kb contrôle la prolifération cellulaire à travers l'expression de gènes codant pour des facteurs de croissance (IL-2, G-CSF, GM-CSF) ou pour des régulateurs de cycle cellulaire (cyclines D1, c-myc). Le NF-kb participe à la néoangiogénèse via l'expression d'IL-8 et du VEGF et peut favoriser la dissémination métastatique par l'induction de la

métalloprotéase MMP9. Il est présent et est en suractivité dans les tissus cancéreux, d'où son intérêt potentiel dans la thérapie anticancéreuse (**Blandeau, 2012**). De plus, NF-kb peut être un facteur de résistance à la chimiothérapie (**Arnalsteen, 2007**).

### **I.3.1.2. Dérégulation du cycle cellulaire**

Grâce à la grande précision de la régulation du cycle cellulaire, le taux d'erreurs dans le déroulement du cycle est très faible. Cependant, l'apparition de cellules transformées dont la prolifération est incontrôlée peut être observée.

On peut constater des surexpressions de protéines qui normalement sont des stimulatrices de la prolifération ou des pertes d'expression ou des inactivations de protéines qui normalement sont des freins du cycle. Les protéines surveillant les transitions de phase peuvent être également mutées. On retrouve à l'origine de ces troubles différents types de gènes.

#### **I.3.1.2.A. Les proto-oncogènes**

Les proto-oncogènes sont des gènes qui stimulent la division cellulaire. Dans un cancer, ils existent sous forme anormale, dite oncogène. L'activation excessive de ces gènes conduit à un dérèglement du cycle cellulaire vers une division incontrôlée.

L'influence de ces gènes est dite dominante car il suffit qu'un seul allèle soit touché. En effet la mutation d'une seule copie du gène peut déclencher une division cellulaire anormale. Beaucoup de ces gènes ont été identifiés dont les plus connus sont ras, Nmyc ou abl (**CNRS, 2011**).

#### **I.3.1.2.B. Les anti-oncogènes**

Les gènes suppresseurs de tumeurs, appelés aussi anti-oncogènes ou oncosuppresseurs, jouent le rôle d'inhibiteur de la division cellulaire. Contrairement aux protooncogènes, il est nécessaire que les deux copies du gène soient mutées pour lever l'inhibition de la division cellulaire. On connaît actuellement une vingtaine de ces gènes. Les gènes des protéines Rb et 53 sont les principaux retrouvés (**CNRS, 2011**). La protéine Rb freine la prolifération cellulaire en séquestrant le facteur de transcription E2F. Quand la protéine Rb est absente, le facteur E2F est en permanence activé, les cycles se succèdent donc sans arrêt et sans réparation d'ADN possible. La perte ou l'inactivation de la protéine Rb est très fréquente dans les cancers humains, en revanche des mutations de l'e2f ou de la Cdk2 n'ont pas été (encore) observées. Certaines protéines virales (papillomavirus, SV40, ...) Se lient à la protéine Rb et font libérer l'e2f, ce qui a pour conséquence une prolifération cellulaire anarchique incontrôlable. La p53 freine la prolifération en stimulant la synthèse de la protéine 21 qui est inhibitrice de la Cycline/Cdk. Quand la p53 est non fonctionnelle, la p21 est absente donc le cycle n'est pas arrêté par l'inhibition de Cycline / Cdk, et la prolifération cellulaire s'effectue sans frein.

De plus, le nombre de cellules augmente parce que sans p53 les cellules qui présentent des anomalies et qui ne peuvent pas être réparées ne sont pas dirigées vers une mort par apoptose. L'altération du gène de la p53 est fréquente dans divers cancers humains (côlon, poumons, sein, cerveau, os...) (**Blandeau, 2012**).

#### **I.3.1.2.C. Les gènes de l'apoptose**

Ces gènes ont été reconnus récemment pour participer également à la régulation du cycle cellulaire. Lors d'un cancer, ils sont moins exprimés. La cellule tumorale peut donc devenir immortelle (**CNRS, 2011**).

### **I.4. La cancérogénèse**

La cancérogénèse ou l'oncogénèse regroupe l'ensemble des mécanismes qui mènent à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse (**Hontaas Agathe, 2014**).

#### **I.4.1. La phase d'initiation**

Elle est due à l'altération du génome rendant les cellules capables de se diviser en l'absence d'une stimulation venue du tissu. Ces altérations de l'ADN peuvent être causées par un génotoxique d'origine endogène ou encore exogène. Certaines Espèces Réactives de l'Oxygène qui se forment lors du métabolisme sont des agents d'oxydation extrêmement puissants (**Lucio-Eterovic et al., 2009 ; Mccawleylj et al., 2001**). Ils attaquent les constituants cellulaires (**Aoki et al., 2002**) et provoquent chaque jour dans chaque cellule de très nombreuses lésions de l'ADN dont quelques une très graves telles que des cassures double-brins ou des pontages intra- ou interbrins (**Overall et al., 2004**).

Les génotoxiques exogènes tel que les UV peuvent aussi provoquer ces dégradations. Une stimulation de la prolifération peut entraîner un accroissement de la fréquence des mutations (**Parks et al., 2004 ; Minnajet et al., 2005**). Des erreurs peuvent survenir pendant la réplication de l'ADN et la mitose.

#### **I.4.2. La phase de Promotion**

Elle correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée. Cette étape consiste en une prolifération plus ou moins contrôlée des cellules initiées en processus d'acquérir les caractéristiques lui permettant de générer un cancer.

Elle résulte d'une cascade d'interactions entre les cytokines et leurs récepteurs, ce qui amène à la perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformées. Plusieurs agents dits promoteurs de carcinogénèse sont impliqués dans cette étape. La nutrition et les habitudes alimentaires, l'alcoolisme, le tabagisme, les infections les traumatismes répétés et l'âge sont les plus importants (**King, 1996**).

### I.4.3. La phase Progression

S'adressant aux multiples cycles de réplication cellulaire entraînant le passage graduel d'une cellule initiée vers une croissance autonome et cancéreuse. Le 'processus métastatique' désigne la dissémination finale des cellules malignes aboutissant à de multiples localisations tumorales. L'identification précise de ces différentes phases au milieu des années 1970 a montré que la cancérogenèse est un processus multiétapes.

On peut dire que la plus grande découverte de la recherche sur le cancer au cours des dernières décennies fut l'élucidation de la cancérogenèse multiétapes au niveau génétique moléculaire (**Vogelstein et al., 1988**).

### I.4.4. La phase l'invasion

La destruction du tissu sain environnant passe aussi par la dégradation du support qui en assure l'intégrité : la membrane basale de la matrice extracellulaire (MEC). Tous les tissus épithéliaux reposent sur une membrane basale qui les sépare du tissu conjonctif sous-jacent. Elle sert de moyen d'ancrage aux cellules épithéliales, de filtre pour leur nutrition grâce à sa perméabilité et représente de surcroît une barrière physiologique extrêmement importante dans la progression tumorale (**Tauro et al., 2005**).

Les protéases nécessaires à cette invasion sont souvent produites non pas par les cellules tumorales mais par les cellules du stroma (cellules saines se trouvant à la périphérie de la tumeur naissante) stimulées spécifiquement par les cellules cancéreuses (**Folgueras, 2004**).

Après dégradation des constituants de la matrice extracellulaire, les cellules malignes peuvent alors proliférer (**Berthelot, 2004**).

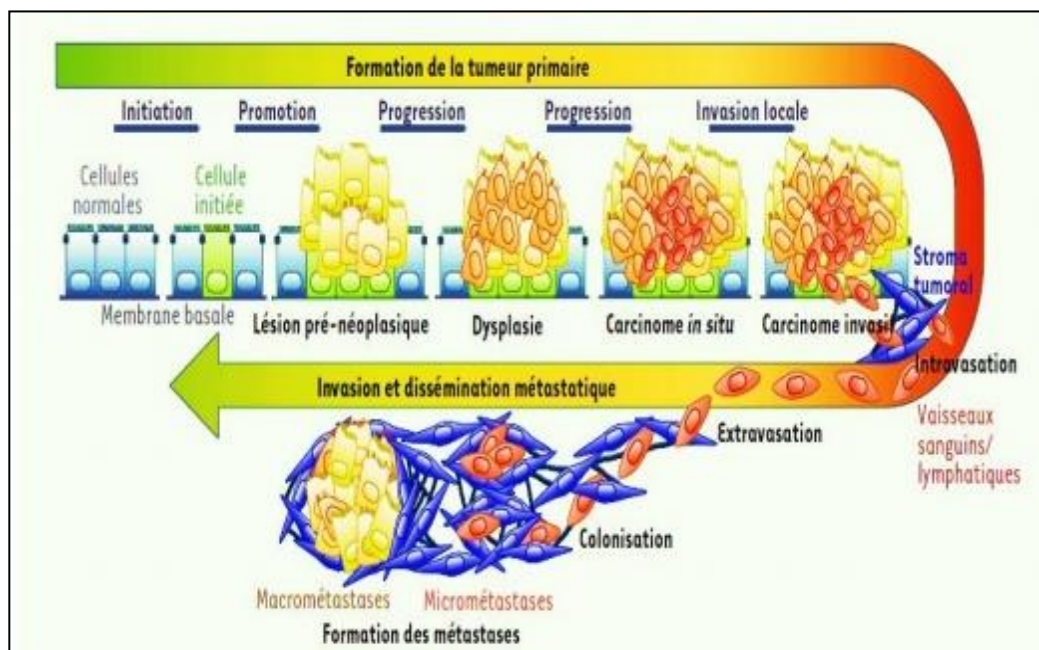


**Figure 2.** Etapes de la cancérogenèse (**Moyretlalle et al., 2016**).

## I.5. Classification de cancer

### I.5.1. Classification TNM

Le système TNM a des principes identiques pour tous les sites anatomiques à l'exception des tumeurs primitives du SNC pour lesquelles aucun système acceptable n'a été développé. Les tumeurs pédiatriques ne sont pas incluses dans le système TNM. L'extension anatomique des cancers est décrite en séparant l'extension tumorale (T), le statut ganglionnaire (N) et le statut métastatique (M). Des indices numériques croissants expriment l'extension de la tumeur au niveau de chacun de ces sites : t est habituellement divisé en 4 catégories (t1 à t4) ; n et m comportent au moins 2 catégories chacune (0 et 1 qui indiquent l'absence ou la présence de tumeur). Certains sites peuvent comporter des sous catégories (pt1a à pt1d pour les cancers du sein, par exemple) (Sobin *et al.*, 2002).

### I.5.2. Classification au stade

Pour stratifier les patients, les catégories T, N et M sont condensées en groupes ou stades TNM. Chaque stade doit être relativement homogène quant à la survie et la survie doit être différente pour chaque stade. Généralement, les cancers in situ sont des stades 0 alors que les cancers avec des métastases à distances sont des stades IV et les patients avec un stade I survivent à leur maladie alors que ceux avec un stade IV en meurent le plus souvent (Sobin, 2003).

## I.6. Les facteurs de risques

### I.6.1. Facteur extrinsèque

#### I.6.1.1. Le tabagisme

Est la principale cause connue de décès lié au cancer dans le monde. Le tabagisme entraîne le plus souvent un cancer du poumon (Hayes *et al.*, 2001). Le risque de cancer du poumon est lié pour un fumeur aux paramètres du tabagisme selon les principes de base de la cancérogenèse chimique: le risque est déterminé par la dose de l'agent cancérogène, la durée d'administration et l'intensité de l'exposition. Concernant ces déterminants du risque de cancer du poumon, les femmes sont au moins aussi susceptibles que les hommes. Une augmentation du risque de cancer du poumon (par rapport à un non-fumeur) est prouvée de façon constante, dès le plus bas niveau de consommation journalière. Elle est au moins liée de façon linéaire à une augmentation de la consommation. Le risque est également proportionnel à la durée du tabagisme. Ainsi, le taux annuel de décès liés au cancer du poumon chez les 55-64 ans ayant fumé quotidiennement 21-39 cigarettes est environ 3 fois plus élevé chez les individus ayant commencé à fumer dès l'âge de 15 ans que chez ceux ayant commencé à fumer à 25 ans. L'intensité de l'exposition à la fumée de tabac est déterminée par le vecteur du tabagisme (cigarette, cigare, pipe, hookah, etc.) Et pour

chacune de ces méthodes, par la ‘profondeur’ d’inhalation. Fumer des cigarettes de tabac brun représente un plus grand risque pour la plupart des cancers liés au tabac que fumer des cigarettes blondes. De la même manière, les cigarettes avec filtre et à teneur réduite en goudrons occasionnent un risque plus faible pour la plupart des cancers liés au tabac que les cigarettes sans filtre et à haute teneur en goudrons. Il n’existe cependant aucune cigarette ‘sans risque’: tous les produits de tabac à fumer comportent un risque cancérigène. Une fois rassemblées, les données épidémiologiques résumées ci-dessus établissent une relation de cause à effet’ en raison de la constance des résultats, de la solidité de la relation, de sa spécificité et de la séquence de temps entre l’exposition et la maladie, et la relation dose-effet (**Lhaysrb et al., 2001**).

Le tabagisme entraîne, en plus du cancer du poumon, des cancers du larynx, de la cavité buccale, du pharynx, de l’œsophage, du pancréas, des reins et de la vessie (**Orhen, 1895**).n observe un rapport dose-effet constant entre le nombre de cigarettes fumées et le risque de développer ces cancers.

#### **I.6.1.2. La consommation d’alcool**

Cancers provoqués l’association causale entre la consommation d’alcool et les cancers buccaux, œsophagiens, hépatiques, et autres, a été clairement établie (**OMS, 1999**), par le biais d’études épidémiologiques cas-témoins et de cohortes menées dans plusieurs populations ayant des niveaux de consommation différents. En particulier, les études évaluant le risque de cancer chez les brasseurs et chez les patients alcooliques ont fourni des indications importantes sur le rôle cancérigène de l’alcool. Une association causale est également établie dans le cas du cancer du sein, et elle est probable pour le cancer du côlon-rectum (**IARC, 1988 ; Potterjd, 1997**).

Un effet éventuellement cancérigène de la consommation d’alcool sur d’autres organes (comme le poumon) a été suggéré, mais les indices restent non concluants (**Bandera et Freudenheim, 2001**). Une association entre l’apport d’alcool et le risque de cancer de la tête et du cou est indiquée par le modèle géographique de ces néoplasmes ; les pays (et les régions de ces pays) avec une forte consommation d’alcool figurent parmi les incidences les plus élevées de ces néoplasmes (**Tuynsajet et al., 1988**).

#### **I.6.1.3. Les matériaux dangereux**

Les monographies du CIRC sur l’évaluation des risques de cancérigénité pour l’homme évaluent les données relatives au danger cancérigène pour l’homme suite à l’exposition à des agents et mélanges chimiques, physiques ou biologiques (**IARC, 2001**).

En conséquence, le programme des monographies du CIRC a évalué les indications du pouvoir cancérigène pour la plupart des agents connus ou soupçonnés. Actuellement, 25 produits chimiques, groupes de produits chimiques ou mélanges, pour lesquels les expositions

sont principalement d'ordre professionnel, sont considérés cancérogènes pour l'homme. Alors que certains de ces agents, comme l'amiante, la silice cristalline et les métaux lourds sont actuellement trouvés sur le lieu de travail dans de nombreux pays, d'autres agents ont été progressivement abandonnés et ne représentent plus qu'un intérêt historique (par exemple le gaz moutarde et la naphtylamine-2) (**Alderson, 1986**).

#### **I.6.1.4. Les produits chimiques et expositions spécifiques**

##### **Les amines aromatiques**

De nombreux membres de cette classe de composés sont des responsables établis, ou impliqués, dans le développement de cancers professionnels (**Hayesrbet et al., 2001**).

##### **L'amiante et autres fibres**

Le cancer provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante a été reconnu dès le milieu des années 1950. Toutes les formes d'amiante, dont le chrysotile et l'amphibole, la crocidolite, provoquent le cancer du poumon (**IARC, 2002**).

##### **I.6.1.5. Les métaux**

Une exposition à l'arsenic inorganique des mines et fonderies de cuivre peut être à l'origine d'un cancer du poumon (**Pearce et al., 1994**).

##### **I.6.1.6. Le travail du bois**

Les expositions dans l'industrie du meuble et la menuiserie peuvent provoquer des carcinomes nasals, principalement chez les personnes exposées à la poussière de bois (**Pearce et al., 1994**).

##### **I.6.1.7. Les peintres**

Sont exposés aux solvants hydrocarbonés et chlorés, aux colorants, aux polyesters, au phénolformaldéhyde et aux résines de polyuréthane. Un risque de plus de 40 % de cancer du poumon est enregistré de manière continue, et ne peut pas s'expliquer par le seul tabagisme (**Pearce et al., 1994**).

##### **I.6.1.8. La pollution environnementale**

On estime que la pollution de l'air, de l'eau et des sols serait impliquée dans le développement d'environ 1 à 4% de tous les cancers (**OMS, 2000**).

Une faible proportion de cancer du poumon (<5%) est attribuable à la pollution atmosphérique par des effluents industriels, les produits d'échappement des moteurs et autres toxines (**Bruce et al., 2000**).

Les polluants cancérogènes de l'air intérieur sont principalement la fumée de tabac et les fumées de cuisine dans des régions particulières, comme dans certaines parties de l'Asie (**Bruce et al., 2000**). Les chlorofluorocarbones détruisent la couche d'ozone, ce qui entraîne une

élévation du rayonnement UV, et par conséquent une augmentation du risque de cancer de la peau (Tomatis *et al.*, 1990).

La contamination de l'eau potable ne présente pas de risque cancérigène général, mais des niveaux élevés d'arsenic et de sous-produits chlorés dans certaines populations comportent tout de même un risque (OMS, 2000).

#### **I.6.1.9. Les médicaments**

La médecine moderne dispose de centaines de médicaments dont la plupart sont essentiels au traitement efficace d'une grande variété de pathologies humaines. Il est apparu qu'un petit nombre. Ceci est plus probablement le cas de certains médicaments qui doivent être administrés à forte dose ou sur des périodes prolongées. Lorsqu'il existait des alternatives plus sûres et non cancérigènes, ces médicaments ont été retirés de la pratique médicale. Dans certains cas, comme pour le traitement de pathologies qui seraient mortelles autrement, comme un cancer métastasé, le risque d'utilisation de ces médicaments présentant un danger cancérigène est plus que contrebalancé par le bénéfice immédiat apporté au patient.

Parmi ces médicaments possédant un effet cancérigène chez l'homme, on trouve des médicaments et combinaisons de médicaments antinéoplasiques (Selby *et al.*, 1996). Des hormones et antagonistes d'hormones (Bernstein *et al.*, 1996 ; IARC, 1998). Des actions de ces médicaments avaient un effet secondaire cancérigène pour l'homme. Immunosuppresseurs, et un petit nombre d'autres agents (Selby *et al.*, 1996 ; IARC, 1996).

#### **I.6.1.10. Infections chroniques**

Les agents infectieux peuvent provoquer un cancer on sait depuis plus d'un siècle que le cancer peut être provoqué par des agents infectieux. Au début du siècle dernier, Peyton Rous démontrait que les sarcomes du poulet étaient causés par un agent infectieux, identifié par la suite comme étant un virus (Rous, 1911).

#### **I.6.1.11. Alimentation et nutrition**

##### **Le sel et les salaisons**

La consommation de sel ajouté à la nourriture et les aliments conservés par le sel ont fait l'objet de recherches principalement en relation avec les cancers de l'estomac, du côlon-rectum, et du rhinopharynx.

Plusieurs études menées en Europe, en Amérique du sud et dans l'est de l'Asie ont rapporté une augmentation du risque relatif du cancer de l'estomac en relation avec la consommation de sel et de salaisons, en particulier dans les populations à forte incidence de cancers de l'estomac et ayant un apport de sel important (Palli, 2000).

## La viande

Des études épidémiologiques sur la consommation de viande et le risque de cancer soutiennent l'existence d'une association spécifique avec le risque de cancer colorectal. Cette association semble cependant avoir été vérifiée de manière plus constante pour la consommation de viande rouge (bœuf, agneau et porc) et la viande transformée (jambon, salami, bacon et autre charcuterie) pour lesquelles la consommation de 80 grammes par jour peut augmenter le risque de cancer colorectal de 25 % et 67 % respectivement (**Norat et Lukanova, 2002**).

## Les additifs alimentaires

Des données toxicologiques très incomplètes sont disponibles pour la plupart des additifs, bien que l'activité cancérogène ou mutagène de certains ait été testée (**Ferguson et al., 1999**).

### I.6.2. Facteurs intrinsèques

#### I.6.2.1. Hormones

Il existe des preuves sans équivoque de l'importance du rôle des hormones sexuelles (androgènes, œstrogènes, progestogènes) dans le développement des tumeurs, particulièrement celles des organes de reproduction de la femme (endomètre, ovaire) et du sein (**Kelsey et Gammon, 1993**).

#### I.6.2.2. Génétique

Le gène *brca1* (breast cancer Gene 1) et le gène *brca2* (breast cancer Gene 2) (**livon et al., 2019**). Au fil des décennies, il a été démontré que des mutations dans les gènes *brca* peuvent conduire au développement d'un cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate et du côlon ces gènes suppresseurs de tumeur font partie intégrante du contrôle normal de la croissance tissulaire. Ces gènes codent pour des protéines qui fonctionnent pour limiter la prolifération. Cependant, si les gènes suppresseurs de tumeurs sont inactivés par une mutation ponctuelle, une délétion ou une perte d'expression, il n'y a plus de contrainte sur la croissance tissulaire (**Casabon et al., 2020**). Fait important, les porteurs de la mutation *brca* ont souvent tendance à développer un cancer du sein plus agressif et à un plus jeune âge (**Mcguire et al., 2015**).

## Les agents cancérogènes peuvent induire deux grands types de mutations

### Les mutations géniques

Elles affectent la structure ou l'expression d'un gène. Ce sont des microlésions qui correspondent à la substitution de paire(s) de bases (mutation faux sens ou non sens) ou au décalage du cadre de lecture par addition ou suppression de paire(s) de bases (mutation frame-shift). Il peut en résulter un changement d'acide aminé dans la protéine correspondante, la synthèse d'une protéine tronquée ou l'absence de son expression. Cependant elles peuvent n'avoir aucun effet si elles affectent la dernière base du codon ou les séquences introniques (mutation

silencieuse). Ces mutations ponctuelles sont considérées comme les causes les plus fréquentes des maladies génétiques (**kaplan et Delpech, 1992**).

### **Les mutations chromosomiques**

Elles sont de deux ordres, des aberrations de structure ou des aberrations de nombre. Ce sont des macrolésions qui résultent de l'excision (délétion) ou de la duplication d'un segment 13 plus ou moins long d'ADN, de l'amplification de séquences normalement uniques, de la fusion ou de l'inversion de gènes. En règle générale ces aberrations résultent d'accidents de recombinaison méiotique ou d'une malségrégation chromosomique et peuvent être détectées par l'analyse des chromosomes métaphasiques (**Salomon et al., 1991**).

## **I.7. Diagnostique**

### **I.7.1. Examens d'imageries Médicale**

#### **I.7.1.1. Diagnostique radiologique**

##### **I.7.1.1.1. Le scanner**

Egalement appelé tomographe axial assisté par ordinateur (TAO), est un dispositif de radiographie associant rayons x et traitement informatique permettant d'obtenir, par des mesures de densité, une image des plans de coupe d'un objet, en particulier du corps humain (**Bruno Boyer, 2003**).

##### **I.7.1.1.2. L'échographie**

L'échographie est une technique médicale consistant à visualiser certains organes à l'aide de sons à haute fréquence (les ultrasons) (**Pergrale, 2005**). C'est une technique sensible aux propriétés mécaniques des tissus (densité, élasticité), qui présente l'avantage d'être complètement inoffensive aux doses employées (**Fink, 1984**).

##### **I.7.1.1.3. Imagerie Par Résonance Magnétique (IRM)**

Le principe de l'IRM est fondé sur la néo-angiogenèse tumorale et donc le rehaussement des lésions notamment la prise de contraste précoce et intense des cancers comparativement aux lésions bénignes et au tissu normal (**Zhang et al., 2016**).

L'IRM exploite le phénomène de résonance magnétique nucléaire. L'IRM repose principalement sur les propriétés magnétiques des atomes d'hydrogène (**Picard, 2016**).

##### **I.7.1.1.4. Mammographie**

Est une image à deux vues avec ou sans tomosynthèse (une mammographie tridimensionnelle (3D) qui aide à définir plus clairement les lésions) et repose sur l'identification de signes morphologiques suspects de cancer du sein. Ces résultats comprennent des masses, des calcifications groupées, des asymétries et des zones de distorsion architecturale (**Hodler et al., 2019**).

### **I.7.1.2. L'endoscopie**

L'endoscopie est un procédé médical mini-invasif qui permet l'exploration visuelle de l'intérieur (endon en grec) d'une cavité du corps humain inaccessible à l'œil nu, elle se fait par les voies naturelles lorsque cela est possible, autrement par incision.

L'endoscopie consiste en des examens spécifiques par organe. Ainsi, une uréthroscopie désigne une endoscopie de l'urètre, une cystoscopie celle de la vessie et une coelioscopie celle de l'abdomen, etc. (**Lazrak, 2017**).

### **I.7.1.3. Imagerie Nucléaire**

#### **I.7.1.3.1. La Tomographie Par Emission Mono-Photonique (TEMP)**

La tomographie par émission mono-photonique (TEMP) dite en anglais SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) est une modalité d'imagerie médicale qui a pour objectif la visualisation de la fixation d'une molécule marquée par un isotope radioactif, émetteur de photons gamma, dans l'organisme d'un patient (**Lazaro, 2003**). Cet examen délivre à l'organisme une petite dose de radioactivité qui est généralement du même ordre de grandeur que celle reçue lors d'examens radiologiques.

La très faible quantité de substance radioactive injectée est non toxique et ne provoque aucune allergie (**Heron, 2003**).

#### **I.7.1.3.2. La Tomographie Par Emission De Positons**

Est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative et dynamique développée en service de médecine nucléaire et dans un cadre expérimental.

Le principe général de l'imagerie tep repose sur l'utilisation de traceurs radiomarqués par un isotope émetteur de positons (rayonnement  $\beta^+$ ) et celle de caméras dédiées. Les images obtenues offrent une restitution en trois dimensions, in vivo et de manière non invasive, de la distribution volumique du signal radioactif au sein de l'organisme. Ainsi, la concentration volumique de la radioactivité et la cinétique tissulaire du radiotraceur peuvent être suivies au cours du temps. L'imagerie tep nécessite une logistique relativement importante et l'implication de nombreux corps de métier (**Berger, 2003**).

### **I.7.2. Examen histologique**

#### **I.7.2.1. L'anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP)**

Il est fondé sur la présence ou l'absence d'anomalies tissulaires ou cellulaires, macroscopiques ou microscopiques, par rapport à la normale ; synthétique, il intègre les éléments de la clinique (examen clinique, traitements en cours, antécédents, facteurs de risque, suivi...), les résultats des examens biologiques, d'imagerie et des tests fonctionnels. Le diagnostic s'étend à la nature, à la cause de(s) la maladie(s) d'un patient ; il est fondamental pour le diagnostic des

tumeurs et incontournable dans la prise en charge thérapeutique personnalisée et le traitement ciblé des cancers (**Bendahou, 2012**).

#### **I.7.2.2. L'examen extemporané**

L'examen extemporané est un examen macroscopique et microscopique qui se déroule dans des conditions particulières en raison de la nécessité d'un diagnostic immédiat. Cette réponse rapide est destinée à guider le geste chirurgical en cours d'intervention. Cette réponse préliminaire doit être confirmée par une étude complémentaire du fragment examiné en extemporané et du reste de la pièce opératoire, selon les techniques d'anatomie pathologique habituelles (inclusion en paraffine). C'est ce dernier examen qui constitue l'examen définitif.

Les impératifs d'un diagnostic rapide ne permettent pas une réponse détaillée (**Bendahou, 2012**).

#### **I.7.3. Diagnostic génétique**

Il y a deux types de cet diagnostic et est réalisée si le cancer héréditaire:

**Le diagnostic prénatal (DPN)** correspond aux pratiques médicales ayant pour objectif de détecter in utero, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité.

**Le diagnostic pré-implantatoire (DPI)** est une variante très précoce du diagnostic prénatal : il consiste à analyser le patrimoine génétique d'une ou deux cellules embryonnaires, prélevées à partir d'embryons issus de fécondation in vitro (FIV), au troisième jour de leur développement (**Jones et al., 1987**).

#### **I.7.4. Examen biologique**

Cette évaluation initiale sera effectuée régulièrement, y compris la numération formule sanguine (FNS), Numération plaquettaire, vitesse de sédimentation (VS), protéine C-réactive (CRP) (**Bedouet et al., 2011**).

#### **I.7.5. Les marqueurs tumoraux**

Les marqueurs tumoraux sont des substances présentes dans le sang (ou éventuellement les urines) des malades cancéreux de façon anormale, et qui signent de façon plus ou moins spécifique la présence de cancer. Mais ils peuvent aussi être fabriqués par le corps lorsqu'une tumeur se développe, ou par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Les marqueurs tumoraux peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs à différents cancers. Il faut savoir que le dosage de certains marqueurs tumoraux peut être élevé sans mise en évidence systématique d'une affection cancéreuse sous-jacente. Ces analyses sont souvent complétées par différents examens pour confirmer le diagnostic d'un cancer comme l'échographie, le scanner, l'IRM., la scintigraphie, la radiographie ; parfois la fibroscopie et l'indispensable biopsie (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

**Tableau 1.** Utilité des marqueurs tumoraux/Localisations tumorales (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

| Marqueur           | Localisation      |
|--------------------|-------------------|
| <b>ACE</b>         | Côlon rectum      |
|                    | Sein              |
|                    | CMT               |
|                    | Poumon (CBPNPC)   |
|                    | Ovaire (mucineux) |
|                    | Estomac           |
| <b>AFP</b>         | Foie              |
|                    | Testicule         |
|                    | Ovaire (germinal) |
| <b>B2 micro</b>    | Myélome           |
| <b>CA 125</b>      | Ovaire            |
|                    | Endomètre         |
| <b>CA 15-3</b>     | Sein              |
| <b>CA 19-9</b>     | Pancréas          |
|                    | Ovaire (mucineux) |
|                    | Côlon rectum      |
| <b>Calcitonine</b> | CMT               |
| <b>Cyfa 21-1</b>   | Poumon (NPC)      |
| <b>Bhcg</b>        | Placenta          |
|                    | Testicule         |
| <b>Bhcglibre</b>   | Placenta          |
|                    | Testicule         |

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| <b>Igmonocl.</b> | Myélome            |
| <b>LDH</b>       | Lymphome           |
|                  | Testicule          |
| <b>NSE</b>       | Poumon (CBPPC)     |
| <b>Cga</b>       | Tumeurs endocrines |
| <b>PSA</b>       | Prostate           |
| <b>SCC</b>       | Utérus (col)       |
|                  | Œsophage           |
|                  | ORL                |
| <b>Tg</b>        | Thyroïde (dif.)    |

## I.8. Traitement

### I.8.1. Chirurgicaux

Le traitement chirurgical du cancer assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire de la maladie. Il répond à plusieurs objectifs (**Brettes, 2007**).

Le premier est d'ordre cancérologique : réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical.

Le deuxième est d'ordre esthétique et fonctionnel : préserver dans la mesure du possible l'esthétique de l'organe.

- l'objectif esthétique ne doit jamais être obtenu au détriment de l'objectif cancérologique (**Halsted, 1907**).

### I.8.2. La radiothérapie

#### I.8.2.1. La radiothérapie externe

Elle consiste à utiliser les rayonnements produits par un accélérateur linéaire de particules pour détruire les cellules cancéreuses. Ces rayons x, de très haute énergie, agissent en altérant le patrimoine génétique des cellules. La dose administrée doit être optimale pour provoquer des lésions de l'ADN suffisamment importantes et nombreuses pour que ces cellules se trouvent dans l'incapacité de les réparer. Dès lors, ces cellules meurent au moment où elles tentent de se multiplier (**Gross, 2011**).

### I.8.2.2. La curiethérapie

Il s'agit d'implanter dans une masse tumorale des éléments solides radioactifs (grains, fils) et de laisser la radioactivité détruire la tumeur au cours du temps. Ces implants métalliques selon leur taille resteront définitivement en place ou seront retirés. Cette méthode utilise l'iridium, le césium, le strontium ou l'iode (**Gambini et al., 2007**).

### I.8.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration de substances chimiques, cytotoxiques pour les cellules souches, dans le but d'arrêter ou de ralentir l'évolution de la multiplication des cellules tumorales, ainsi que pour limiter ou prévenir la formation des métastases. La chimiothérapie est également utilisée pour réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse et faciliter ainsi son traitement par la chirurgie (**Chabner et Roberts, 2005**).

Les médicaments anticancéreux sont maintenant prescrits systématiquement dès la prise en charge du patient. Souvent, ils sont prescrits en association avec la radiothérapie ou la chirurgie. Selon le niveau respectif auquel ils interviennent, ils sont classés en: les antimetabolites, les alkylants, les antibiotiques anticancéreux et les antimitotiques (**Chabner et Roberts, 2005**).

### I.8.4. Immunothérapie

L'immunothérapie anti-tumorale est une méthode qui vise à renforcer les défenses naturelles, spécifiques ou non spécifiques, de l'individu contre la tumeur. On distingue trois formes d'immunothérapies (**Paul et Etienne, 2002**).

Des traitements spécifiques ont été mis en place afin de restaurer une réponse immunitaire adaptée.

L'interleukine-2 humaine ou Adesleukine - Proleukine régule la réponse immunitaire de différentes façons. Elle stimule la croissance et la prolifération des lymphocytes T et active la production à partir des lymphocytes de cellules capables de lyser des LES INHIBITEURS SERINE THRÉONINE KINASE Inhibiteurs B-RAF Inhibiteurs mtorvemurafenib– Zelboraf Dabrafenib – Tafinlar Everolimus - Affinitor Temsirolimus - Torisel 52 cellules tumorales. L'interleukine-2 est utilisé dans le cancer du rein métastaté et dans la leucémie myéloïde aigue.

L'interféron alpha 2b – Introna et l'interféron alpha 2a – Roféron-A permettent d'augmenter l'activité des cellules NK et des macrophages par leur action immunomodulatrice. Ils possèdent également une action antivirale et antiproliférative.

Ils sont utilisés essentiellement dans les leucémies à tricholeucytoses, les leucémies myéloïdes chroniques, les lymphomes folliculaires, les lymphomes cutanés à cellule T, le mélanome malin, le myélome multiple et le cancer du rein métastaté (**Vital Durand, 2017**).

On retrouve l'ipilimumab - Yervoy qui est un anti CTLA4 agissant au niveau ganglionnaire, c'est un anticor psimmunomodulateur.

Le ligand CTLA4 présent sur les lymphocytes T est un régulateur négatif de ceux ci. L'inhibition de ce ligand permet de lever la régulation négative, d'abaisser le seuil de tolérance du système immunitaire vis à vis des cellules tumorales et donc d'augmenter indirectement le caractère immunogène de nombreuses tumeurs. Il est administré par voie entérale toutes les 3 semaines et est utilisé dans la prise en charge du mélanome (**Vital Durand, 2017**).

Le nivolumab - Opdivo et le pembrozilumab - Keytruda sont des anticorps monoclonaux immunomodulateurs anti PD1. Ils empêchent la liaison de PD1, récepteur présent sur le lymphocyte T, avec PDL1, ligand présent sur la cellule tumorale, ce qui permet la levée de l'inactivation des lymphocytes T. L'administration est réalisée par voie IV pour ces deux médicaments, toutes les 3 semaines pour le pembrolizumab et toutes les deux semaines pour le nivolumab. Ils sont utilisés essentiellement dans la prise en charge du mélanome (**Kiladjina, 2019**).

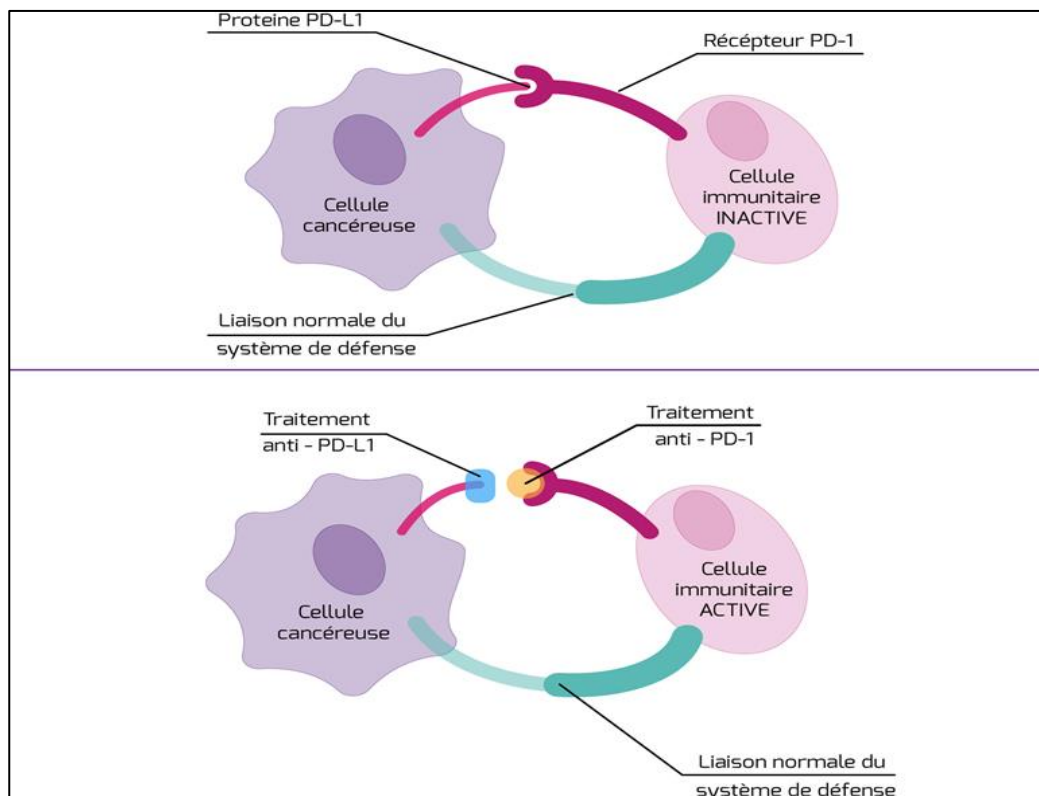


**Figure 3.** Exemple des anticorps immunomodulateurs anti PD1-PDL1 (**Crickx , 2005**).

La thalidomide - Thalidomide et le Lénalidomide - Revlimid sont des immunomodulateurs anti-angionénique et anti-tumoral par la production d'anti tnfa. La thalidomide était initialement utilisée comme hypnotique mais de par ses effets tératogènes il a été retiré du marché. Il est maintenant réservé à l'utilisation du myélome multiple, comme le Lénalodomide (**Kiladjina, 2019**).

### **I.8.5. Hormonothérapie**

L'hormonothérapie est souvent utilisée pour traiter plusieurs types de cancers hormono-dépendants, notamment le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus, le cancer de la thyroïde et le cancer du sein. Elle agit sur la production des hormones responsables de la prolifération des cellules tumorales, soit par prise de médicaments pour la supprimer temporairement, soit par ablation de l'organe sécréteur de l'hormone impliquée. De même, l'action directe ou indirecte sur l'hormone stimulante peut être effective suite à l'utilisation soit des anti-hormones, soit des inhibiteurs de leur synthèse (**Bershtein et al., 2004**).

## **I.9. Traitements complémentaires**

### **I.9.1. L'aromathérapie**

L'aromathérapie provient du grec « aroma », qui signifie « odeur » et de « thérapie » qui signifie soin. L'aromathérapie est « une thérapeutique utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques issus des parties aromatiques des plantes médicinales » (158) il existe peu comme pour l'aromathérapie, très peu d'études ont été menées sur la prise en charge des effets indésirables cutanés des anticancéreux par la phytothérapie. Cidessous sont présentées 4 plantes : l'aloevera dont le gel est retrouvé dans de nombreux cosmétiques disponibles en pharmacie, il est donc facilement accessible pour les patients. Le calendula officinales dont les études sur les radiodermites sont nombreuses, ainsi que le curcuma longa et le sylibummarianum qui ont été étudiés 179 sur le syndrome main-pied, effet indésirable très fréquent des anticancéreux. Pour finir, sera abordé le miel, connu pour ses vertus cicatrisantes et déjà utilisé dans certains centre hospitalier universitaire, notamment le chu de limoge (**Leshaf et Alahoum, 2013**).

### **I.9.2. La thérapie orthomoléculaire**

Elle consiste à optimiser l'environnement cellulaire avec un bon régime alimentaire équilibré de molécules naturelles, en particulier d'études sur l'utilisation des huiles essentielles dans le traitement des symptômes cutanés. Ci-dessous sont présentées quelques recherches détaillant l'efficacité des huiles essentielles utilisées pour pallier aux effets indésirables des anticancéreux. Les huiles essentielles présentées sont utilisées en massage et en bain de bouche (**Couic marinnier et Lobstein, 2013**).

### **I.9.3 Phytothérapie**

Les antioxydants naturels comme les vitamines, les minéraux et huiles (**Lesser, 1987**).

### **I.9.4 L'ozonothérapie:**

Elle consiste à utiliser l'ozone pour traiter les différentes affections et symptômes. L'ozone est connu pour stimuler la production d'antioxydants et prévient donc les agressions cytotoxiques

des radicaux libres sur les protéines, les lipides et l'ADN, ce qui ralentit le développement et la progression des tumeurs **(Menabde et al., 2006)**.

### **I.9.5 L'hyperthermie (thermothérapie)**

L'hyperthermie est une nouvelle méthode utilisée dans le traitement de certains types de cancers comme les cancers du cerveau, de la vessie, du rectum et de l'œsophage, ainsi que des pathologies urogénitales chroniques. Cette méthode peut être utilisée seule ou en combinaison avec la radiothérapie, la chimiothérapie et la thérapie génique. Le principe de ce traitement consiste à envoyer de la chaleur grâce à des ondes électromagnétiques jusqu'à la tumeur. Ces dernières étant mal vascularisées, elles sont incapables d'évacuer la chaleur ce qui induit leur mort **(Basile et al., 2008)**.

Souvent, l'application de la chaleur aboutit aussi à l'activation de l'ensemble du système immunitaire et à la lutte contre toutes les infections dissimulées **(Manjili et al., 2002)**.

### **I.10. Les effets indésirables des traitements anticancéreux**

Quelque soit le type de traitement proposé à un patient cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ou thérapies ciblées) les effets indésirables sont souvent redoutés avant même d'entamer une thérapie ou un protocole de soin. Ils peuvent être le résultat d'une grande anticipation ressentie avant de recevoir un traitement (nausées, vomissements, diarrhées), d'une toxicité directe du médicament (troubles digestifs, mucite, atteinte neuro-sensorielle) ou encore d'un comportement inadapté et d'un défaut d'éducation thérapeutique du patient (phototoxicité, réaction cutanée, automédication) **(Santucci et al., 2001)**.

Chaque classe de médicaments anticancéreux a ses propres effets indésirables. Même si certains sont récurrents et communs à la plupart des anticancéreux, comme par exemples les troubles sur le système digestif, la toxicité hématologique, la fatigue, perturbation hormonale, reprotoxicité, d'autres sont plus isolés et plus rares **(Hontaas, 2014)**.

# **Chapitre II**

## **Les plantes médicinales à activité anticancéreuse**

## **II.1. La phytothérapie**

### **II.1.1. Définition phytothérapie**

Le terme phytothérapie provient de deux mots grec ancien « phuton » et « terapia » qui signifient « thérapie par les plantes » (**Cavalier et al., 2011**). La phytothérapie désigne la médecine basée sur l'utilisation de l'ensemble des plantes médicinales qui renferment nombreux principes actifs dans le traitement et/ou la prévention des maladies.

On peut distinguer trois types d'approches (**Sebai et Boudali, 2012**).

#### **II.1.1.1. Une approche traditionnelle**

Parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les connaissances empiriques et sur leurs effets reconnus depuis la nuit des temps. Selon l'OMS, cette phytothérapie considérée comme une médecine traditionnelle est encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est le plus souvent une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique.

#### **II.1.1.2. Une approche scientifique**

Basée sur les recherches et les connaissances scientifiques qui visent à rechercher des extraits actifs dans les plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique débouche suivant les cas sur la fabrication de médicaments pharmaceutiques ou de phytomédicaments, et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'autorisation de mise sur le marché pour les produits finis, et à la réglementation sur les matières premières à usage pharmaceutique pour les préparations magistrales de plantes médicinales, celles-ci étant délivrées exclusivement en officine, On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique.

#### **II.1.1.3. Une approche de prophylaxie**

Déjà utilisée dans l'antiquité. Nous sommes tous phytothérapeutes sans le savoir : c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage de la ciboulette, de l'ail, du thym, du gingembre ou simplement du thé vert... Une alimentation équilibrée et contenant certains éléments actifs est une phytothérapie prophylactique.

## **II.1.2. Les plantes médicinales**

### **II.1.2.1. Définition des plantes médicinales**

Les plantes médicinales sont des plantes dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (**Omar et Mohammed El haykle, 1993**). Ils s'agissent des plantes qui sont utilisées pour prévenir, soigner ou soulager divers maux (**Khiredine, 2014**). D'après (**Elqaj et al., 2007 ; in Bitam, 2012**), environ 35000 espèces de plantes sont employées dans le monde à

des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains.

Pendant longtemps, la médecine traditionnelle avait un grand intérêt dans les plantes médicinales, elles sont considérées comme une source de nouvelles molécules avec plusieurs activités biologiques, une source naturelle de thérapie efficace et moins chère que ce soit sous principes actifs purs (**Kazemi et al., 2018 ; Baghiani, 2018**).

La définition des plantes médicinales selon la pharmacopée européenne précise que les plantes médicinales sont des médicaments végétaux dont au moins une partie a des propriétés médicinales. Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, des condiments ou être utilisées dans la préparation de boissons hygiéniques (**Bruneton, 1987**).

### **II.1.2.2. Les moyens d'utilisation des plantes médicinales**

Parmi les plantes médicinales on peut distinguer deux moyens d'utilisation distincts :

La plante entière ou une partie de la plante est utilisée telle quelle, sans extraction physico-chimique préalable. Le terme Totum est alors utilisé pour désigner tout ou partie de la plante utilisée. Totum contient de nombreuses familles d'ingrédients actifs qui agissent en synergie. Le patient peut le prendre sous forme de gélules contenant de la poudre végétale, des comprimés ou une tisane (extraction de composés hydrosolubles).

La plante entière ou une partie de la plante est soumise à une extraction physico-chimique. Ensuite, un extrait aqueux, hydroalcoolique, etc. est obtenu selon le solvant d'extraction utilisé. Cet extrait liquide subit généralement une étape de séchage. Un extrait sec est alors obtenu. L'extrait sec est concentré en principes actifs de la même famille chimique. La plante est donc utilisée pour extraire le principe actif principal afin d'obtenir un certain effet thérapeutique. C'est une thérapie beaucoup plus avancée car nous ciblons une molécule spécifique de la plante médicinale et l'extrayons pour obtenir un concentré de ce principe actif (**Limonier, 2018**).

### **II.1.2.3. Composantes des plantes médicinales**

#### **II.1.2.3.1. Principe actif**

##### **II.1.2.3.1.1. Définition**

Une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale (**Pelt, 1980**).

En fait, dans le langage courant, le terme se substitue à celui de constituant à effet thérapeutique. Les constituants à effet thérapeutique sont des substances ou groupes de substances, chimiquement définis, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'une drogue végétale ou d'une préparation à base de drogue (s) végétale (s) est connue (**Herbin, 2004**).

Ces composés sont souvent en quantité extrêmement faible dans la plante, mais se sont eux qui en sont l'élément essentiel. Il est donc parfois important de réaliser une extraction qui va isoler la seule fraction intéressante de la plante (**Futura, 2017**).

#### **II.1.2.3.1.2. Types des principes actifs**

##### **II.1.2.3.1.2.1. Alcaloïdes**

###### **II.1.2.3.1.2.1.1. Définition**

Les alcaloïdes forment l'un des groupes de principes actifs les plus importants de la matière médicale. Ce sont des bases azotées généralement hétérocycliques, douées d'une activité pharmacodynamique marquée (**Faugas, 1965 ; Max et al., 2007**). Hétérocyclique avec l'azote comme hétéroatome, de structure moléculaire complexe plus ou moins basique et doué de propriétés physiologiques prononcées même à faible dose (**Bruneton, 1999 ; Zenk et Juenger, 2007**).

Représentant un groupe fascinant de produits naturels, ils constituent un des plus grands groupes de métabolites secondaires avec près de 10 000 à 12 000 différentes structures (**Roberts et Wink, 1999 ; Stöckigt et al., 2002**).

Les alcaloïdes sont des substances d'origine biologique et le plus souvent végétale (ils sont rares dans le règne animal), éventuellement reproductibles par synthèse, azotées, de réactions alcalines plus ou moins prononcées et douées à faible dose de propriétés

pharmacodynamiques marquées (**Kirmann et al., 1975**). Les alcaloïdes donc sont des produits aminés naturels qui ont des effets physiologiques sur l'organisme humain (**Nultsch, 1969**).

###### **II.1.2.3.1.2.1.2. Rôle des alcaloïdes**

Si dans les plantes, les alcaloïdes en tant que composés du métabolisme secondaire jouent un rôle écologique de défense contre des herbivores, ils trouvent cependant plusieurs applications pharmaceutiques chez l'homme (**Mccalley, 2002 ; Stöckigt et al., 2002 ; Bruneton, 1999**).

- Antitumoraux : vincalcoblastine, vincristine, taxol, camptothecin
- Antalgiques : morphine, codéine
- Spasmolytiques : tubocurarine et papaverine
- Vasodilatateurs : vincamine et ajmalicine,
- Émétiques : émétine
- Antitussifs : codéine,
- Antiarythmiques : quinidine et ajmaline,
- Antipaludiques : quinine
- Ils sont également des agents de traitement de la maladie d'Alzheimer : galanthamine.

### **II.1.2.3.1.2.2. Les flavonoïdes**

#### **II.1.2.3.1.2.2.1. Définition**

Certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires, antioxydants, antivirales, antifongiques, spasmolytiques et des effets protecteurs sur le foie comme le chardon-marie (**Grunwald et al., 2006 ; Iserin, 2001**).

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des poly phénols ». Ce sont des pigments jaunes responsables de la coloration des plantes. Ils sont largement abondants chez les plantes supérieures, d'une manière très générale, dans toutes les plantes vasculaires où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs, fruits, pollen... Ils sont également présents dans les légumes, le vin rouge et le thé. Les herbes aromatiques (persil, céleri, et thym), les céréales et les épices constituent une source importante de flavonoïdes. Il est à souligner qu'ils sont pratiquement absents chez les algues (**Bruneton, 1999**).

De nos jours, plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés. Ils ont une origine biosynthétique commune et par conséquent, possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbone (C<sub>15</sub>), constitué de deux unités aromatiques, deux cycles en C<sub>6</sub>. (A et B), reliés par une chaîne en C<sub>3</sub> (**Diehl et al., 2001**).

#### **II.1.2.3.1.2.2.2. Rôle des flavonoïdes**

Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités : antioxydants, inhibitrices d'enzymes, et prévention des maladies cardiovasculaires. Pharmacologiquement, les aglycones sont particulièrement efficaces. Certains ont des activités hépatoprotectrices, diurétiques, vasodilatatrices, antibactériennes, chimoprotectrices, anti-inflammatoires, antidiabétiques, inhibitrices de l'aldolase réductase et antiallergiques (**Sharma et al., 2008 ; Mercader et al., 2008 ; Cushnie et Lamb, 2005 ; Benguerba, 2008**).

Enfin, les flavonoïdes peuvent inhiber les enzymes intervenant dans l'activation des procarcinogènes en intermédiaires mutagènes et carcinogènes (**Obermeier et al., 1995**). Les résultats dans ce domaine sont difficiles à interpréter car les flavonoïdes semblent avoir des effets divers sur l'activité des enzymes de détoxification (**Lasker et al., 1984**).

#### **II.1.2.3.1.2.2.3. Les phénols**

##### **II.1.2.3.1.2.2.3.1. Définition**

Sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (**Wichtl et Anton, 2009**). Elles peuvent être estérifiées, étherifiées et liées à des sucres sous forme d'hétérosides (**Seghaoui et Zermane, 2017**).

#### II.1.2.3.1.2.2.3.2. Rôle des phénols

Les phénols possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques (**Iserin et al., 2001**) et analgésiques (médicament d'aspirine dérivée de l'acide salicylique) (**Guelmine, 2018**).

#### II.1.2.3.1.2.2.4. Les Résines

Ils sont solides ou pâteux à température ambiante, se cassent, fondent et brûlent facilement. Ils sont solubles dans un grand nombre de solvants organiques, mais pas dans l'eau, et ne renferment pas d'azote. L'action physiologique des résines consiste souvent en l'irritation directe du tissu nerveux ou musculaire (**Groor et Raven, 1998**).

Matières nées d'un fluide dont la fonction est de limiter les pertes en eau du végétal dont elles sont issues. La résine la plus connue est l'ambre, résine fossile provenant de conifères (**Ali-Delille, 2013**).

#### II.1.2.3.1.2.2.5. Les lignines

Les lignines constituent une classe importante de produits naturels dans le règne végétal et seraient formés par polymérisation oxydative de monolignols (monomères) qui sont les alcools p-coumarique, confrérique et sinapique (**Sannomiya et al., 2005**).

Composés qui s'accumulent au niveau des parois cellulaires (Tissus sclérenchymes ou le noyau des fruits), au niveau de sève brute qu'ils permettent la rigidité des fibres, ils sont le résultat d'association de trois unités phénoliques de base dénommées monolignols de caractère hydrophobe (**Guelmine, 2018**).

#### II.1.2.3.1.2.2.6. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils, isolés par hydrodistillation ou par expression mécanique (**Kalemba et Kunicka, 2003**). Odorants et incolores ou légèrement teintés (**Budavari et al., 1996**). Et n'existent que chez les végétaux supérieurs. On peut les recueillir dans toutes les parties de la plante (fleurs, fruits, graines, écorces, tiges, ou parfois dans la plante entière) (**Guenther, 1948**). mais également à partir de gommages qui s'écoulent du tronc des arbres. En effet, elles se trouvent en quantité appréciable chez environ 2000 espèces réparties en 60 familles botaniques comme par exemple chez les Lamiacées (lavande, basilic, menthe.), les Myrtacées (eucalyptus...). Les Lauracées (cannelle et sassafras), et les Apiacées (coriandre, cumin, fenouil, persil,...) (**Richter, 1993**).

Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation, expression à froid, comme les agrumes (**Burt, 2004**). De nouvelles techniques permettant d'augmenter le rendement de production, ont été développées, comme l'extraction au moyen de dioxyde de carbone liquide à basse température et sous haute pression ou l'extraction assistée par ultrasons ou micro-ondes. Elle attire la recherche scientifique en raison d'une part, de leurs activités anti-oxydantes,

antibactériennes et antifongiques (**Alitonou, 2013 ; Dung et al., 2008**). et d'autre part, de ce que la plupart des huiles essentielles sont classées dans la liste des substances GRAS, qui les rendent utiles en tant que conservateurs naturels dans les industries agroalimentaires (**Eyale Mve Mba et al., 1994 ; Rasooli et al., 2008**).

### **II.1.3. Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales**

#### **II.1.3.1. Tisane**

C'est une préparation aqueuse buvable, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Obtenue par macération, décoction ou infusion d'un matériel végétal (fleurs fraîches ou séchées, feuilles, tiges, racines), dans de l'eau chaude ou froide. Elle est utilisée par voie buccale (**Fort, 1976 ; Beloued, 2014**).

#### **II.1.3.2. Poudre**

Les plantes préparées sous forme de poudre, On les fabrique en broyant les plantes desséchées (**Delille, 2007**). Les poudres peuvent servir à faire des extraits, préparer des gélules. On les applique sur la peau, comme du talc, ou, mélangées avec des teintures, en cataplasme, être délayées dans de l'eau ou être mélangées à la nourriture. Ou peuvent être mélangés aux onguents pour soigner les hémorroïdes et varices (**Iserin, 2001 ; Haudret, 2004**).

#### **II.1.3.3. Fumigation**

C'est l'utilisation de vapeurs chargées de principes actifs d'une plante donnée, en faisant bouillir cette dernière : on utilise soit l'inhalateur, Son utilisation nécessite le recouvrement de la tête, épaules et récipient avec une même serviette pour mieux concentrer la vapeur au-dessus, pendant 15 minutes. En effet, le brûlage des plantes a pour but de purifier l'air d'une pièce (**Delille, 2007 ; Benhamza, 2008**).

#### **II.1.3.4. Bains**

Ils consistent à ajouter à l'eau de bain un infusé, un décocté ou un macéré (par exemple dans le traitement des hémorroïdes) (**Ghedabnia, 2008**).

**Bain de bouche** : utilisé dans les affections buccales (aphtes, par exemple) (**Ghedabnia, 2008**).

**Bain des yeux** : Il se pratique à l'aide d'une œillère, il est indispensable de filtrer la solution avant usage (**Ghedabnia, 2008**).

#### **II.1.3.5. Gargarisme**

L'herbe est préparée par infusion ou décoction. Le liquide obtenu est introduit dans la bouche par une petite gorgée sans l'avaler après refroidissement. est utilisée pour se rincer l'arrière-bouche, la gorge, le pharynx, les amygdales et les muqueuses. Il sert à désinfecter ou à calmer mais ne doit jamais être avalé (**Ghedabnia, 2008 ; Delille, 2007**).

### II.1.3.6. Le suc frais

Le suc frais s'obtient à partir de plantes fraîches broyées et pressées. Le jus obtenu est mis au frais pendant un jour pour le laisser déposer, puis il est filtré (Beloued, 2014).

## II.2. Quelques plantes médicinales utilisées comme anticancéreux

### II.2.1. *Allium cepa* (L'oignon ; البصل)

#### II.2.1.1. Origine et Répartition géographique

Les Alliées sont des plantes aromatiques cultivées dans le monde entier depuis des millénaires, Originaires de l'Asie centrale. Cette famille de plantes inclut environ 500 espèces, dont l'oignon (*Allium cepa*), l'ail (*Allium sativum*), l'échalote (*Allium ascalonicum*) et le poireau (*Allium porrum*). Elles sont consommées depuis plus de 4000 ans pour leurs qualités aromatiques ainsi que pour leurs propriétés bénéfiques pour la santé (Le Bon, 2016).

L'oignon (*Allium cepa*) est probablement originaire d'Asie. On le trouve encore aujourd'hui à l'état sauvage en Iran, en Afghanistan, Turquie, au Pakistan... Dès l'Antiquité, oignon était largement consommés en Europe, les Grecs et les Romains en faisant un grand usage. Et Les traces des peintures sur les anciennes tombes égyptiennes témoignent que l'histoire de l'oignon remonte à au moins 3 200 à 2 800 avant Jésus Christ.

Ainsi, l'oignon était déjà une source de nourriture importante pour les habitants de l'Égypte ancienne (Boulineau et al., 2006). Et dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle (1929) On le consomme dans le monde entier.

#### II.2.1.2. Description botanique

La tige de l'oignon est constituée par un plateau sur lequel s'insèrent des feuilles allongées, cylindriques et creuses et d'où partent des racines adventives. La base des feuilles peut se renfler lorsque les conditions sont favorables et former un bulbe surmonté par une fausse tige ou collet. Le bulbe d'oignon est composé d'écailles charnues et est recouvert extérieurement d'une ou de plusieurs couches d'écailles des séchées qui sont aussi appelées tuniques (Foury et Schweisguth, 1992). Au cas où il y a initiation de la floraison, la plante peut émettre une ou plusieurs hampes florales. Ces dernières sont creuses, cylindriques, renflées en un endroit et se terminent par une ombelle composée de 200 à 700 fleurs bisexuées de couleur blanc verdâtre. Le fruit est une capsule contenant des graines de petite taille (200 à 300 par gramme), noires, anguleuses et dures. Chaque ombelle produit généralement 100 à 1 500 graines (De Lannoy, 2001). Chaque fleur a six étamines et un ovaire supère à trois loges contenant chacune deux gros ovules. Le pollen est émis avant que le stigmate ne soit réceptif. La fécondation croisée est donc dominante dans la mesure où les étamines sont mûres avant le pistil (De Lannoy, 2001 ; Fritsch et Friesen, 2002).

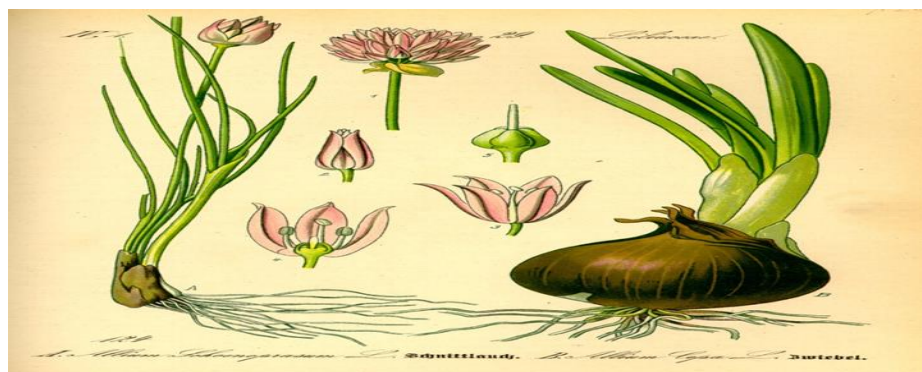


**Figure 4.** *Allium cepa* (Gaouji, 2016).

### II.2.1.3. Classification

Selon La classification APG III (2009) La position systématique d'*Allium cepa* est la suivante (tableau 2)

**Tableau 2.** Classification botanique d'*Allium cepa*.

| Règne        | Plantae            |
|--------------|--------------------|
| Sous-règne   | Tracheobionta      |
| Division     | Magnoliophyta      |
| Classe       | Liliopsida         |
| Ordre        | Asparagales        |
| Famille      | Amaryllidaceae     |
| Sous famille | Amaryllidaceae     |
| Genre        | <i>Allium</i>      |
| Espèce       | <i>Allium cepa</i> |

### II.2.1.4. Compositions chimique

*A. Cepa* contient de l'eau, des glucides, des protéines, de la lectine, des graisses, des vitamines, des minéraux, des flavonoïdes et des organosulfures et des composés phénoliques (Benmalek Y et al., 2013). Les interactions entre le génotype, l'environnement et les pratiques agronomiques influencent la qualité des constituants de l'oignon (Agnieszka et al., 2017).

En outre, l'oignon est un pool d'acides aminés libres comprenant l'aspartate (Asp), le glutamate (Glu), l'asparagine (Asn), la sérine (Ser), la glutamine (Gln), l'histidine (His), la glycine (Gly), la thréonine (Thr), arginine (Arg), alanine (Ala), tyrosine (Tyr), méthionine (Met), valine (Val), tryptophane (Trp), phénylalanine (Phe), isoleucine (Ile), leucine (Leu) et lysine (Lys) qui fournissent la teneur en azote de l'oignon et produisent le goût caractéristique (Hansen, 2001). Surtout, ces acides aminés dans l'oignon sont des empreintes digitales potentielles d'origine géographique (Ianni F et al., 2018). La quantité de produits chimiques dans l'oignon varie en fonction de la variété, de l'emplacement géographique et des facteurs de stockage.

Certaines variétés, y compris les oignons jaunes, rouges et roses, contiennent des quantités élevées de quercétine par rapport aux variétés blanches. Le niveau le plus élevé de flavonoïdes tels que la quercétine est observé dans la peau sèche et, par conséquent, le pelage peut réduire considérablement ces composants et affecter les bienfaits de l'oignon pour la santé. De plus, diverses méthodes de cuisson peuvent affecter la teneur en flavonoïdes de l'oignon. L'ébullition réduit considérablement les flavonoïdes, la micro-onde a moins d'effet sur la teneur en flavonoïdes tandis que la friture entraîne la plus grande perte (**Hedges et Lister, 2007**).

Il existe plusieurs types de flavonoïdes présents dans *A. Cepa* dans les écailles et le disque des bulbes d'oignon (**Wiczowski et al., 2008 ; Slimestad et al., 2007 ; Rodríguez Galdón et al., 2008 ; Ko et al., 2011 ; Shi et al., 2016 ; Rodrigues et al., 2017**). Plus de 80% de la teneur totale en flavonoïdes se trouve dans les écailles externes d'*A. Cepa*, résultat de l'exposition au soleil. La forme libre de constituants phénoliques est prédominante dans les peaux d'oignon jaune et blanc, la chair d'oignon rouge, la chair germée et la pousse verte (**Albishi et al., 2013**). Les différents types d'oignon varient considérablement en termes de polyphénols. L'oignon jaune a les niveaux les plus élevés de flavonoïdes, 11 fois plus élevés que ceux de l'oignon blanc. L'oignon rouge contient des quantités importantes d'anthocyanes et a une teneur en flavonoïdes de 10% (**Yang et al., 2004 ; Slimestad et al., 2007**).

#### **II.2.1.5. Activité anticancéreuse**

Les oignons stimulent la mort des cellules cancéreuses en rendant l'environnement cellulaire inconfortable pour la survie de la cellule, en plus de perturber les méthodes de communication entre les différentes cellules cancéreuses, ce qui limitera naturellement la capacité de ces cellules de se développer et à se propager. *Allium cepa* a été utilisé comme contributeur à fournir au corps des composés qui l'aident à lutter contre le cancer principalement du côlon et du sein, représenté par la substance "quercitrine" qui contribue de manière significative à la mort des cellules cancéreuses, et des flavonoïdes, qui ont des propriétés antiprolifératives empêchent leur croissance comme anthocyanes qui jouent un rôle dans la réduction de la taille de la tumeur cancéreuse, en absorbant de grandes quantités de fer provenant des cellules cancéreuses, ce qui entrave aussi leur croissance. Les constituants de l'oignon, en particulier le DADS, le DATS, la S-allylmercapto-cystéine et l'ajoène, ont la capacité de bloquer la prolifération d'un certain nombre de cellules cancéreuses en culture ou la croissance de xénogreffes tumorales *in vivo* en ralentissant la progression du cycle cellulaire. Il a été montré que le DADS bloque le cycle cellulaire au stade G2/M et que divers mécanismes seraient affectés de manière concomitante (homéostasie calcique, expression de la cycline B1, réparation de l'ADN, facteurs d'adhésion cellulaire, acétylation des histones). Les composés organosoufrés des Alliées favorisent également

l'apoptose (mort cellulaire programmée) en modifiant l'expression de plusieurs protéines impliquées dans les voies de signalisation apoptotique (kinases, bcl-2, caspases). Le DATS induit l'apoptose de cellules cancéreuses humaines du côlon ; cet effet résulterait d'une altération de la  $\beta$ -tubuline, un constituant important du cytosquelette.

Les propriétés antitumorales des Alliées pourraient être aussi liées à leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Il possède la capacité d'augmenter le fonctionnement du système immunitaire en stimulant certains types cellulaires comme les macrophages, les lymphocytes, les cellules tueuses naturelles et les cellules dendritiques via divers mécanismes tels que la modulation de la sécrétion de cytokines, la production d'immunoglobulines, la phagocytose ou l'activation macrophagique. Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence une inhibition de l'activité de cyclo-oxygénases (COX) et de lipoxigénases par des extraits d'ail et d'oignon (Le Bon, 2016).

### **II.2.2. *Prunus amygdalus* (Amandes amères ; اللوز المر)**

#### **II.2.2.1. Origine et Répartition géographique**

L'amandier serait originaire des régions chaudes et sèches du Proche et du Moyen-Orient. Côté culture, on sait qu'elle se faisait en Chine il y a 3 000 ans et en Grèce, il y a 2 500 ans. Lors de la conquête de l'Espagne, les Arabes ont apporté avec eux des pépins d'agrumes et des noyaux d'amande qu'ils ont plantés. De là, l'amandier s'est répandu tout le long des côtes de la Méditerranée (Albert, 2018).

#### **II.2.2.2. Description botanique**

L'amandier est un arbre aux fleurs blanches ou rosées et de grandeur moyenne (6 à 8 mètres). Le système racinaire est puissant, peu ramifié et profondément ancré dans le sol. Les feuilles d'amandier sont allongées et étroites ; elles ont une coloration verte. Les Fleurs Blanches ou rosées à 5 pétales et 5 sépales, elles sont formées au cours de l'été et s'épanouissent très tôt au printemps suivant.

L'amandier porte un nombre de fleurs considérable mais seulement 30% d'entre-elles donneront des fruits.

Le fruit est une drupe ovale, verte et veloutée dont la partie charnue n'est pas comestible. Elle entoure une coque ligneuse et criblée de trous, contenant une, parfois deux, graines comestibles, enveloppées d'un fin tégument couleur cannelle (Hammiche, 2013 ; Roussin, 2014 ; Jacmon, 1985 ; Rabadan et al., 2019).

Les deux variétés douces (*dulcis*) et amères (*amara*) sont morphologiquement semblables (Tonelli et al., 2013).



**Figure 5.** Les fruits d'amande amère (Mebarki, 2017).

### II.2.2.3. Classification

Selon Mill, (1967) l'*Amygdalus prunus* est classée dans le taxon suivant :

**Tableau 3.** Classification botanique de *Prunus Amygdalus*

| Règne      | Plantae          |
|------------|------------------|
| Sous-règne | Tracheobionta    |
| Division   | Magnoliophyta    |
| Classe     | Magnoliopsida    |
| Ordre      | Rosales          |
| Famille    | Rosaceae         |
| Genre      | <i>Prunus</i>    |
| Espèce     | <i>Amygdalus</i> |

### II.2.2.4. Variétés d'amande

Il existe deux variétés de l'amandier, qui ne diffèrent que par les caractéristiques de leur fruit. L'*Amandier doux*, *P. Dulcis* var. *Sativa* Asch., correspond en fait à la variété cultivée : ses fruits sont parfaitement comestibles. A l'inverse, l'*Amandier amer*, *P. Dulcis* var. *Amara* Schn., dériverait de populations de la variété cultivée retournées à l'état sauvage (Adda et Ais, 2018 ; Thomas, 2011). Les graines de l'amandier amer sont riches en une molécule appelée amygdaloside qui, lorsqu'elle est absorbée, se décompose en libérant d'importantes quantités d'acide cyanhydrique toxique (Thomas, 2011). Les amandes amères donnent 4-9 mg de cyanure d'hydrogène par amande (Mebarki, 2017).

On estime ainsi que la consommation de 50 à 60 amandes suffirait à tuer un homme adulte . Fort heureusement, la saveur très amère de ces amandes permet d'éviter toute confusion. Paradoxalement, l'arôme d'amande amère est très utilisé en pâtisserie, dans de nombreuses

préparations à base d'amandes : frangipane, macarons, financiers. Il s'agit toutefois aujourd'hui d'un arôme de synthèse dépourvu de toute toxicité (**Thomas, 2011 ; Mebarki, 2017**).

#### **II.2.2.5. Composition chimique**

L'amande est un aliment énergétique très riche en lipides, protéines, glucides et vitamines. Comme tous les fruits oléagineux, l'amande est riche en graisses (environ 53% de lipides) en majorité des acides gras, soit en moyenne (72.5–79.9%) d'acide oléique ( $\omega$  9), (13.5– 19.8%) d'acide linoléique ( $\omega$  6) et (5.9–6.7%) d'acide palmitique (**Tessier, 2014 ; Guendzi, 2017 ; Adda et Ais, 2018 ; Refka Dhouibi et al., 2021**).

Les amandes ont un contenu élevé en antioxydants. En effet, la présence d' $\alpha$  tocophérol (25 à 27 mg/100 g d'amande sèche) est un excellent apport d'antioxydants alimentaires.

Par ailleurs, la teneur en sodium de l'amande étant très faible (1 à 2 mg/ 100 g), le rapport potassium/sodium est compris entre 360 et 900 ce qui est exceptionnel pour un aliment naturel (**Tessier, 2014 ; Guendzi, 2017**).

Les amandes amères contiennent l'amygdaline qui est responsable de leur amertume ; la concentration de cette substance dans les graines peut atteindre en moyenne 9% (**Mebarki, 2017**).

#### **II.2.2.6. Activité anticancéreuse**

Il convient de noter que les amandes amères contiennent une teneur plus élevée en flavonoïdes, ce qui est conforme à leur cytotoxicité plus élevée sur les lignées cellulaires hepg2.

Flavonoïdes ont été signalés à exercer un effet positif sur la prévention et/ou le traitement de nombreux types de cancer, à savoir du côlon, du poumon, du larynx, de la prostate, du sein, de la leucémie et carcinome hépatocellulaire (**Gomaa, 2013**).

Les huiles d'amande peuvent aussi réduire l'incidence du cancer du côlon donc les personnes qui souffrant d'un cancer du côlon (stade III) qui consommaient des fruits à coque comme les amandes connaissaient une baisse significative de récurrence et des risques de décès, une raison pour laquelle on pourrait admettre un effet protecteur de la consommation de noix et plus particulièrement la consommation modérée des amandes sur le risque du cancer (**Amanzougarene, 2019**).

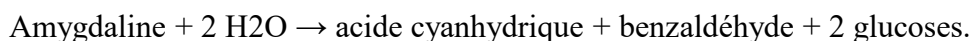
#### **II.2.2.7. La toxicité**

La partie toxique de l'Amandier est : l'Amande (la graine). L'amande renferme l'amygdaloside et l'emulsine (glycosidase), lors de la mastication, l'hydrolyse de l'hétéroside par ce dernier libère l'acide cyanhydrique qui produit un blocage de la respiration cellulaire (**Hammiche et al., 2013**).

La molécule indirectement responsable de l'amertume et de la toxicité de l'amande est l'amygdaline. Elle peut s'accumuler dans les amandes amères à un taux mille fois supérieur à celui présent dans les amandes douces (Thodberg et al., 2018 ; Mebarki, 2017).

L'amygdaline est un glycoside cyanogène présent dans les tissus de nombreuses plantes qui s'hydrolyse (par l'action d'un complexe enzymatique) après lésion des cellules en donnant de l'acide cyanhydrique (HCN), du benzaldéhyde et du glucose.

La réaction qui s'effectue en plusieurs étapes, a pour bilan final :



Le benzaldéhyde est un liquide à odeur d'amande amère qui est utilisé comme arôme alimentaire, par exemple dans le kirsch fantaisie ou le traitement des vins. L'acide cyanhydrique possède aussi un léger goût d'amande amère. Après ingestion, l'amygdaline est hydrolysée en cyanure dans l'intestin grêle par action des  $\beta$ -glucuronidases du microbiote intestinal. Sinon le simple broyage d'amandes amères, suffit à mettre en contact l'amygdaline avec la  $\beta$ -glucuronidase des tissus de l'amande (émulsine) et à provoquer son hydrolyse. La toxicité provient de la formation de l'ion cyanure ( $\text{N}\equiv\text{C}^-$ ) qui après absorption par un humain, se fixe sur les atomes de fer contenus dans l'hémoglobine et la cytochrome coxydase mitochondriale. Par cette action, il empêche alors l'utilisation de l'oxygène apporté par le sang. Certaines cellules, comme les neurones situés au niveau de la base de la moelle allongée (bulbe) où se trouve le centre respiratoire, sont particulièrement sensibles à cette action. Par conséquent, le cyanure entraîne une diminution de l'activité respiratoire à l'origine de multiples atteintes neurologiques, respiratoires et cardio-vasculaires. Le cyanure a une toxicité aiguë très élevée. La dose orale létale de cyanure a été estimée chez l'homme à environ 0,5 à 3,5 mg/kg de masse corporelle (Thiry, 2016).

### II.2.3. *Allium sativum* (Ail ; الثوم)

#### II.2.3.1. Description botanique

L'ail fait partie du genre *allium*. Il est étroitement lié aux oignons, à la ciboulette, au poireau et à l'échalote. Botaniquement est connu sous le nom d'*Allium sativum* qui désigne le nom de l'ail cultivé en latin (Goetz et Ghédira, 2012).

L'ail est une plante herbacée à bulbe formé de 3 à 15 gousses appelées aussi caïeux, et qui sont en fait des bourgeons tubérisés par lesquels se fait la multiplication de la plante. L'ail cultivé se divise en deux sous-espèces connues sous le nom d'ail à tige dure (*ophioscorodon*) et ail à tige molle (*sativum*). La première est résistante au froid et s'acclimate bien à une culture dans les régions plus nordiques. La seconde est mieux adaptée aux régions chaudes et ne produit pas de fleurs, sauf en conditions de stress (Bachmann et Hinman, 2008).

*Allium* vient du celtique *all*, qui se désigne comme une saveur brûlante, âcre en raison de sa saveur piquante et *sativum* signifie cultiver, planter du latin *serere* et de *orum*, les moissons, les récoltes, les semences (**Deboise, 2001**). Comme étant la thériaque des pauvres, puisqu'ils buvaient le jus d'ail pour chasser le venin lors de morsures de serpent ou encore l'ail de printemps. En anglais, l'ail se traduit sous le nom de garlic (**Goetz et Ghédira, 2012**).



**Figure 6.** Bulbe d'*Allium sativum* (**Gerbeaud, 2008 ; Dupont et Guignard, 2012**).

#### II.2.3.2. Classification

Classification des Angiospermes selon **Benzeggouta (2005)**.

**Tableau 4:** Classification botanique d'*Allium sativum*.

| Règne              | Plantae               |
|--------------------|-----------------------|
| Sous Règne         | Trachéobionta         |
| Embranchement      | Magnoliophyta         |
| Sous embranchement | Magnoliophytina       |
| Classe             | Liliopsida            |
| Sous classe        | Liliidae              |
| Ordre              | Liliales              |
| Famille            | Liliaceae             |
| Genre              | <i>Allium</i>         |
| Espèce             | <i>Allium sativum</i> |

#### II.2.3.3. Composition chimique

La gousse d'ail contient des polysaccharides de réserves (Fructanes), des acides aminés, des enzymes (l'alliinase, la peroxydase et la catalase) ainsi que des composés soufrés responsables de la majorité de ses propriétés thérapeutiques telles que l'aliine (**Medde, 2008**).

L'ail est riche en éléments minéraux : P, K, S, Zn, Ca, Cu, Mg et en oligo-éléments comme le sélénium et le germanium. Cette plante renferme aussi des vitamines A, B1, B2, PP et C et des acides gras essentiels (Vitamine F) (**Medde, 2008**).

Le principal composé organosulfuré de l'ail est l'alliine, ce dernier se transforme en allicine sous l'influence de l'alliinase, une enzyme libérée lors de la rupture des cellules quand les caïeux sont hachés ou coupés. L'allicine est un composé volatile responsable à la fois des propriétés aromatiques et biotiques de l'ail, principalement, ses vertus antiseptiques, grâce à son efficacité contre différentes bactéries.

#### **II.2.3.4. Activité anticancéreuse**

Les extraits d'ail jouent un rôle important dans la prévention utilisés pour inhiber le développement du cancer de la survenue de certains cancers (notamment digestifs), d'ail en présence de promoteurs tumoraux connus et de composants soufrés présents dans l'ail sont susceptibles d'échapper au développement de cellules cancéreuses dans l'estomac, le foie et d'autres organes de l'humain (**Pendbhaje et al., 2000**). Le colon, l'œsophage, la prostate, la vessie, le foie, les poumons, les seins, la peau, le cerveau (**Corzo-Martínez et al., 2007**), mais aussi l'utérus (**Omar et Al-Wabel, 2010**).

Il a été constaté que les dérivés de l'ail influencent un nombre important de mécanismes moléculaires dans la cancérogenèse,

- Inhiber la formation d'adduits d'ADN. Ces adduits sont considérés comme une étape initiale dans la carcinogenèse.
- Produire des altérations dans la progression de leur cycle cellulaire voire un arrêt
- Induire l'apoptose (suicide) des cellules cancéreuses (**Omar et Alwabel, 2010 ; Santhosha et al., 2013**)
- Diminuer la prolifération cellulaire
- Bloquer l'activation et la formation de substances cancérogènes
- Dont la formation d'adduits d'ADN,
- L'élimination des radicaux libres, la mutagenèse (**Capasso, 2013**)
- Son pouvoir antioxydant et son activité antibactérienne (sur *Helicobacter pylori*) (**Omar et Alwabel, 2010 ; Santhosha et al., 2013**).

La cytotoxicité de l'extrait d'ail a été testée contre trois lignées cellulaires cancéreuses malignes (gastrique, mammaires et du colon) et une lignée cellulaire non maligne.

Les résultats ont révélé que les lignées des cellules mammaires et gastrique testées sont sensibles à l'extrait d'ail et que ces effets sont spécifiques aux tumeurs et dose dépendants (**Ghazanfari et al., 2011**).

### II.2.3.5. La toxicité

Les effets de l'ail pourraient potentiellement s'ajouter à ceux d'autres plantes (**Berthet, 2014**). Sa consommation entraîne une odeur forte de l'haleine et de la peau, reconnaissable et persistante (**Amagase et al., 2001 ; Anton et Wichtl, 2003 ; Jung, 2005**).

L'ail cru et la poudre diminuent le taux des protéines et du calcium. Plusieurs études et rapport de cas ont mis en évidence que l'utilisation de l'ail peut provoquer des brûlures, Douleurs abdominales, ballonnement, flatulence, satiété, anorexie, maux de tête, vertiges, transpiration profuse (**Borrelli et al., 2007**).

On peut retrouver des manifestations allergiques : dermatites de contact, crise d'asthme sévère suite à l'inhalation de poudre d'ail (**Anton et Wichtl, 2003 ; Jung, 2005**).

L'usage prolongé local d'ail ou d'extrait est susceptible de provoquer une nécrose de la peau (**Shouk et al., 2014**). Il n'est pas connu jusqu'à maintenant que l'ail possède des constituants 90 toxiques dans l'ail frais ou dans ces préparations. Cependant l'ail est considéré avec une faible toxicité (**Deboise, 2001**).

L'ail et ses dérivés ont été rapportés pour causer: des troubles digestifs, notamment quand l'estomac est vide ou en cas de forte consommation tels que la diarrhée, vomissements. des brûlures d'estomac, des nausées ou des flatulences (**OMS, 1999 ; Corzo-Martínez et al., 2007 ; Bruneton, 2002**).

### II.2.4. *Curcuma longa* L ( Curcuma ; الكركم )

#### II.2.4.1. Description botanique

*Curcuma longa* est une plante tropicale qui appartient à la famille des zingibéracées, elle comporte un rhizome qui est une source de produits naturels appelé curcuminoïdes qui sont souvent utilisés en médecine traditionnelle (**Pikulthong et al., 2016**).

Elle pousse sur les alluvions, les sols bien drainés et en plein soleil. Elle mesure jusqu'à 1 mètre de haut. Elle possède de grandes feuilles lancéolées, vert uniforme, faisant jusqu'à 50 cm de long et 7 à 25 cm de large, et porte des fleurs jaunes pâles à blanc de 5 cm de long environ en forme d'entonnoir.

La couleur jaune du curcuma provient d'un mélange de pigments phénoliques, les curcuminoïdes, dont la curcumine fait partie. La teneur en curcuminoïdes dans la poudre de curcuma est d'environ 5% (**Maheshwari et al., 2006**). Ce mélange de composés phénoliques se compose de 70 à 75% de curcumine, de 15 à 20% de diméthoxycurcumine et de 3 à 5% de bisdiméthoxycurcumine (**Maheshwari et al., 2006**).

De ces trois curcuminoïdes, c'est la curcumine qui présente les propriétés pharmacologiques les plus intéressantes.



**Figure 7.** *Curcuma longa*. L (Goel et al., 2008).

#### II.2.4.2. Classification

**Tableau 5.** Classification botanique du *Curcuma longa*. L (Boufeker et Aggoun, 2018).

| Règne              | Plantae              |
|--------------------|----------------------|
| Sous embranchement | Magnoliophyta        |
| Classe             | Liliopsida           |
| Ordre              | Zingiberales         |
| Famille            | Zingiberaceae        |
| Genre              | Curcuma              |
| Espèces            | <i>Curcuma longa</i> |

#### II.2.4.3. Composition chimique

Parmi les substances actives clés du curcuma il existe et les plus connue les curcuminoïdes et la curcumine. Composant majeur du rhizome de curcuma (Belazizia et al., 2019).

La partie non volatile du Curcuma est riche en vitamine et minéraux comme le fer et manganèse, c'est donc une épice alcalinisante qui efficace pour l'acidose tissulaire qui est souvent responsable des états inflammatoires (Shahide, 2016). La partie non volatile du Curcuma est composé aussi des protéines, lipides, sucres et composés phénoliques (curcumines)

Les rhizomes produisent 2 à 7% d'huile essentielle. Ses constituants principaux sont un Sesquiterpène, zingiberène (25%) et ses dérivés cétoniques : la turmérone (35%) et l'arturmérone (dehydroturmérone) (12%). L'huile essentielle de curcuma secompose également en petites quantités de monoterpènes Oxygènes, associés à de petites quantités de sesquiterpènes hydrocarbonés et de monoterpènes hydrocarbonés (Jansen et al., 2005; Christelle, 2010).

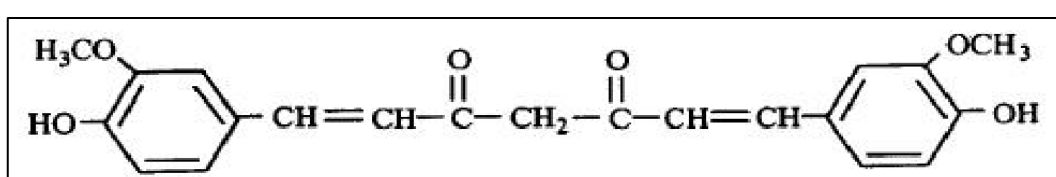


**Figure 8.** Structure chimique de la curcumine (Curcuma longa., 1999).

#### II.2.4.4. Activité anticancéreuse

Les plantes médicinales comme options thérapeutiques alternatives ont une longue histoire d'utilisation dans le traitement de différents types de cancers et il a été bien rapporté que les herbes sont une bonne source de composés chimiothérapeutiques potentiels. Lors de l'examen des données disponibles provenant de différents moteurs de recherche, il a été constaté que curcuma contenait de nombreux constituants phytochimiques importants curcumine est l'agent prometteur avec un potentiel anticancéreux significatif. Bien que, dans un certain nombre de recherches in vitro et in vivo (**Sultana et al., 2021**).

Les effets anti-cancéreuse de la curcumine sont la prolifération cellulaire, la réduction de la masse tumorale et l'induction de l'apoptose. La curcumine inhibe la prolifération cellulaire (**Bernard et al., 2005**). La curcumine avait un effet inhibiteur de la cancérogenèse dans plusieurs types de cancers, comme : côlon (action dose dépendante) prostate bouche, pancréas, leucémie, lymphome...et différents stades du processus (**Jurenka, 2009 ; Kawamori et al., 1999 ; Kunnumakkara et al., 2008 ; Oyama et al., 2009**). est consommée largement dans le monde, mais fortement dans l'indien, 1,5 g par personne et par jour (**Sharma et al., 2007**). Dans cette région où le maladie du cancer est faible grâce a la consommation de cette épice (**Jemal A et al., 2009**).

#### II.2.4.5. La toxicité

Les études montre que l'administration quotidiennement de dose élevée, n'ont révélée aucune preuve de toxicité (**Sambaiah et al., 1982**).

La diversité de ses propriété pharmacologique et devant son absence de toxicité, le curcuma et son principe actif bénéficient d'un avenir permette dans la thérapeutique (**Sambaiah et al., 1982**).

#### II.2.5. *Ephedra alata* (Ephédra ; العنبرة)

##### II.2.5.1. Origine et Répartition géographique

Le genre *Ephedra* est considéré parfois comme ayant été créé il y a plus de 200 millions d'années sur la base du pollen fossile « éphédroïde » (**Huang et Price, 2003**). L'*Ephedra* c'est le seul genre qui représente par la famille Ephedraceae, il inclut plus de 60 espèces (**Zhang et al., 2018**). Réparties dans la plupart des régions arides et dans les déserts dans le monde (**Ickert-Bond et Wojciechowski, 2004**).

Les espèces de ce genre peuvent pousser dans des conditions semi-arides et désertiques, ce qui rend les six continents appropriés pour la croissance de ce genre (**Qingbiao, 2006 ; Limberger et al., 2013**). Ce dernier se développe habituellement dans des sols sableux, des pentes sèches et des côtes secs de montagnes.

*E.alata* c'est une plante originaire des régions tempérées et latitudes subtropicales de:

- L'Afrique: Algérie; Egypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad, Mali
- L'Asie : Arabie Saoudite, Irak, Iran, Palestine, Liban, Jordanie, Syrie et pousse surtout dans le nord et l'ouest de la Chine, le nord de l'Inde.

- l'Amérique, Aux États-Unis, l'éphédra pousse au long des montagnes Rocheuses (**Al-Snafi, 2017 ; Bell et Bachman, 2011 ; Zhang et al., 2018**).

#### II.2.5.2. Description botanique

C'est un arbuste de 1 à 3 mètres de haut, à rameaux articulés et très ramifiés d'une couleur vert-jaunâtre, portant au niveau des nœuds de petites feuilles opposées, alternant d'un nœud à l'autre. Les fleurs sont en petits cônes blanchâtres, dioïques (fleurs mâles et femelles sur des pieds différents) et les fruits entourés de bractées largement membraneuses. Elle présente un système de racines latérales extrêmement puissant. Elle est réputée pour sa tolérance élevée à la carence en eau dans les régions sahariennes (**Ozenda, 1991 ; Derbel et al., 2010 ; Jaradat et al., 2015**).

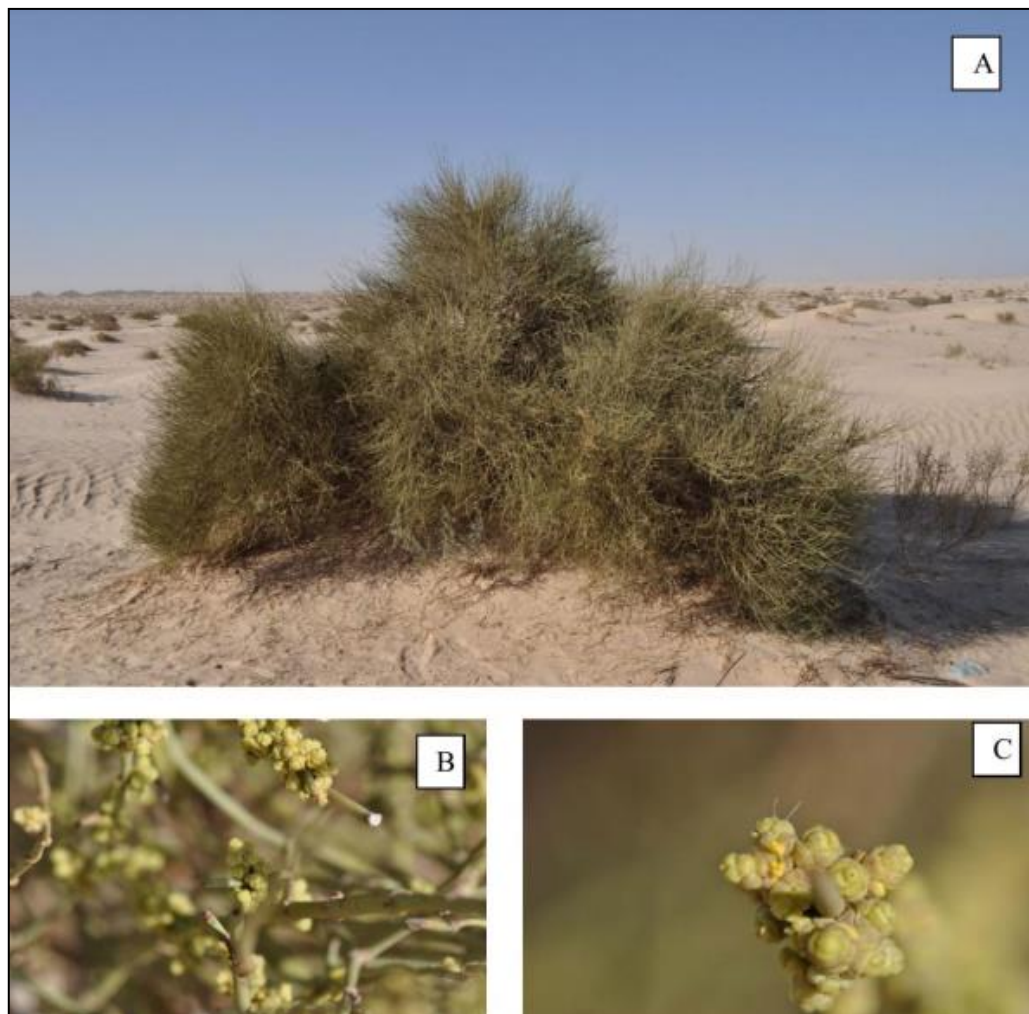


**Figure 9.** Port général d'*Ephedra alata* (A); rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement (C) (**Palici, 2016**).

### II.2.5.3. Classification

Selon **Bell et Bachman, 2011**, La classification d'*Ephédra alata* est la suivante (**tableau 6**).

**Tableau 6.** Classification d'*Ephédra alata*

| Règne              | Plantae                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------|
| Embranchement      | Spermaphytes                                        |
| Sous embranchement | Gymnospermes                                        |
| Classe             | Gnetopsida                                          |
| Ordre              | Ephedrales                                          |
| Famille            | Ephedraceae                                         |
| Genre              | Ephédra                                             |
| Espèce             | <i>Ephédra alata</i>                                |
| Sous espèce        | <i>Ephedra alata alenda</i> ( <b>Ozenda, 1991</b> ) |

#### Nom vernaculaire d'*Ephedra alata alenda*

Alenda est le nom populaire en Algérie, en français Ephédre, Ephedra en anglais, et en allemand est appelée Wallisermeerträubchen.

### II.2.5.4. Composition chimique

Selon **Kebili (2016)**, les espèces de l'*Ephedra* sont des sources naturelles de nombreux phyto-constituants incluant des alcaloïdes, des tanins (principalement les proanthocyanidines), des saponines des acides phénoliques, des flavonoïdes (la vicénine II, la lucénine III, le kaempferol 3-rhamnoside, la quercétine 3-rhamnoside et l'herbacétine 7-O-glucoside sont les flavonoïdes qui ont été isolés de l'*Ephedra alata*) et des huiles essentielles. Leurs propriétés biologiques sont attribuables en grande partie aux alcaloïdes de type éphédrine, protoalcaloïdes dérivés de la phénylalanine. Notons que la (-) éphédrine et l'(+)-pseudoéphédrine sont généralement les plus abondantes, ils représentent environ 80% de la teneur en alcaloïdes dans la plante séchée (**Phinney et al., 2005 ; Soni et al., 2004 ; Caveney et al., 2001 ; Hegazi et El-Lamey, 2011 ; Benmerzoug et al., 2020**).

### II.2.5.5. Activités anticancéreuse

Des études antérieures ont rapporté qu'*Ephedra alata* pourrait avoir des applications dans le traitement du cancer et supprimé les métastases cancéreuses en inhibant la motilité des cellules cancéreuses, induisant l'apoptose, inhibant la prolifération, induisant l'arrêt du cycle cellulaire et supprimant la tumeur angiogénèse et empêché la motilité des cellules cancéreuses induite par le facteur de croissance hépatocytaire en inhibant la phosphorylation du c-Met récepteur (**Jaradat et al., 2015 ; Bourgou et al., 2020 ; Daoudi et Guerine, 2020 ; Tiss et al., 2020 ; Feng et al., 2020 ; Hyuga et al., 2016 ; Benmerzoug et al., 2020**).

Selon **Bourgou et al. (2020)**, *E.Alata* avait composé des polyphénols bioactifs abondants. En particulier, l'extrait à l'éthanol avait un pouvoir antioxydant intéressant tandis que l'extrait à l'acétate d'éthyle possédait des activités anti-inflammatoires et anticancéreuses. Le changement des caractéristiques cellulaires observé dans la lignée cellulaire exposée à l'acétate d'éthyle variait en fonction de la concentration d'extraits.

Les particularités observées sont similaires à celles du processus apoptotique. Il y avait un rétrécissement cellulaire visible, une diminution du nombre de cellules, une condensation chromosomique et cytoplasmique et la formation de bulles cytoplasmiques et de pointes d'échinoïdes.

L'extrait d'acétate d'éthyle d'*E.Alata* a montré un effet toxique immédiat en perturbant l'intégrité de la membrane cellulaire, des dommages cellulaires étendus et la formation de corps apoptotiques. Ces observations ont confirmé que l'extrait d'acétate d'éthyle d'*E.Alata* était capable de contrôler très efficacement la prolifération dans la lignée cellulaire MCF-7.

#### II.2.5.6. La toxicité

La toxicité dépend de la nature de la substance, de la dose, de la durée d'exposition et de différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal) (**Tron et al., 2002**). À fortes doses, l'éphédrine provoque de la nervosité, des maux de tête, de l'insomnie, des vertiges, des palpitations, des rougeurs de peau, des picotements et des vomissements.

Selon le manuel des médicaments en vente libre qui a noté : "Les principaux effets indésirables de l'éphédrine sont la stimulation du système nerveux central, les nausées, les tremblements, la tachycardie (battement de cœur rapide) et la rétention urinaire". Un groupe consultatif de la FDA sur les médicaments antitussifs, contre la toux, le rhume, l'allergie, recommandait d'éviter l'éphédrine aux personnes souffrant de cardiopathie, d'hypertension, de maladie de la thyroïde, de diabète ou de miction difficile en raison d'une hypertrophie de la prostate (**Blumenthal et King, 1995 ; Zhang et al., 2018**).

Ainsi, Des effets indésirables sont notés avec des symptômes psychiques (anxiété, vertiges, euphorie), avec une hyperactivité autonome (tremblements, troubles du sommeil, transpiration accrue), avec des symptômes de tractus gastro-intestinal supérieur (nausée, vomissements, brûlures d'estomac) et avec des palpitations (**Shekelle et al., 2003**). Ces effets peuvent être les raisons pour lesquelles l'utilisation de l'Ephédra est recommandée uniquement pour les situations aiguës en médecine traditionnelle chinoise et contre-indiquée pour une utilisation à long terme (**Chen et al., 2010**).

## II.2.6. *Zingiber officinale* (Le gingembre ; الزنجبيل)

### II.2.6.1. Origine et Répartition géographique

Les principaux pays producteurs sont en premier l'Inde, en second la Chine surtout dans le Guangdong à proximité de Canton. L'Indonésie, le Japon, la Mauritanie, le Nigéria, l'Australie, la Jamaïque en produisent également. On peut également le cultiver sur l'Himalaya à une altitude de 1600 m, au cap Comorin, au Sri Lanka, au Vietnam, au Cambodge, au Laos, en Thaïlande, en Malaisie, aux Philippines, au Népal, en Corée du Sud, au Bhoutan, en Sierra Leone, au Cameroun, au Congo, au Ghana, en Ethiopie, en Côte-d'Ivoire, au Bénin, en Guinée, au Sénégal, au Ghana, au Burkina Faso, à la Réunion, à Madagascar, à Saint-Barthélemy, en Polynésie Française, à l'est du Brésil, au Mexique, au Costa Rica, au Guatemala, aux Etats-Unis, en Colombie, au Venezuela, en Guyane, en République Dominicaine, à Mayotte, en Martinique, à Cuba, en Nouvelle-Calédonie, dans les îles Fidji, dans les îles Solomon, à l'île Maurice, dans l'archipel de Tonga (Devendeville, 2009 ; Swiss, 2016; Gingembre Eurobroker, 2016 ; Sierra, 2016).

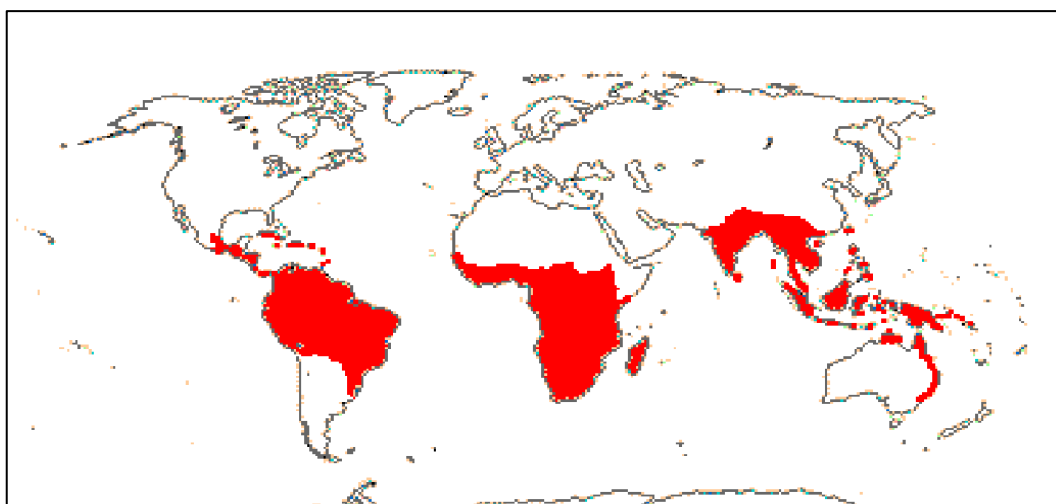


Figure 10. Répartition mondiale du gingembre (Stevens, 2016).

### II.2.6.2. Description botanique

Le gingembre est une plante vivace tropicale herbacée d'environ 0,90 m de haut issue d'un rhizome horizontal et ramifiés, peau beige pâle, il devient de plus en plus fibreux avec l'âge (Faivre et al., 2006). et son odeur est très aromatique avec une saveur chaude et piquante (Gigon, 2012). Les feuilles persistantes sont lancéolées, bisériées, longues et odorantes et d'une tige de 1.50 mètre et peut atteindre 3 mètre de hauteur (Braga et al., 2006 ; Gigon, 2012) les hautes tiges qui sont stériles, servent à l'assimilation et portent des feuilles alternes (Braga et al., 2006). Les fleurs de cette plante sont parfumées, blanches et jaunes, avec des traînées rouges sur les lèvres. La floraison a lieu entre les mois d'août et novembre. Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires (Faivre et al., 2006).



**Figure 11.** Plante du gingembre (Jardinier, 2021).

### II.2.6.3. Classification

Selon (Jolad et al., 2005).

**Tableau 7.** Classification botanique du gingembre (*Zingiber officinale*).

| Règne        | Plantae                    |
|--------------|----------------------------|
| Sous- Règne  | Trachéophytes              |
| Classe       | Liliopside                 |
| Sous- Classe | Zingiberidae               |
| Ordre        | Zingiberales               |
| Famille      | Zingiberaceae              |
| Genre        | Zingiber                   |
| Espèce       | <i>Zingiber officinale</i> |

### II.2.6.4. Compositions chimiques

La majorité des composants chimiques sont situés principalement dans le rhizome, ce dernier contient essentiellement :

L'amidon (60%), des protéines et des lipides (10%) et 10 à 40 ml /kg d'huile essentielle (volatile) qui est constitué de : Mono et sesquiterpènes dont les sesquiterpènes représentant le principale composant (30 à 70 % de l'huile essentielle) (Bruneton, 2009 ; Zadeh et al., 2014).

Ces huiles sont variables selon l'origine géographique, les conditions agronomiques, et si les rhizomes sont frais ou sec (Mishra et al., 2012).

Le gingembre contient également quelques flavonoïdes comme la quercétine, la rutine, fisétine, morine, acide gallique, acide ferulique, acide vanillique (Ghasemzadeh et al., 2010).

L'oléorésine contient des composés phénoliques responsables du goût piquant : shogaol, gingérol, paradol, zingérone (**Gigon, 2012**) et des composés responsables de la saveur très marquée de la drogue sèche (gingérol) (**Bruneton, 2009**).

#### **II.2.6.5. Activité anticancéreuse**

La consommation de gingembre aide à lutter contre certains cancers comme le cancer de la prostate (**Aggarwal et al., 2006 ; Karna et al., 2012**). Aussi bien il améliore l'efficacité d'un traitement du cancer cervical (**Sharma et al., 2009**).

##### **Cancer de la prostate**

Ont été également réalisées des études sur des cellules cancéreuses de prostate et les résultats montrent que l'extrait entier de gingembre exerce des effets inhibiteurs significatifs sur la croissance et sur l'induction de la mort des cellules cancéreuses de la prostate (**Karna et al., 2012**).

##### **Cancer colorectal**

Le nombre de tumeurs ainsi que l'incidence du cancer ont été significativement diminués lors du traitement avec le gingembre. De plus, la supplémentation en gingembre à l'étape d'initiation et également aux stades post-initiation de la carcinogenèse a significativement amélioré la quantité d'enzymes anti-oxydantes ainsi que la quantité des anti-oxydants non enzymatiques. La supplémentation en gingembre supprime la carcinogenèse du côlon après administration du DMH pro-carcinogène (**Manju et Nalini, 2005**).

##### **Cancer de l'ovaire**

Les propriétés anticancéreuses du gingembre sont attribuées à la présence de certains vanilloïdes, de gingérol et de paradol, ainsi que de certains autres constituants tels que shogaols, zingérone, etc. Le shogaol a été jugé le plus efficace dans ce mécanisme (**Jeong et al., 2009**).

#### **II.2.6.6. la toxicité**

A haute dose, le gingembre peut irriter la peau et déclencher des allergies, en effet, il augmente la photosensibilité de la peau.

L'application de l'huile de gingembre est déconseillée aux femmes enceintes, car elle peut déclencher des contractions comme elle peut causer des effets tératogènes. Son application sur le cou et le visage est déconseillée.

Les effets secondaires : Sidération de l'estomac par surdosage; crampes intestinales ou blocage de l'activité de l'estomac.

La dose thérapeutique d'ingestion de la racine de gingembre est au max 0,5 à 1,5 gr/jour (**Mahmood Khan et al., 2015**).

### II.2.7. *Linum usitatissimum* L (lin ; زريعة الكتان)

#### II.2.7.1. Origine et Répartition géographique

Plante pérenne à vie courte que l'on trouve en Europe occidentale et méridionale ainsi qu'en Asie occidentale. *Linum usitatissimum* est de nos jours largement cultivé dans de nombreuses régions du monde, y compris dans les tropiques. Le lin textile est cultivé dans les climats tempérés, frais et humides, tandis que le lin oléagineux est cultivé sous des climats plus chauds (Prota, 2012).

#### II.2.7.2. Description botanique

Nom populaire : Lin ou flax ou linseed

Nom latin : *Linum usitatissimum* L.

Nom arabe : Zerriat al kettane (زريعة الكتان)

Le genre *Linum* de la famille des *Linaceae* comprend environ 230 espèces, pouvant être divisées en six sections basées sur des caractères morphologiques: *Linum*, *Dasylinum*, *Linastrum*, *Cathartolinum*, *Syllinum* et *Cliococca*. Parmi les espèces de *Linum*, le lin (*L. Usitatissimum*, le plus utile en latin) est le plus commun, cultivé à la fois pour ses fibres et ses graines (Bruneton, 1999). Le lin est une plante annuelle cultivée partout en Europe et généralement connue de tout le monde

Elle présente une tige haute de 50 centimètres à un mètre, feuilles lancéolées ayant trois veines, jusqu'à 4 cm de long et 4 mm de large, Fleurs bleu vif ont jusqu'à 3 cm de diamètre (Pradhan et al., 2010). Des graines petites, brunes, luisantes, oblongues et aplaties sur les deux faces (Carter, 1996 ; SFA, 2005).



Figure 12. Fleur bleue de *Linum usitatissimum* L (Helijroy et al., 2007).

### II.2.7.3. Classification

**Tableau 8.** Classification botanique de *Linum usitatissimum* L.

| Règne        | Plantae                                         |
|--------------|-------------------------------------------------|
| Sous règne   | Tracheobionta                                   |
| Division     | Magnoliophyta                                   |
| Classe       | Magnoliopsida                                   |
| Sous -classe | Asteridae                                       |
| Ordre        | Linales                                         |
| Famille      | Linaceae                                        |
| Genre        | Linum                                           |
| Espèce       | <i>Linum usitatissimum</i> L (Bloedonnet, 2004) |

### II.2.7.4. Compositions chimiques

La composition du lin varie selon la variété et les facteurs environnementaux (Daun et al., 2003).

#### L'huile de lin

Est unique parce qu'elle est composée de 73% d'acides gras polyinsaturés (AGPI), de 18% d'acides gras mono-insaturés (AGMI) et de 9% d'acides gras saturés (AGS), ce qui en fait un aliment pauvre en graisses saturées (Shim et al., 2015 ; Heli Jroy et al., 2007).

La graine est riche en lipides contient environ 40% lipides, 30% de fibres alimentaires et 20% de protéines (Daun et al., 2003 ; Coskuner et Karababa, 2007 ; Oomah, 2003).

#### Les polysaccharides

La graine de lin forme des mucilages, constitués d'une fraction neutre et d'une fraction acide. La fraction ramifiée se compose de L-rhamnose et d'acide D-galacturonique. La fraction neutre se compose d'un arabinoxylane ramifié, composé de D-xylose, de L-arabinose, de D-glucose et de D-galactose (Bruneton, 2016).

#### Les lignanes

Les lignanes retrouvés dans la graine de lin sont, le matarésinol, le sécoisolaricirésinol, le pinorésinol et le laricirésinol (Thompson et al., 2006). Ce sont des composés phénoliques du monde végétal. Ils ont un rôle de défense dans la plante : de nombreuses études ont en effet, anti-fongiques et anti-virales, anti-bactériennes (Imran et al., 2015).

### II.2.7.5. Activité anticancéreuse

L'huile de graine de lin a un grand potentiel contre les cancers colorectaux (Bouakaz, 2006). Sont largement utilisées en médecine (Karabín et al., 2015). Les huiles oméga-3 ont une action

anticancéreuse (**Bruneton, 2009**). L'huile de lin a un effet inhibiteur sur les tumeurs, effet lié à la présence des lignanes et de l'acide alpha-linolénique (**Thompson et al., 1996**).

#### II.2.7.6. La toxicité

Enfin, il est nécessaire de ne pas utiliser les graines de lin immatures car elles peuvent être toxiques (**Iserin, 2001**). La graine de lin contient également des facteurs antinutritionnels destinés à les défendre des oiseaux. ces facteurs appartiennent à la famille des cyanogènes (**Hermier et al., 2004**).

### II.2.8. *Pétroselinum crispum* (Le persil ; المعدنوس)

#### II.2.8.1. Origine et Répartition géographique

La vaste famille des Apiacées rassemble 446 genres et environ 3500 espèces cosmopolites mais elle est particulièrement représentée dans les régions tempérées de l'hémisphère nord et des montagnes tropicales (**Bousetla et al., 2005**).



**Figure 13.** Répartition géographique du *Pétroselinum crispum* (**Bousetla et al., 2005**).

#### II.2.8.2. Description botanique

Le persil est une plante ombellifère bisannuelle de 25 à 80 cm de haut, à racines coniques assez fortes ramifiées et blanchâtres, avec une tige cylindrique striée rameuse au sommet.

L'inflorescence du persil est typique des Apiacées, ce sont de petites fleurs blanches jaunâtres, visibles en septembre et les fruits sont petits et globuleux (**Bruneton, 2009 ; Dahmani, 2019**).

Les feuilles de couleur vert soutenu sont divisées en segments amples ou enroulés, selon la variété (persil arabe, persil chinois) (**Bruneton, 2009**).

Le persil a une odeur caractéristique et très aromatique au froissement. La racine est jaunâtre, d'odeur forte et aromatique (**Stitou, 2017**).



**Figure 14.** Structure de plante du persil (Bakhouché et Derbal, 2017).

#### II.2.8.3. Classification

**Tableau 9.** Classification botanique du *Petroselinum crispum*.

| Règne       | Plantae                                     |
|-------------|---------------------------------------------|
| Sous-règne. | Tracheobionta                               |
| Division    | Magnoliophyta                               |
| Classe      | Magnoliopsida                               |
| Sous-classe | Rosidae                                     |
| Ordre       | Apiales                                     |
| Famille     | Apiaceae                                    |
| Genre       | Petroselinum                                |
| Espèce      | <i>Petroselinum crispum</i> (Stitou, 2017). |

#### II.2.8.4. Compositions chimiques

Le persil est riche en huiles essentielles, contenant majoritairement de l'apiol (également appelé camphre de persil, présent dans les graines), accompagné de myristicine et un glucoside flavonique, l'apiine ou apioside ainsi que des phtalides, des coumarines, du Fer, aussi de la vitamine K (Maggi et al., 2009).

Les feuilles de persil sont très riches en vitamines A et C, elles renferment une grande quantité de lutéine et de bêta-carotène, ainsi que de puissants antioxydants. Le persil est le troisième aliment le plus riche en caroténoïdes, après le cresson et la carotte (Maggi et al., 2009).

Fruits : la teneur en huile essentielle du fruit varie de 20 à 60 ml/kg donc il contient : l'apiol (60-80%), myristicine (55-75%) ou 1-allyl- 2,3,4,5-tétraméthoxybenzène (50-60%) ces dernières composant majoritaire varie selon le chimiotype (**Gouri, 2017**).

Racines : les racines renferment des phtalides, du falcarinol et 3-7 ml/kg d'une huile essentielle à apiol, myristicine, et  $\beta$ -phellandrène (**Gouri, 2017**).

#### II.2.8.5. Activité anticancéreuse

Le persil contient comme un élément essentiel dans leurs constituants l'apigénine l'un des propriétés indispensables qui est l'activité anticancéreuse l'apigénine fragilise la structure des vaisseaux sanguins nécessaire à la croissance des tumeurs et donc pourrait contribuer activement à la prévention du cancer ; pour les femmes qui consommaient les grandes quantités d'apigénine avaient 21% moins de risque d'être touchées par un cancer des ovaires (**Attia et Bouzid, 2020**).

#### II.2.8.6. La toxicité

Une dose élevée de cette drogue peut provoquer des effets secondaires. Ainsi les h e de persil à dose élevée provoquent des effets au niveau des reins et de l'intestin (**Ouis, 2015**).

#### II.2.9. *Rosmarinus officinalis* (Le romarin ; اكليل الجبل)

##### II.2.9.1. Description botanique

Arbrisseau aromatique touffu, rameux, d'environ 1m de hauteur, à tiges ligneuses (**Jamal Bellakhdar, 2006**).

Les feuilles pouvant atteindre 3cm de long et 4mm de large.

Cette espèce très polymorphe, malgré cette différenciation morphologique, nombreux botanistes préfèrent s'appuyer sur la composition chimique de l'huile essentielle : lister quatre chémotypes.

- Romarin à cinéole,
- Romarin à verbénone,
- Romarin à camphre,
- Bornéol et parfois, romarin à myrcène (**Zoubeidi, 2004**).

La connaissance de l'origine botanique de la plante des huiles essentielles est nécessaire aussi pour les applications futures, L'identité de la matière initiale (plante ou partie de plante) est indispensable pour la traçabilité et pour éviter les éventuelles fraudes aussi faire les tests de confirmation (**Kaloustian et al., 2013**).

Le Romarin est une plante commune à l'état sauvage, est l'une des plantes les plus populaires en Algérie. C'est un arbrisseau toujours vert, de 50 cm à 2 m, très aromatique et très rameux. La tige ligneuse est couverte d'une écorce grisâtre et se divise en de nombreux rameaux opposés. Les feuilles sont sessiles (**Coste, 1937**). linéaires, opposées, persistantes et coriaces, enroulées

sur les bords. Les feuilles de *Rosmarinus officinalis* sont de couleur verte sombre luisante à la face supérieure et blanchâtre en dessous (**Rameau et Dumé, 2008 ; Zermane, 2010**).



**Figure 15.** *Rosmarinu sofficialis* (**Rhayour, 2002**).

#### II.2.9.2. Classification

Regroupent un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupes hydroxyle, en plus d'autres constituants selon **Quezel et Santa (1963)**.

**Tableau 10.** Classification botanique du *Rosmarinus officinalis*.

| Règne              | Plantae                       |
|--------------------|-------------------------------|
| Embranchement      | Spermaphytes                  |
| Sous embranchement | Angiospermes                  |
| Classe             | Dicotylédones                 |
| Ordre              | Lamiales (labiales)           |
| Sous ordre         | Lamiale                       |
| Familles           | Lamiaceae                     |
| Genre              | Rosmarinus                    |
| Espèce             | <i>Rosmarinus officinalis</i> |

#### II.2.9.3. Compositions chimiques

##### Huiles Essentielles

La composition de l'huile essentielle peut varier selon la phase de développement et l'origine des feuilles .la composition chimique d'huile essentielle de romarin dont les constituant principaux sont : camphre (15- 25%),  $\alpha$ -pinène (19,6%), Bornéol et estérifié (10,0%); 1,8 Cinéol (15-50%), limonène (3,6%) (**Albert et al., 1996 ; Deans et al., 1998 ; Bellakhdar, 1997**).

### Composition en polyphénols

Acide carnosolique : 0,35 % rosmadial, carnosol (picrosalvine), l'épirosmanol et le rosmanol sont en fait des artéfacts d'oxydation lors de l'extraction de la drogue (**J-L Petit Jeanen, 1991**). l'aciderosmarinique, l'acide caféique, l'acide néo-chlorogénique, l'acide vanillique (**Culvier et al., 1996**).

### La présence des flavonoïdes

Quercétine et le kaempférol (**Gonzalez-Trujano et al., 2007 ; Lallement Guillbert et Benzager-Beauquesne, 1970 ; Briescon et al., 1973**) ont identifiés et isolés plus de dix flavonoïdes dans le romarin, la plus part d'entre eux sont les flavones parmi eux : l'apégénine, le genkwanine le 6-méthoxygenkwanine, lutéoline, diosmétine. la présence des flavonoïdes, des tannins et des saponines, et l'absence des alcaloïdes (**Corzo-Martínez et al., 2007 ; Arslan et al., 2007**).

#### II.2.9.4. Activité anticancéreuse

En ce qui concerne les propriétés anticancéreuses du Romarin, malgré un nombre croissant de travaux expérimentaux, l'information sur les effets chimio-protecteurs ou antiprolifératifs des cellules cancéreuses est très pauvre, en particulier sur le mécanisme d'action (**Delamare, 1990 ; Oliveira et al., 2008**).

D'autres études montrent que les composants du romarin inhibent les phases d'initiation et de promotion de cancérogénèse (**Offord et al., 1995**). Inhibition de la genèse des tumeurs mammaires (**Singletary, 1991**). et la prolifération des tumeurs cutanées (**Huang et al., 1994**).

#### II.2.9.5. La toxicité

À la dose recommandée, les effets indésirables du romarin sont rares (nausées). En cas de surdosage important, le romarin peut provoquer des crises de convulsions, des vomissements, des spasmes, des saignements de l'utérus, voire un coma mortel. Certaines personnes travaillant avec du romarin ont développé un eczéma de contact allergique en réaction au carnosol contenu dans la plante et l'huile essentielle (**Aouadhi, 2010**).

### II.2.10. *Saussurea costus* (Costus indien ; القسط الهندي)

#### II.2.10.1. Origine et Répartition géographique

La famille des astéracées comprend environ 1000 genres et 30 000 espèces, répartis plus ou moins dans le monde, dont environ 177 genres et 1052 espèces se trouvent en Inde (**Rao et al., 1988**).

Un de ces genres avec des avantages médicaux est *Saussurea*, composé de 400 espèces. Au total, 62 espèces ont été signalées dans l'Himalaya indien, la plupart d'entre elles ayant une importance médicinale dans le monde entier (**Hajra PK et al., 1995**).

Certaines espèces de *Saussurea* sont connues pour leur valeur économique mais exploitées à grande échelle et sont en voie d'extinction, *S. Bracteata*, *H. Auriculata*, *S. Costus*, *S. Obvallata* et *S. Laniceps* (Butola et Samant, 2010).

*Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. Synonyme: *Saussurea lappa* C.B. Clarke, Est l'une de ces plantes indigènes que l'on trouve naturellement dans la région de l'Himalaya à une gamme altitudinale de 2000 à 3500 m au-dessus du niveau moyen de la mer (Gwari et al., 2013).

#### II.2.10.2. Description botanique

*S.costus* synonyme de *S.lappa* reconnu comme costus, une plante mince et pérenne qui se développe jusqu'à 1 à 2 m de hauteur; la plante est dressée, robuste et comprend des fibres tandis que les racines mesurent environ 60 cm de long avec un parfum distinctif, les fleurs sont à hall, membraneuses, collées, irrégulièrement bosselées; les feuilles supérieures sont minuscules tandis que la base est grande et lobée avec une tige ailée allongée (Zahara et al., 2014). Les fleurs sont sans tige, violet foncé à noir tandis que les fruits sont en coupe, courbés, comprimés et poilus; disposés en ordre dans les têtes axillaires et terminales (Pandey et al., 2007 ; Rathore et al., 2020).



Figure 16. *Saussurea costus* et des racines sèches (Zhao, 2014).

### II.2.10.3. Classification

Selon **Zahara et al. (2014)**, La position systématique de *Saussurea costus*

**Tableau 11.** Classification botanique de *Saussurea costus*.

| Règne       | Plantae                 |
|-------------|-------------------------|
| Sous règne  | Tracheobionta           |
| Division    | Magnoliophyta           |
| Classe      | Magnoliopsida           |
| Sous Classe | Asteridae               |
| Ordre       | Asterales               |
| Famille     | Asteraceae              |
| Genre       | <i>Saussurea</i>        |
| Espèce      | <i>Saussurea costus</i> |

### II.2.10.4. Compositions chimiques

Seule la composition chimique de la racine a été bien étudiée.

L'étude phytochimique de la racine de costus a révélé la présence de les sesquiterpènes, monoterpènes, sesquiterpénoïdes, les lactones sesquiterpéniques, lignanes, flavonoïdes, glycosides, stéroïdes, triterpènes, les composés phénoliques, etc. Les racines de costus sont riches notamment à cause de sesquiterpène lactone qui est un sesquiterpénoïde. L'huile essentielle de racines possède un pourcentage plus élevé de sesquiterpénoïdes (79,80%) par rapport aux monoterpénoïdes (13,25%) et dehydrocostus lactone et costunolide étaient les principaux composés de l'huile essentielle (**Liu et al., 2012 ; Rathore et al., 2020**).

### II.2.10.5. Activités anticancéreuse

Le principal composé d'huile essentielle, à savoir le dehydrocostus lactone, a montré diverses propriétés anticancéreuses, à savoir l'apoptose, la diminution de la résistance multidrogue, la saisie du cycle cellulaire et la suppression de l'angiogenèse des cellules cancéreuses dans des modèles animaux (**Pandey et al., 2007 ; Lin et al., 2015 ; Shati et al., 2020 ; Rathore et al., 2020 ; Mir, 2020**). On a constaté que l'extrait de racine de Costus démontrait des effets anticancéreux sur différents types de cancers tels que le cancer du poumon (**Hung et al., 2010**), le cancer de la prostate (**Kim et al., 2008 ; Tian et al., 2017**), le cancer de la bouche (**Moon et al., 2013**) et le cancer gastrique (**Ko et al., 2004**). Les cellules hacat traitées avec les principaux composants chimiques de cette plante, à savoir le costunolide, la déshydrocostuslactone, l'acide costique, ont montré un facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et un interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) stimulés. Le caryophyllène et l'alantolactone ont été utilisés dans le traitement contre la lignée cellulaire humaine de kératinocytes hacat. La production de chimiokine et son expression

ont été étudiées par dosage immunoenzymatique (ELISA) et réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse (RT-PCR). La production de chimiokines (telles que la chimiokine régulée par le thymus et régulée par l'activation (TARC), la chimiokine dérivée de macrophages (MDC) et l'interleukine-8 (IL-8)) a été amplifiée en raison d'un stimulus important avec le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$ . Inversement, *Costus* et ses composants réduisaient considérablement la production de chimiokines dans les cellules traitées. *Costus* réduit l'amplification du transducteur et de l'activateur de signal dans la phosphorylation qui a été stimulée par TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$  et déterminée par immunoblotting (**Lim et al., 2015 ; Shati et al., 2020 ; Sunkara et al., 2010**). ont lancé des études de cytotoxicité de l'extrait de *Costus* (chloroformique) sur quelques lignées de cellules cancéreuses, à savoir le cancer du poumon, le cancer du sein et le cancer du côlon, ont en outre observé que l'extrait de *Costus* sur des lignées cellulaires (cancer du sein) montrait des résultats équivalents à un médicament standard connu, à savoir la doxorubicine mais d'autres lignées cellulaires cancéreuses observées sans effet significatif. **Rasul et al., (2012)** ont observé que le costunolide présentait une activité antitumorale due à l'inhibition de la prolifération, à l'induction de l'apoptose, aux métastases et à l'invasion, ce qui indiquait son potentiel à être converti en un médicament antitumoral efficace. **Moon et al., (2013)** ont observé une réduction significative de la viabilité des cellules KB avec la valeur IC<sub>50</sub> (300  $\mu$ g/ml) de l'extrait de *Costus* en raison de la restriction de la prolifération cellulaire dans les cellules cancéreuses humaines orales.

**Hubal Journal Pre-proof (2005)** a rapporté que les constituants chimiques centraux, à savoir le dehydrocostus lactone, le costunolide et la cynaropicrine, représentaient une forte activité anticancéreuse contre la leucémie, le cancer malin et le lymphome. **Umadevi et al. (2013)** ont détaillé que l'extrait H<sub>2</sub>O de *Costus* qui contient du costunolide réduisait le développement et la multiplication du cancer intestinal. **Ko et al. (2004)** ont également rapporté que les shikokiols extraits du *Costus* présentaient un potentiel anticancéreux en raison du développement limité et de la multiplication des cellules cancéreuses en saisissant la division des cellules cancéreuses dans le cycle cellulaire à la phase G<sub>2</sub> et amenaient l'apoptose contre une gamme de cancers à savoir, Côlon, ovaire, système nerveux central (SNC) et poumon. La bioactivité des feuilles de *Costus* a montré des effets anticancéreux potentiels en arrêtant les cellules dans le cycle cellulaire à la phase intermédiaire, c'est-à-dire G<sub>1</sub> (entre l'achèvement de la division cellulaire et le début de la réplication de l'ADN) et l'apoptose induite. L'extrait de *Costus* implique la voie mitochondriale pour arbitrer l'apoptose des cellules cancéreuses par une augmentation des protéines pro-apoptotiques et une diminution du niveau d'expression des protéines anti-apoptotiques (**Shati et al., 2020 ; Mir, 2020**). Les lactones sesquiterpéniques des racines de

costus ont été évaluées pour leur pouvoir anticancéreux sur la tumeur de la prostate humaine (Tian et al., 2017). L'extrait de racine éthanolique de costus a également été évalué pour son effet potentiel antiprolifératif sur le neuroblastome, les fibroblastes et les fibroblastes embryonnaires de souris. L'apoptose dans les cellules a été observée par soufflage de la membrane, contraction/ rétrécissement et développement de la vacuole dans les cellules cancéreuses du tissu nerveux (Rahman et al., 2015).

### II.2.11. *Stévia rebaudiana* (Stevia ; الستيفيا)

#### II.2.11.1. Origines et Répartition géographique

Il s'agit d'une plante vivace sauvage, herbacée puis arbustive après quelques années (Franck, 2002) provenant des zones d'altitude (Schlienger et Monnier, 2012). La *Stevia rebaudiana* Bertonii est originaire des hauts plateaux de l'Amambay, région de l'est du Paraguay (Editions Médicis, 2009). Mais on peut la retrouver également au sud du Brésil, au Mexique et au nord de l'Argentine. La Stévia vit en zone tropicale et tempérée chaude en climat semi-aride (Hurtel, 2013). Elle est sensible au gel et à la sécheresse. *Stevia phlebophylla* (Stijn et al., 2013).

#### II.2.11.2. Description botanique

*Stevia rebaudiana* Bertonii est une plante herbacée vivace, dont la taille peut atteindre 80 cm (Mishra et al., 2010). ayant un système racinaire peu profond et étendu, des tiges minces, et peu rigides, sont de section circulaire peu ramifiées à l'état naturel, (Mishra et al., 2010 ; Yadav et al., 2011 ; Ceunen et Geuns, 2013). Les feuilles sont petites, vertes, oblongues, et lancéolées (Yadav et al., 2011). Les feuilles placées par paire au niveau de chaque nœud en face l'une de l'autre D'une longueur de 3 à 5 cm, et d'une largeur comprise entre 1 et 2 cm et de forme ovoïde (Mishra et al., 2010). La plante peut atteindre une hauteur de 50 à 70 cm, voire 80 cm dans son milieu naturel, et 1,50 m en terre fertile (Wagner, 2012).



Figure 17. La plante du *Stévia rebaudiana* (Jentzscha et al., 2012).

### II.2.11.3. Classification

Selon **Moughamir et Greche et al. (2012)**.

**Tableau 12.** Classification botanique du *Stévia rebaudiana*.

| Règne              | Plantae                  |
|--------------------|--------------------------|
| Embranchement      | Spermatophytes.          |
| Sous embranchement | Angiosperme              |
| Classe             | Dicotylédone             |
| Sous classe        | Asteridae                |
| Ordre              | Asterales                |
| Famille            | Asteraceae               |
| Genre              | <i>Stevia</i>            |
| Espèce             | <i>Stevia rebaudiana</i> |

### II.2.11.4. Compositions chimiques

#### Composition en huiles essentielles

Neuf huiles essentielles sont retrouvées dans les feuilles de Stévia (**Med, 2006**).

- $\beta$ -caryophylléntrans  $\beta$ -tarnesène
- $\alpha$ -humulène
- caryophyllèneoxyde
- nérélidol
- linalol
- $\alpha$ -terpinène
- terpinène-4-ol
- $\delta$ -cadiène (3)
- nérélidol

#### Composition en flavonoïdes

Huit flavonoïdes ont été isolés à partir des feuilles de Stévia (**Cario F, 2002**).

Quercitrine, Glucosyl-3-O-quercétine, Arabinosyl-3-O-quercétine, Flavone métoxylé en 5, 7, 3', Flavone métoxylé en 3, 6, 4, Rhamnosyl-3-O-kaempférol, Glucosyl-4'-O-apigénine et Glucosyl-7-O-lutéoline

#### Les dérivés stéroliques:

Stigmastérol,  $\beta$ -sitostérol et Campesterol (**Cario, 2002**).

### II.2.11.5. Activité anticancéreuse

Il est potentiellement impliqué dans le développement d'inflammation et de lésions cancéreuses (**Haleng et al., 2007**). Les glycosides diterpéniques de type ent-kaurène de *Stevia*

*rebaudiana* ont prouvé qu'ils pouvaient inhiber une inflammation induite (**Yasukawa et al., 2002**). Des extraits par l'acétone et par l'acétate d'éthyle de feuilles de stevia auraient une activité cytotoxique envers des cellules cancéreuses (**Jayaraman et al., 2008**).

#### II.2.11.6. La toxicité

De plus il n'est ni carcinogène, ni mutagène. Enfin il est utilisé au Japon depuis des décennies sans qu'aucun dommage ne lui soit attribué. Cependant le stéviol a peut-être un effet toxique sur le rein (**Toskulkao et al., 1994**). D'autre part la littérature est très contrastée concernant les effets possibles du stéviol sur la reproduction. Pour autant certains auteurs précisent que les doses expérimentales sont à rapporter à la consommation moyenne d'édulcorants par l'homme pour évaluer l'intérêt de *Stevia rebaudiana* Bert (**Wasuntarawat et al., 1998 ; Xiliet al., 1992**).

#### II.2.12. *Thymus vulgaris* (Origan ; الزعتر)

##### II.2.12.1. Origine et Répartition géographique

Dans le monde : il existe près de 350 espèces de thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la méditerranée (**Dob et al., 2006**). Il pousse également sur les montagnes d'Ethiopie et d'Arabie du sud ouest en passant par la péninsule du Sinaï en Egypte. C'est une plante très répandue dans le nord-ouest de l'Afrique (Maroc, Tunisie, Algérie et Libye) On peut la trouver également en Sibérie et même en Himalaya (**Biskup et Stahl, 2002 ; Mebarki, 2010 ; Dob et al., 2006**).

En Algérie : L'Algérie est connue par sa richesse en plante médicinale en regard de sa superficie et sa diversité bioclimatique. Le thym comprend plusieurs espèces réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones arides (**Saidj, 2006 ; Mebarki, 2010**).

Le genre thymus inclut environ 300 espèces à travers le monde dont 11 sont localisées en Algérie (**Kabouche et al., 2005**).

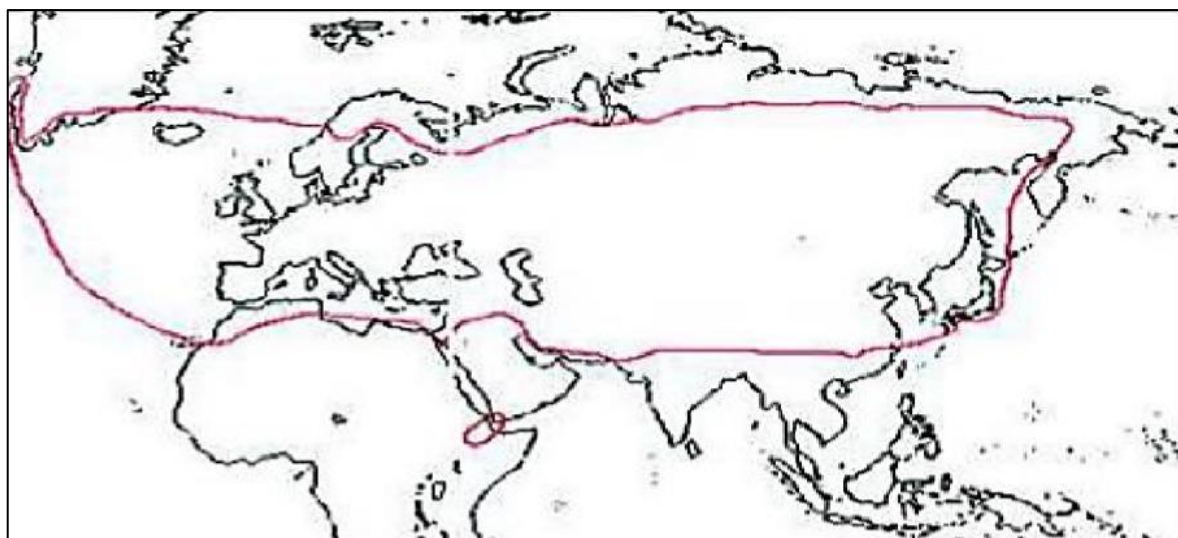


**Figure 18.** Répartition géographique des espèces de thym dans le monde (**Morales, 1997**).

### II.2.12.2. Description botanique

*Thymus vulgaris* est un sous-arbrisseau touffu, vivace et aromatique pouvant atteindre de 20 à 30 cm de hauteur (Benbouali, 2006 ; Prasanth et al., 2014). Ses tiges ligneuses à la base, herbacées supérieurement sont presque cylindriques (Cheurfa, 2015). Rameuses et tortueuses à la base et ses racines sont assez robustes, ses branches sont minces, denses, ramifiées, blanchâtres et courtement velues, portant des feuilles sont très petites, ovales, à bord roulé en dessous, à nervures latérales distinctes, aux pétioles extrêmement courts et blanchâtres à leur face inférieure (Cheurfa, 2015). Persistantes de couleur vert grisâtre, subsessiles, opposées, oblongues-lancéolées à linéaires et mesurant de 3 à 12 mm de long et de 0.5 à 3 mm de large (Prasanth et al., 2014). Ses fleurs presque roses ou blanches, font de 4 à 6 mm de longueur, et sont pédicellées et réunies ordinairement au nombre de trois à l'aisselle des feuilles supérieures (Cheurfa, 2015). La corolle tubulaire possède 5 lobes inégaux, le plus large étant le supérieur (Bruneton, 2016 ; Prasanth et al., 2014). Le fruit est un tétramère brun clair à brun foncé qui renferme à maturité 4 minuscules graines (1 mm).

La période de floraison de l'espèce a lieu, mai à août (Prasanth et al., 2014 ; Bruneton, 2016).

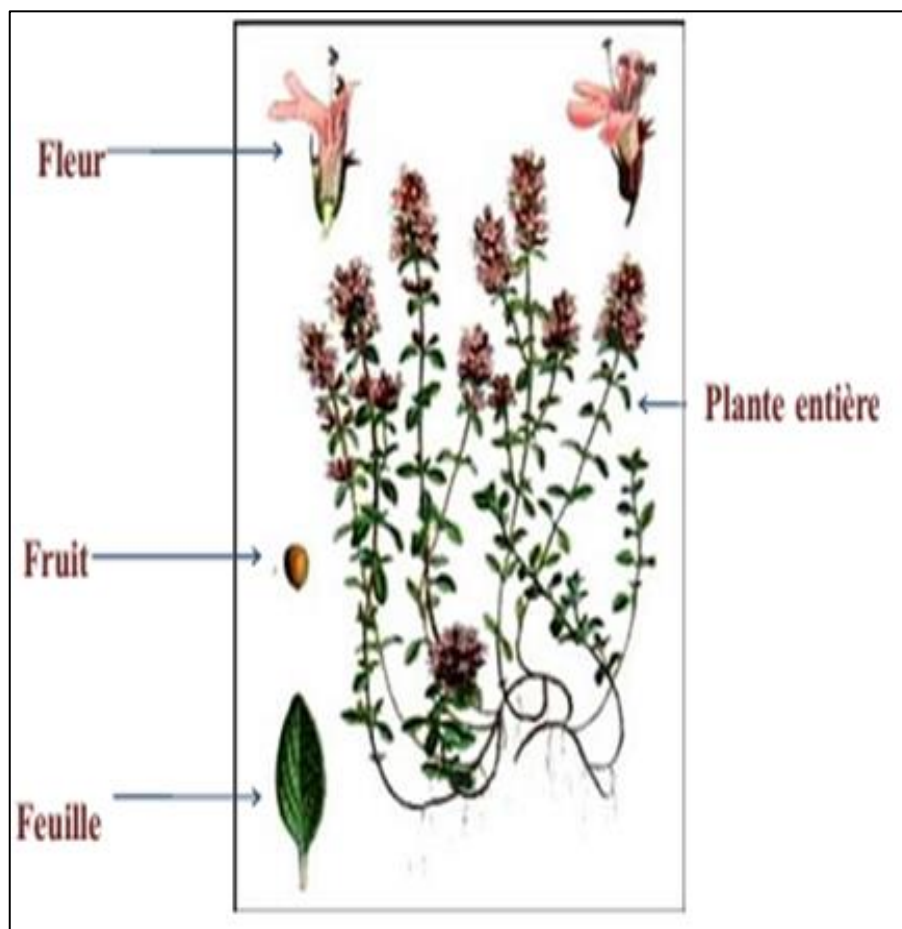


Figure 19. Aspectre morphologique du *Thymus vulgaris* L (Mohammed, 2021).

### II.2.12.3. Classification

**Tableau 13.** Classification botanique de *Thymus vulgaris* L (Goetz et Ghédira, 2012).

| Règne               | Plantae                  |
|---------------------|--------------------------|
| Sous-règne          | Tracheobionta            |
| Embranchement       | Magnoliophyta            |
| Sous- embranchement | Magnoliophytina          |
| Classe              | Magnoliopsida            |
| Sous-classe         | Asteridae                |
| Ordre               | Lamiales                 |
| Famille             | Lamiaceae                |
| Genre               | Thymus                   |
| Espèce              | <i>Thymus vulgaris</i> L |

### II.2.12.4. Composition chimiques

*Thymus vulgaris* est très riches en constituants Huile essentielle les plus abondants sont respectivement : thymol (44,4-58,1 %), p-cymene (9,1-18,5 %),  $\gamma$ -terpinène (6,9-18,0 %), carvacrol (2,4\_ 4,2 %), linalol (4,0–6,2 %) (Guillén et Manzanos, 1998 ; Balladin et Headley, 1999 ; Hudaib et al., 2002 ; Bouhdid et al., 2006). Le contenu phénolique total (Acide rosmarinique, Acide caféique, Acide phydroxybenzoïque (Kulišić et al., 2006). flavonoïdes, (Acacétine, Hispiduline, Cirsimaritine, Xanthomicrol, Scutellarine, Cirsilinéol, Thymonine, 8-methoxycirsilinéol, Kampférol, Quercétine, Rutine (Regnault-Roger et al., 2004). Catéchine, et anthocyanine dans l'infusion aqueuse préparée du *Thymus vulgaris* a été d éterminé par des méthodes spectrophotométries (Kulišić et al., 2006).

Vitamines La composition en vitamines révèle la présence de la vitamine E (I-tocophérol) (4,4mg/Kg) (Guillén et Manzanos, 1998). Monoterpènes-p-cymen-9-yl beta-D-glucopyranoside, 2- $\beta$ -D-glucopyranosylthymoquinols, 5 $\beta$ -D- glucopyranosylthymoquinols, -angelicoidenol-beta-D-glucopyranoside (Takeuchi et al., 2004).

### II.2.12.5. Activité anticancéreuse

Certaines huiles essentielles ont été utilisées dans le traitement préventif de cancers :

- In vitro montré une activité cytotoxique contre différentes lignées cellulaires tumorales.
- In vivo, elle limite la prolifération de métastases hépatiques et retarde la mort des souris ayant développé la tumeur P815 (Mbarek et al., 2007). Sont capable d'inhiber d'une façon marquée la lipogenèse des cellules cancéreuses, A partir de sa composition en flavonoïdes (capables d'induire l'apoptose). l'activité des flavonoïdes est assurée par l'intervention de plusieurs mécanismes.

La formation d'un complexe inactif avec le carcinogène, prévention de l'activation des métabolites carcinogènes, inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses, inhibition des processus d'angiogénèse (Zeghad, 2009).

#### II.2.12.6. La toxicité

Les huiles essentielles ne sont pas des produits qui peuvent être utilisés sans risque. Comme tous les produits naturels : ce n'est pas parce que c'est naturel que c'est sans danger pour l'organisme (Meynadier et al., 1997). L'huile essentielle peut être caustique pour la peau et le système digestif si elle est prise par voie orale. A forte dose, et pour une administration per os, l'huile essentielle est également hépatotoxique (Daniele, 2005).

#### II.2.13. *Ziziphus jujuba* (Sidr ; السدر )

##### II.2.13.1. Origine et Répartition géographique

Le jujubier est une espèce du genre *zizyphus* appartenant à la famille des Rhamnaceae (Mahajan et Chopda, 2009), qui regroupe environ 86 espèces (Evreinoff, 1964). Mais selon Bhansali (1975), le nombre d'espèces est de l'ordre de 135. Et il pourrait même atteindre 170 (Liu et al, 1995 ; in Laamouri, 2009). Ce genre regroupe plusieurs espèces comme *Z. Spina-christ* (L.), *Z. Vulgaris* (Mill.), *Z. Lotus* (L.), *Z. Mauritiana* (Lam.). Parmi ces espèces, *Z. Mauritiana* et *Z. Jujuba* sont les plus connues (San B et al., 2009). *Z. Jujuba* est l'espèce la plus populaire (Vines RA, 1960). Le jujubier est originaire de la Chine septentrionale et connu comme un fruit dans ce pays au moins 4000 années avant l'ère chrétienne. Cette espèce végétale est distribuée dans les régions tempérées douces à subtropicales et est naturellement adaptée aux régions aux hivers frais et aux étés chauds (Khadivi et al., 2021). Aujourd'hui, il est répandu en Algérie, Tunisie, en Espagne, dans le sud de l'Italie et dans le midi de l'Europe (Gao et al., 2013 ; Catoire et Bouet, 1999).

Elle se trouve en Inde, au Pakistan, en Éthiopie, en Libye et au Soudan, et il se développe au Yémen (Du et al., 2013).

##### II.2.13.2. Description botanique

*Ziziphus jujuba* est un arbre ou arbuste épineux à croissance lente qui peut atteindre 10 m de hauteur et 50 à 60 cm de diamètre du tronc (Mahajan et Chopda, 2009). *Z. Jujuba* est une espèce à feuilles caduques glabres, dentées et ovales-lancéolées. Chaque feuille, de 8 à 10 folioles, ayant une longueur de 2,5 cm à 5 cm et une largeur de 3 cm (Dinarvand et Zarinkamar, 2006), avec des branches rigides vertes et épineuses. Ses feuilles caduques glabres, ovales, dentées et courtement pétiolées, La face supérieure est verte foncée tandis que la face inférieure est verte pâle. Les fleurs de *Z. Jujuba* sont nombreuses, petites, hermaphrodites, 5 cm de largeur avec 5 pétales inaperçus et 5 sépales et jaunâtre. Elle a un long pédoncule floral et

les étamines sont disposées en un cycle de 5. Elles sont groupées en inflorescence sous forme de cyme axillaire sessile. Ces fleurs fleurissent en juin et juillet. Le jujubier se reproduit très fréquemment par fécondation (**Diallo D, 2004**). Le fruit de *Z. Jujuba* appelé aussi «jujube» est une drupe ovale, charnue et consommable. D'abord verdâtre puis devient rouge noir et ridé à maturité, il présente la saveur et l'arôme d'une pomme, avec un gout d'une datte, d'où son nom datte chinoise (**Mahajan et Chopda, 2009 ; El Aloui et al., 2010**).



**Figure 20.** Arbre et Fruits de *Z. Jujuba* (Miller)(**Rouhia, 2010**).

#### II.2.13.3. Classification

Adoptée est celle de **Laamouri (2009)** :

**Tableau 14.** Classification botanique du *Ziziphus jujuba* Miller

| Règne              | Plantae                       |
|--------------------|-------------------------------|
| Embranchement      | Spermatophytes                |
| Sous embranchement | Angiospermes                  |
| Sous classe        | Dicotylédone                  |
| Ordre              | Rhamnales                     |
| Famille            | Rhamnacées                    |
| Genre              | <i>Ziziphus</i>               |
| Espèce             | <i>Ziziphus jujuba</i> Miller |

#### II.2.13.4. Compositions chimiques

Les fruits de *Z. Jujuba* constituent les parties les plus suivies et étudiées (**Pareek OP, 2001**). Plusieurs études ont affirmé sa richesse en alcaloïdes, en flavonoïdes, en stérols, en tanins et en saponines triterpénoïdes (**Ikram et al., 1981 ; Nawwar et al., 1984 ; Khadivi et al., 2021**). Ainsi les analyses chimiques (des lipides, des protéines, des sucres, des éléments minéraux, etc.) effectuées sur les feuilles, les épines et les fruits. **Su et al. (2002) et Han et Park (1986)** montrent que les fruits contiennent 80,86 à 85 % de carbohydrates, 0,57 % à 2,79 % de fibres solubles, 5,24 % à 7,18 % de fibres insolubles, 192 à 359 mg/100 de vitamine C. 0,04 à 0,08/100 mg de thiamine et 0,05 à 0,09 mg/100 mg de riboflavine (**Li et al, 2007 ; Khadivi et al., 2021**).

#### II.2.13.5. Le miel de Sidr

Le miel de jujubier est produit par les abeilles qui recueillent le nectar des fleurs de jujube. Il est doux et possède une saveur spéciale. En raison de son goût et de son arôme souhaitable, le miel de jujubier est l'un des nectars les plus consommés parmi les miels. Il est ambre, plus ou moins sombre. Ce miel n'est pas facilement enclin à la cristallisation (**Zhou et al., 2013**).

Le miel de jujubier est réputé pour sa forte teneur en flavonoïdes, composés à l'origine des vertus thérapeutiques excellentes de ce type de miel (**Haderbach et al., 2013 ; Hira et al., 2014**).

Le miel de Sidr, comme toutes les types de miel, est utilisé comme aliment et médicament dans de nombreux pays, se recommande pour l'asthme et diverses maladies respiratoires, dilatation des bronches et réduit l'irritation à l'intérieur. Il est utilisé aussi pour renforcer le muscle cardiaque, les poumons et la rate. Le miel de sidr peut avoir maintenu la pression artérielle stable et normale, aider à soulager l'anxiété, la dépression, le stress et à surmonter de nombreuses autres maladies mentales. Il est très utilisé réduire l'acidité de l'estomac et en tant qu'antibiotique important pour lutter contre certains microbes, tels que les virus, les champignons et les bactéries. Aussi pour traiter les infections du système lymphatique et pour les diabétiques (**Lee et al., 2003**).

Le miel de Sidr est utilisé en chirurgie plastique, pour le traitement des brûlures et des escarres et de certaines maladies de la peau, en plus pour stimuler le système urinaire et se débarrasser des calculs des voies urinaires. Il est très connu par leur utilisation pour renforcer le système immunitaire, et le traitement de l'infertilité chez l'homme et la femme.

Le miel de Sidr aide à traiter la fibrose pulmonaire et pour traiter les maladies du foie, les conséquences de la malnutrition, les problèmes de digestion, la constipation, les infections des yeux, de blessures et de chirurgie, ainsi que la santé et la vitalité en général. Ce produit est très utile pour protéger les dents et la peau (**Mabrouk et Chopda, 2019**).

### II.2.13.6. Activité anticancéreuse

Des acides triterpénoïques extraits de *Z. Jujuba* ont été testés in vitro contre des lignées cellulaires tumorales. Les triterpènes de type lupane ont montré une forte activité cytotoxique. Les activités cytotoxiques des acides 3-Op-coumaroylalphitolic ont été jugées meilleures que celles des non-coumaroictriterpénoides. Ces résultats suggèrent que la fraction coumaroyl à la position C-3 du triterpène type lupane peut jouer un rôle important dans l'amélioration de l'activité cytotoxique (**Lee et al., 2003**). L'acide triterpénique et l'acide bétulinique, extrait de *Z. Jujuba* et *Z. Mauritiana*, ont montré une toxicité sélective contre les cultures de cellules de mélanome humain (**Kim et al., 1998**). L'acide bétulinique est actuellement en cours de développement préclinique (**Pisha et al., 1995**). On pense que l'acide bétulinique peut aussi être efficace contre d'autres types de cancer. Récemment, de nombreux travaux scientifiques in vitro ont montré que l'acide bétulinique est efficace contre le cancer des poumons, de l'ovaire, du col de l'utérus, de la tête et du cou (**Pisha et al., 1998**). Les données publiées suggèrent que l'acide bétulinique induit l'apoptose des cellules sensibles de façon indépendante (**Kim et al., 1998 ; Liu et al., 2004 ; Eiznhamer et Xu, 2004**). Selon **Tahergorabi et al. (2015)** Les acides triterpéniques et les polysaccharides ont des effets antiprolifératifs et anticancéreux sur diverses lignées cellulaires cancéreuses. Il semble que l'induction de l'apoptose soit l'un des principaux mécanismes des activités anticancéreuses du fruit du jujube, en raison de la présence des composés bioactifs.

Les triterpénoïdes sont considérés comme des constituants des réactifs anticancéreux. Des études antérieures rapportaient systématiquement que l'UNA (Ursonic Acid) démontrait une cytotoxicité pour les cellules cancéreuses provenant de plusieurs types de tissus. Des effets cytotoxiques d'UNA contre les cellules de cancer du poulmon, les cellules du cancer de l'ovaire, les cellules de mélanome, Cellules leucémiques, Cellules de glioblastome et lignées cellulaires de cancer du côlon. Dans d'autres études, l'UNA a effectivement exercé des effets antiprolifératifs dans les cellules cancéreuses du nasopharynx, les cellules cancéreuses épidermoïdes orales et les cellules cancéreuses colorectales. En outre, UNA isolé de *Toonasinensis* a réduit la viabilité de plusieurs lignées de cellules cancéreuses et induit l'apoptose des cellules cancéreuses gastriques et des cellules cancéreuses de la prostate. Étant donné que la cathepsine B joue un rôle critique dans la prolifération et la métastase des tumeurs, on s'attend à ce que l'UNA puisse faciliter la chimiothérapie du cancer en ciblant la cathepsine B des cellules cancéreuses. Dans les études concernant à la fois UNA et ULA (Ursolic Acid), les tests de viabilité cellulaire et de prolifération ont révélé que les effets antitumoraux de l'UNA étaient similaires ou plus forts que ceux de l'ULA (**Son et Lee, 2020**). Ces rapports ont constamment

démonstré que l'UNA a un fort potentiel antitumoral comparable à l'ULA. Les métastases se produisent lorsque les cellules cancéreuses des tumeurs primaires se propagent à d'autres organes. Les métastases sont souvent mortelles pour les patients cancéreux, car elles sont responsables d'environ 66,7% des décès par cancer (**Dillekas et al., 2019**). La Matrice Extracellulaire (ECM) maintient les cellules cancéreuses à l'origine de l'oncogenèse en tant qu'obstacle biochimique et biophysique. Pour que les cellules cancéreuses atteignent une grande distance dans tout le corps, l'ECM doit être détruit. L'ECM est composé de diverses molécules, telles que des polysaccharides et des protéines. Les Métalloprotéinases Matricielles (MMP) sont un groupe de protéases qui digèrent enzymatiquement les protéines composant l'ECM, telles que la gélatine et le collagène. De plus, les MMP sont connues pour favoriser la migration cellulaire de manière non protéolytique via leur domaine hémapexine. Par conséquent, la métastase du cancer est accélérée par la migration et l'invasion, qui peuvent être favorisées par les MMP de manière à la fois enzymatique et non enzymatique. Il a été démontré que l'UNA inhibe de manière significative l'invasion des cellules de cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) humaines (**Son et Lee, 2020**). Cet effet antimétastatique de l'UNA est lié à la suppression des activités protéinases de la gélatinase et MMP-9 par le biais de la régulation transcriptionnelle. Ces effets inhibiteurs d'UNA sont similaires à ceux de l'ULA, car l'ULA a également entravé l'invasion et l'expression des MMP dans les cellules cancéreuses du poumon. Pris ensemble, UNA peut être déduit d'avoir un potentiel prometteur en tant que médicament anticancéreux (**Son et Lee, 2020**).

# **Chapitre III**

## **L'enquête**

### III.1. Matériel et Méthodes

#### III.1.1. Type de l'étude

Suite aux données collectées sur le cancer et les alternatives naturelles, en particulier les plantes médicinales à activité anticancéreuse citée dans les chapitres précédents et ce en Algérie et dans différents pays du monde. Nous avons fait une enquête ethnobotanique sur la nature et la fréquence de l'usage des plantes médicinales par des patients atteints du cancer au niveau du centre Anti Cancer (C.A.C) d'El Oued Sud Est de l'Algérie.

#### III.1.2. Période et lieu d'étude

Dont le but de suivre les patients consultants le service de radiothérapie et chimiothérapie du Centre Anti Cancer (C.A.C) d'El Oued (**Figure 21**), Nous avons eu un seul mois (Mars 2021) de travail à cause des mesures de sécurités suite à la pandémie covid-19.

#### III.1.3. Modalité et déroulement de l'étude

##### III.1.3.1. Recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire destiné aux patients, est établi en langue arabe (**annexe I**).

Le questionnaire est composé des questions suivantes :

- Le patient (sexe, âge, type de cancer, durée du traitement médical, traitement appliqué).
- Plantes médicinales qui sont utilisées (noms vernaculaires, parties utilisées, mode de préparation, période d'utilisation, avis du patient ...).

La participation à l'étude est anonyme et unique, chaque patient s'engage à répondre au questionnaire individuellement qu'une seule fois.

##### III.1.3.2. Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées par l'Excel 2010. Les résultats ont été exprimés en pourcentage et représentés graphiquement par ce dernier logiciel.



**Figure 21.** Centre Anti Cancer Rizki Bachir d'El Oued (**Photo originale**).

## III.2. Résultats et Discussion

### III.2.1. Fréquence d'usage des plantes par les patients interrogés

Parmi les 183 patients interrogées, 29% (53 patients) ont eu recours à la phytothérapie, tandis que 66% (120 patients) n'ont pas utilisé les plantes (Nous avons remarqué le manque de crédibilité de nombreux patients lorsqu'ils ont répondu non) et 5% (10 patients) utilisent les plantes mais n'ont pas d'informations sur leurs utilités, soit parce qu'ils sont âgés, soit la composition des préparations est inconnue (**Figure 22**).

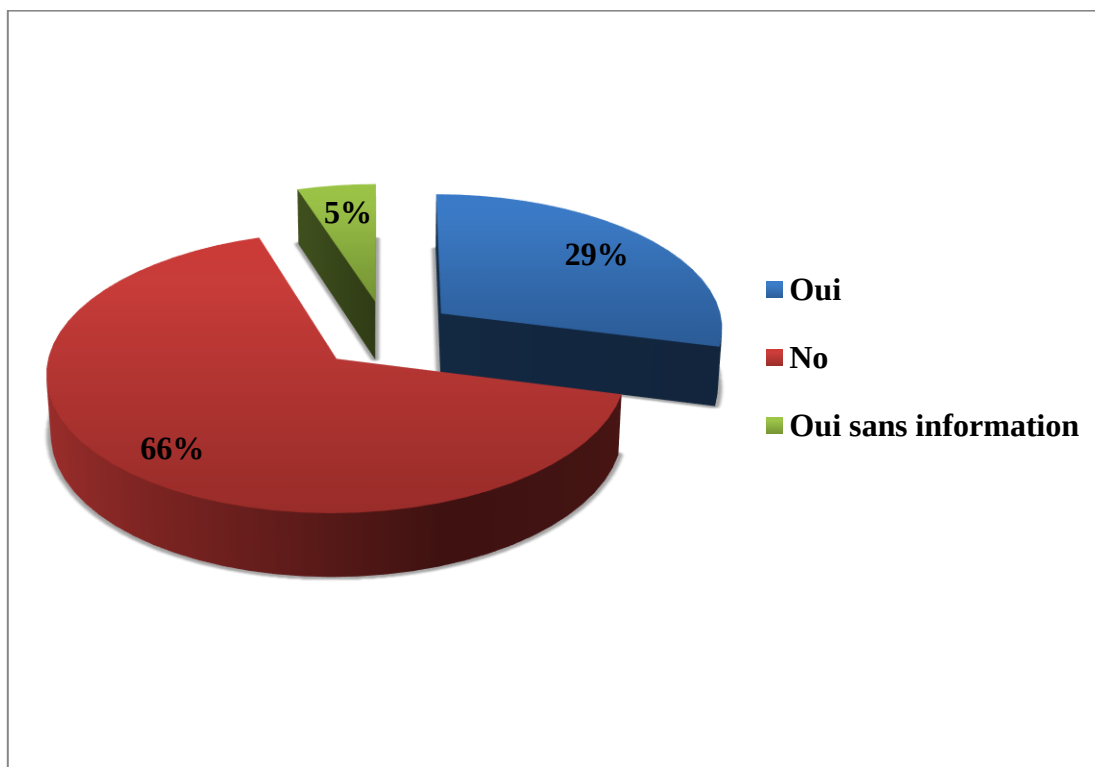


**Figure 22.** Pourcentage d'usage des plantes par les patientes interrogées.

Notre enquête a été réalisée sur des patients utilisant les plantes médicinales comme un traitement alternatif soit les 53 patients (29%). Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 15**.

Tableau 15. Caractéristiques de l'échantillon.

| Sexe                                    | Homme          |       | Femme         |       |          |
|-----------------------------------------|----------------|-------|---------------|-------|----------|
| Pourcentage%                            | 28%            |       | 72%           |       |          |
| Age                                     | <30            | 31-40 | 41-60         | 61-70 | 71-82    |
| Le nombre de patients<br>(Pourcentage%) | 2%             | 15%   | 57%           | 15%   | 11%      |
| Durée de la pathologie                  | 0-8 mois       |       | 9-16 mois     |       | 16 mois< |
| (Pourcentage%)                          | 53%            |       | 28%           |       | 19%      |
| Le type de traitement                   | Chimiothérapie |       | Radiothérapie |       |          |
| Nombre des cas<br>(Pourcentage%)        | 62%            |       | 38%           |       |          |

### III.2.2. Fréquence d'utilisation des plantes en fonction d'âge

Les répartitions les plus élevées sont observées chez les patients appartenant aux tranches d'âge 41 à 60 ans (57%), suivies de la fréquence de 15%, qui concerne les deux groupes (31-40 ans) et (61-70 ans). Puis les personnes les plus âgées (71-82 ans ; 11%). Le pourcentage le plus faible était de 2% pour les tranches d'âge moine de 30 ans (**Figure 23**).

Nos résultats sont similaires aux études présentées en Algérie par, **Benzemam et Hadj Mebarek (2018)**. Comme la majorité d'entre eux (64%) appartient à la tranche d'âge 40-60 ans. 21% sont âgés de plus de 60 ans. Alors que le reste 15% à des âges inférieurs à 40 ans. Selon **Djemai, (2020)**, 48% entre 40 et 60 ans, 37.21% de tranches d'âge plus que 60 ans et 13.95% de tranches d'âge inferieur de 40 ans. Et au Maroc par **Lahiaouni (2016)**, Le plus grand pourcentage d'usage des plantes a été observé chez les sujets ayant un âge entre 40 et 60 ans (54%), Suivie par 25% chez les sujets plus que 60ans. Tandis que le pourcentage d'usage chez les sujets moins âgés est beaucoup plus faible (21%).

Cette différence notable revient probablement au fait que les personnes les plus âgées sont plus familiarisées avec la médecine traditionnelle et l'usage des plantes médicinales, du fait des savoirs transmis à travers les générations.

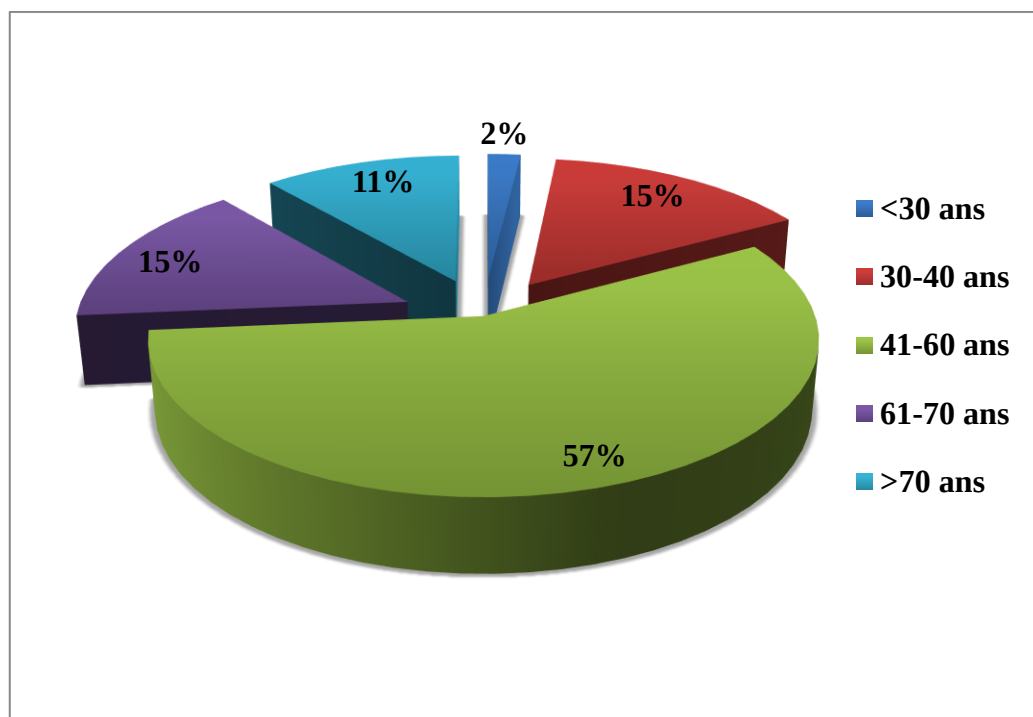


**Figure 23.** Pourcentage d'utilisation des plantes en fonction de l'âge du patient.

### III.2.3. Pourcentage d'utilisation des plantes en fonction du sexe des patients

La répartition des patients selon le sexe a permis de dégager une très nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,40 soit 2 homme/5 femme (**Figure 24**). Et ce résultat correspond exactement aux résultats que vous obtenez **Lahiaouni (2016)** que Le pourcentage de femmes était de 73% et d'hommes de 27%. Ainsi que selon **Benzemam et Hadj Mebarek (2018)**, les femmes représentent 75% de la population étudiée, par rapport à 25 % des hommes.

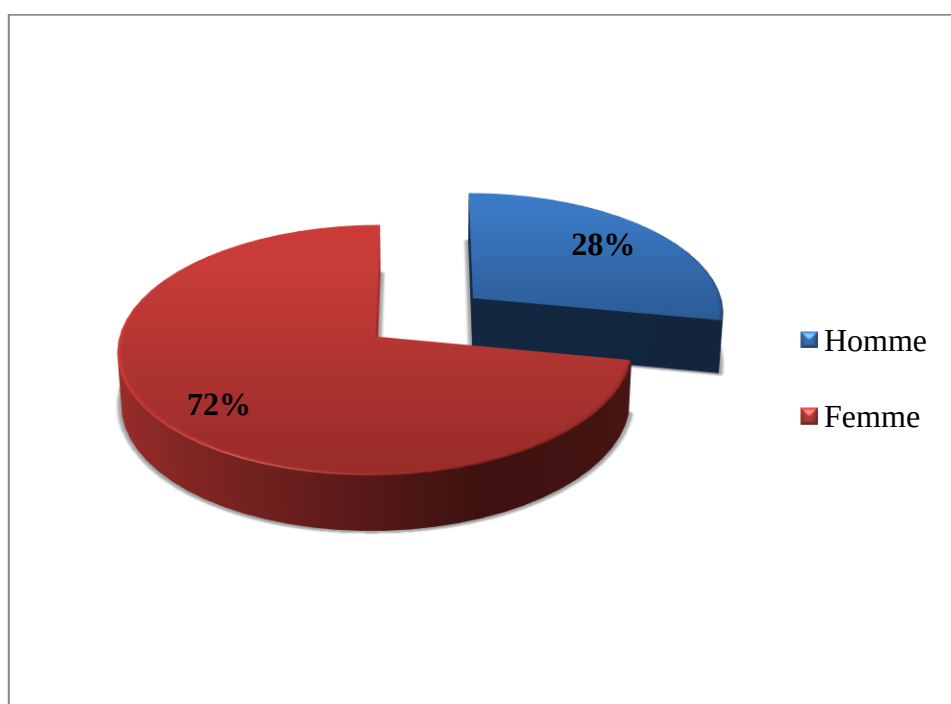


**Figure 24.** Pourcentage d'utilisation des plantes en fonction du sexe du patient.

### III.2.4. Pourcentage d'utilisation des plantes selon le type de cancer

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que la plupart des patients utilisant les plantes atteint du cancer du sein 59% suivi du cancer de la prostate 13% Puis, le cancer du côlon 5%. Pour les cancers des os, du foie, de l'utérus et du pancréas ont un taux de 4%, cancer du poumon 3%, cancer du rein et de la thyroïde 2% (**Figure 25**).

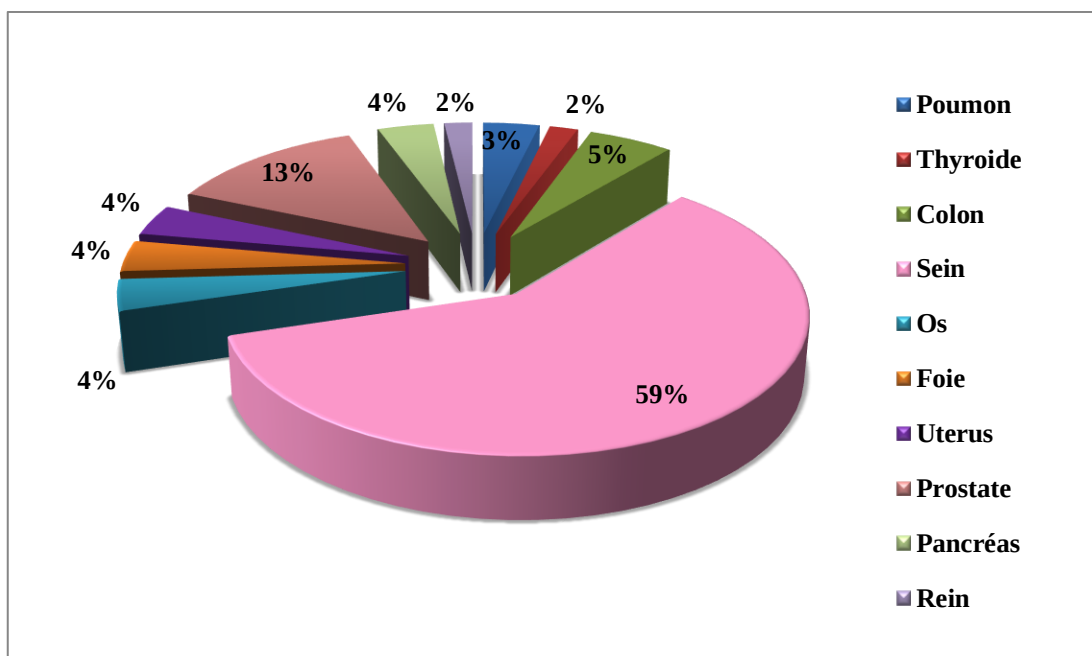


**Figure 25.** Pourcentage d'utilisation des plantes selon le type de cancer.

### III.2.5. Pourcentage d'utilisation des plantes selon la durée de la pathologie

Parmi les utilisateurs de plantes, 53% ont une période de la maladie moins de 8 mois, alors que 28% ont une période comprise entre 9 et 16 mois. Enfin, 19% dure plus de 16 mois (**Figure 26**).

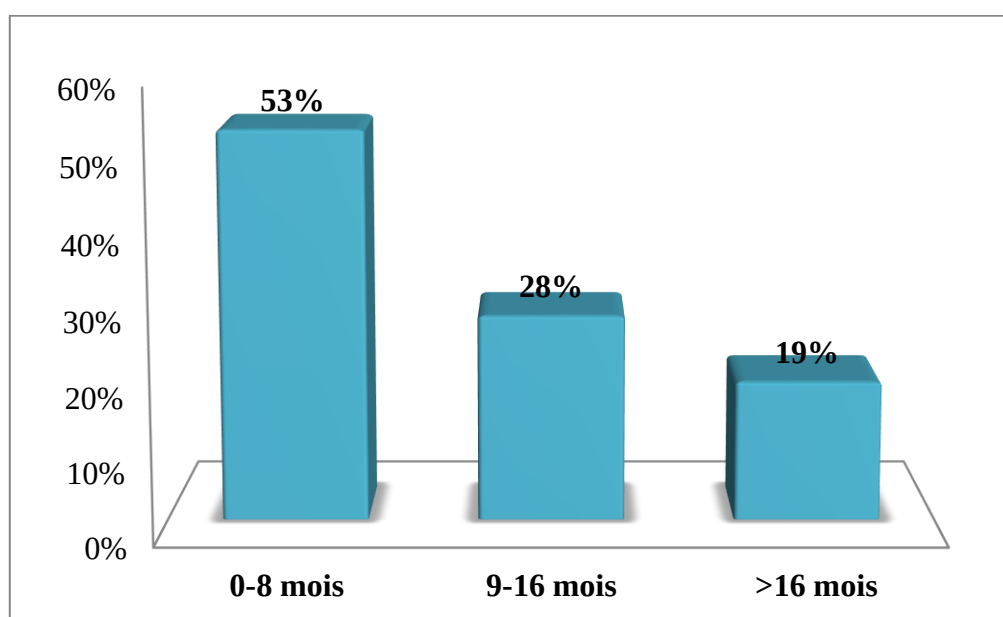


**Figure 26.** Pourcentage d'utilisation des plantes selon la durée de la pathologie.

### III.2.6. Pourcentage d'usage des plantes selon les moyens d'information

Parmi les patients qui sont interrogés, 52% d'entre eux ont obtenus l'information de leurs entourages, alors que 22% via internet, 18% des herboristes et 8% par les médecins ou les pharmaciens (**Figure 27**).

Les résultats de notre étude étaient similaires à ceux obtenus par **Benzemam et Hadj Mebarek (2018)**. Selon **Djemai (2020)**, La principale source d'information était l'entourage (famille, voisin ou proche) avec 79.41 % des patients. Ensuite le médecin, des sites internet et la télévision avec à 5.88%. Et ceci reflète l'image de la transmission relative des pratiques traditionnelles d'une génération à l'autre.

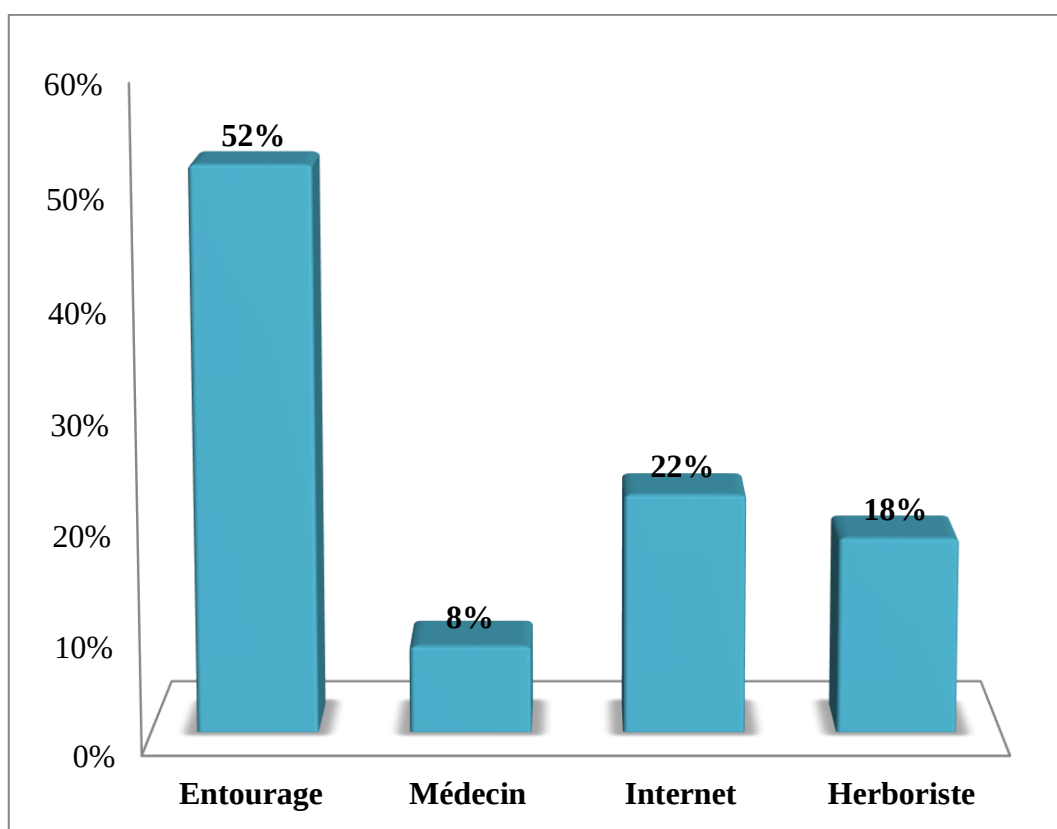


**Figure 27.** Pourcentage d'usage des plantes selon les moyens d'information.

### III.2.7. Fréquences d'utilisation des plantes

Le pourcentage de la durée d'utilisation des plantes médicinales par les patients était proche. La majorité de la durée de consommation était de deux mois (22%), suivis de 15 jours (20%), puis d'un mois et de trois mois (15%), après quatre, six et huit mois (7%), 5 mois (5%) et enfin un an à raison de 2% (**Figure 28**).

La plupart des sujets interrogés consomment encore les plantes médicinales jusqu'au moment du répondre au questionnaire et ont l'intention de continuer à les utiliser jusqu'à leur guérison complète. Ceci est courant chez la plupart des patients. Selon **Benzemam et Hadj Mebarek (2018)**, La durée de la consommation de la plante jusqu'à la guérison était de 79%.

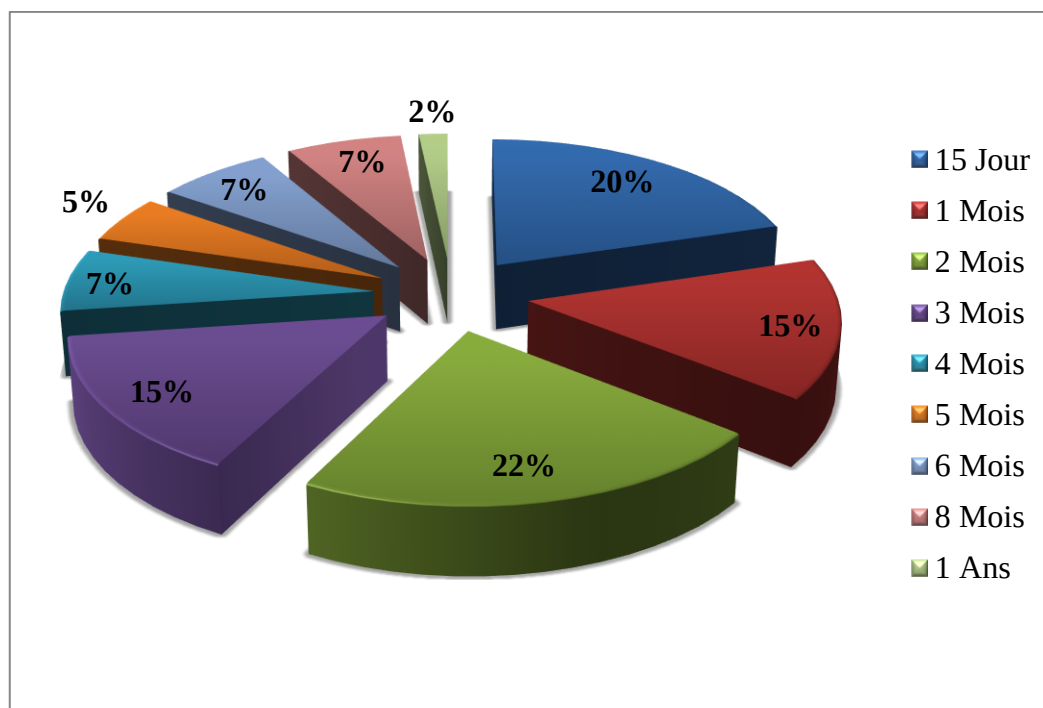


**Figure 28.** Fréquences d'utilisation des plantes.

### III.2.8. Pourcentage des patients informe le médecin avant la consommation des plantes médicinales

Les résultats ont montré que seulement 19% des patients ont eu recours à informer le médecin lors d'utilisation des plantes médicinales, Alors que 81% des patients ont dissimulé leurs utilisations (**Figure 29**).

Ces résultats mettent en évidence le manque de communication concernant ces traitements entre le patient et son médecin et soulignent bien l'importance du dialogue entre l'oncologue et le patient, Ceci afin d'éviter toute interaction négative entre les plantes médicinales et les médicaments.

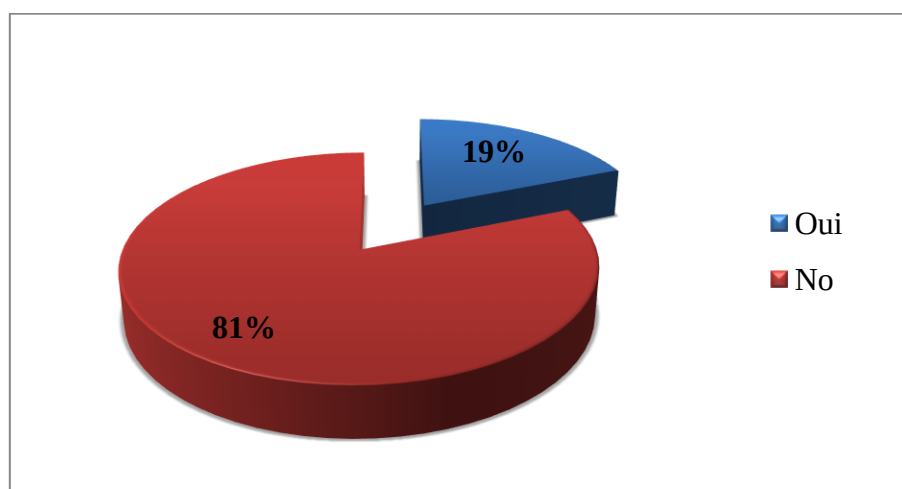


**Figure 29.** Pourcentage des patients qui informe le médecin avant la consommation des plantes médicinales.

### III.2.9. Données sur les plantes utilisées

L'étude a permis de recenser 38 espèces de plantes (**Annexe II**), les plus utilisées (9 plantes) sont : *Curcuma longa*, *Ephedra alata*, *Artemisia*, *Zingiber officinale*, *Thymus vulgaris*, *Saussurea costus*, *Nigella sativa*, *Prunus Amygdalus* et *Allium sativum*. Ces plantes les plus utilisées ont été répertoriées dans le (**tableau 16**) et faisons l'objet de la suite de l'étude.

**Tableau16.** Liste Des Plantes Recensées, Selon Leurs Identifications, Parties Utilisées, Modes d'emploi, Et Fréquences d'usages.

| Nom scientifique           | Nom français  | Nom arabe                  | Parties Utilisées    | Modes d'emploi         | Fréquence d'usage |
|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------|------------------------|-------------------|
| <i>Curcuma longa</i>       | Curcuma       | الكرم                      | Rhizome              | Poudre                 | 16                |
| <i>Ephedra alata</i>       | Ephédra       | العندة                     | Feuille              | Infusion/<br>Décoction | 12                |
| <i>Artemisia</i>           | Armoise       | الشبح                      | Sommités<br>Fleuries | Infusion               | 08                |
| <i>Zingiber officinale</i> | Gingembre     | زنجبيل                     | Ecorce               | Décoction/<br>Poudre   | 06                |
| <i>Thymus vulgaris</i>     | Origan        | الزعر                      | Sommités<br>Fleuries | Infusion/<br>Poudre    | 05                |
| <i>Saussurea costus</i>    | Costus indien | عود غريس -<br>القسط الهندي | Ecorce               | Poudre<br>/Décoction   | 05                |
| <i>Nigella sativa</i>      | Nigelle       | حبة البركة                 | Graine               | Poudre<br>Décoction    | 05                |
| <i>Prunus Amygdalus</i>    | Amandier amer | اللوز المر                 | Graine               | Etat cru               | 04                |
| <i>Allium sativum</i>      | Ail           | الثوم                      | Bulbe                | Etat cru               | 03                |

### III.2.10. Pourcentage de plantes les plus utilisées

L'analyse floristique des plantes répertoriées montre que 38 espèces sont citées dans le questionnaire (**Annexe II**). Dont 9 espèces sont majoritairement utilisées pour le traitement du cancer dans la région d'El oued à savoir : *Curcuma longa*, *Ephedra alata*, *Artemisia*, *Zingiber officinale*, *Thymus vulgaris*, *Saussurea costus*, *Nigella sativa*, *Prunus amygdalus* et *allium sativum* (**Figure 30**).

Les résultats de notre étude ressemblent à ceux de **Ould El Hadj (2003)** à Ouergla (37 espèces), de **Boughrara et Belgacem (2016)** à El Kala (40 espèces) et **Chouya et Boudina (2019)** à Msila (40 espèces).

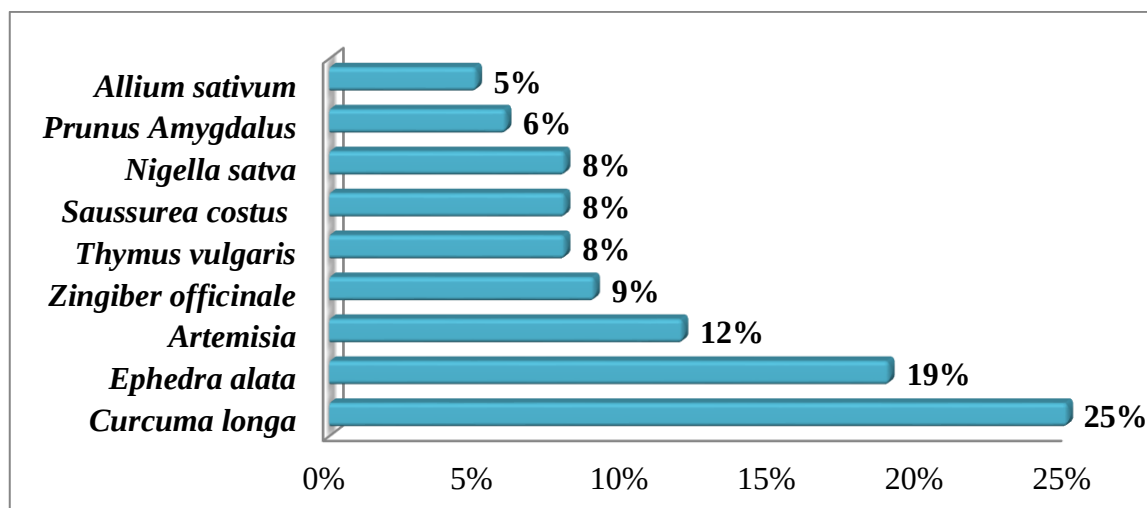


**Figure 30.** Pourcentage de plantes les plus utilisées.

### III.2.11. Pourcentage d'usage des différentes parties de plantes utilisées

Parmi les différentes parties qui sont utilisées en médecine traditionnelle sont : feuilles, la tige (rhizomes, tubercules, bulbes), les racines, les graines, les fleurs, les fruits, l'écorce).

Le pourcentage d'utilisation de ces différentes parties montre que les feuilles sont les plus utilisées (31%), les graines occupent la deuxième place avec un pourcentage de 29% et 14% pour les fleurs, puis les fruits (9%), la tige (7%) et enfin les racines et écorces (5%) (**Figure 31**).

Les parties les plus utilisées semblaient être les feuilles. Cela a également été cité par plusieurs auteurs dans différentes régions d'Algérie (**Chermat et Gharzouli, 2015 ; Benarba et al., 2015 ; Ouelbani et al., 2016 ; Bouasla et Bouasla, 2017**) et dans d'autres pays méditerranéens (**Parada et al., 2009 ; Benitez et al., 2010 ; Carrió et Vallès, 2012 ; Tahira et al., 2014 ; Tuttolomondo et al., 2014 ; Guzel et al., 2015 ; Eddouks et al., 2016**). Cela peut être lié à la nature des composants actifs et à la facilité de préparation et d'administration des remèdes dérivés (**Brunetton, 1999**).

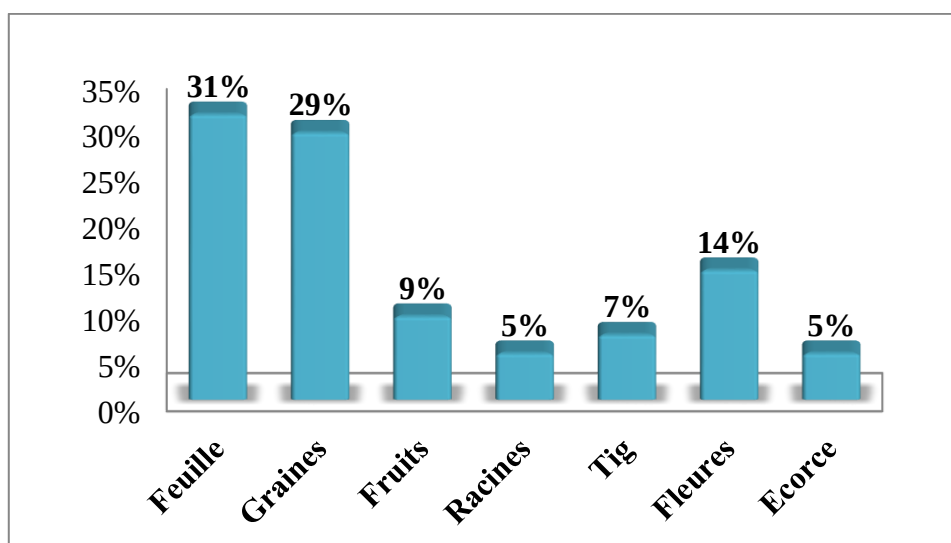


**Figure 31.** Pourcentage d'usage des différentes parties de plantes utilisées.

### III.2.12. Pourcentage de modes de préparation des plantes utilisées

Afin de faciliter l'administration du principe actif, plusieurs modes de préparations sont employés à savoir la décoction, l'infusion, la fumigation, le cataplasme, la macération, la poudre ou bien on utilise les plantes médicinales à l'état cru ou cuit.

L'infusion et la poudre de la plante sont les deux modes de préparation les plus utilisables avec un taux respectivement de 35% et 26%. Après, la décoction (22%), puis l'utilisation directe des plantes médicinales (cru) (13%), les huiles (2%) et les gel (2%) (**Figure 32**).

Plusieurs modes de préparation de plantes médicinales sont pratiqués dans la région d'El Oued, le plus fréquent étant l'infusion. La domination de ce mode de préparation a également été observée à Constantine par **Ouelbani et al. (2016)** et Msila par **Chouya et Boudina (2019)**. Cependant, de nombreux auteurs tels que **Boudjelal et al. (2013)**, **Benarba et al. (2015)** et **Eddouks et al. (2016)** ont signalé la prédominance d'autres modes de préparation, tels que la décoction.

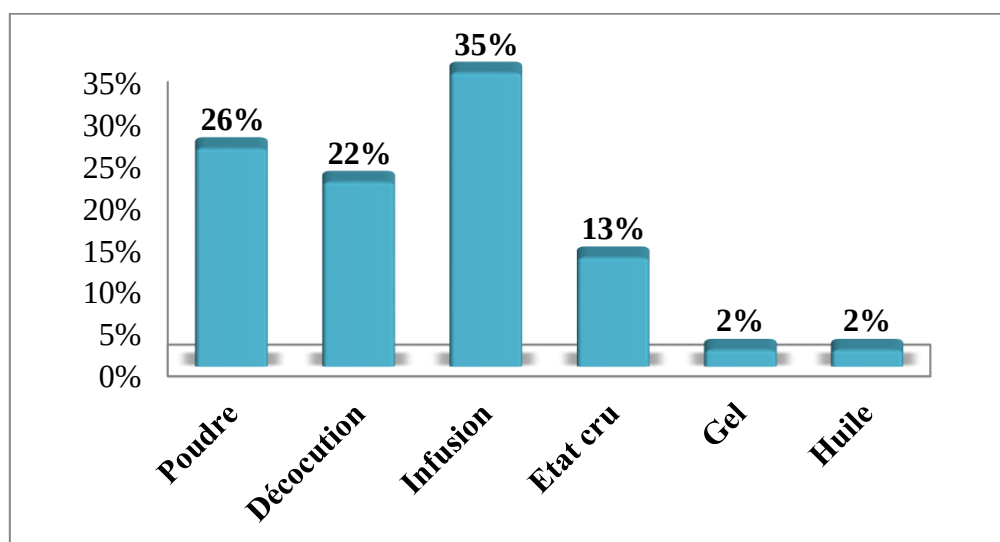


**Figure 32.** Pourcentage de modes de préparation des plantes utilisées.

### III.2.13. Pourcentage des avis des patients sur la phytothérapie

Le pourcentage de la durée d'utilisation des plantes médicinales par les patientes était proche. La majorité de la durée de consommation était de deux mois (22%) , suivis de 15 jours (20%) , puis d'un mois et de trois mois (15%) , après quatre, six et huit mois (7%) ,5 mois (5%) et enfin un an à raison de 2% (**Figure 33**).

La plupart des sujets interrogés consomment encore les plantes médicinales jusqu'au moment du répondre au questionnaire et ont l'intention de continuer à les utiliser jusqu'à leur guérison complète. Ceci est courant chez la plupart des patients. Les résultats de **Benzemam et Hadj Mebarek (2018)** a montré La durée de la consommation de la plante jusqu'à la guérison était de 79%, mais certains (21%) l'interrompent après des mois (9%) voire des années (12%).

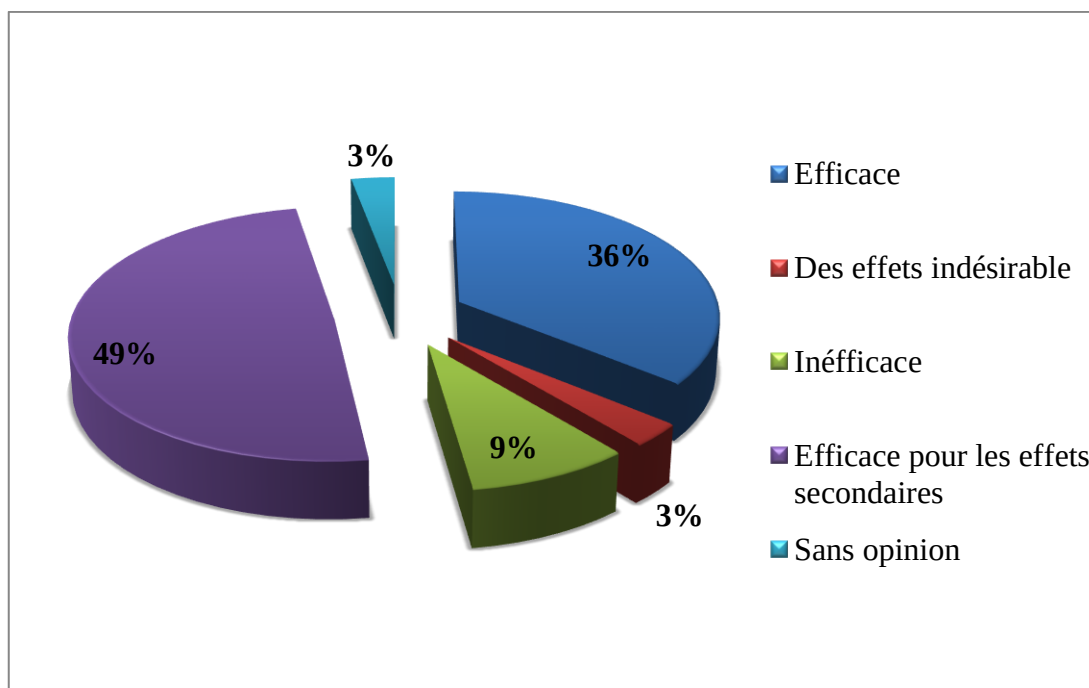


**Figure 33.** Pourcentage des avis des patients sur la phytothérapie.

# Conclusion

## Conclusion

Le cancer est une pathologie qui est non seulement complexe mais qui expose à de nombreuses complications, voire métastases, du fait que son mécanisme soit le plus souvent intriqué et mal connu.

Malgré le développement de l'industrie des médicaments d'origine chimique, la phytothérapie traditionnelle basée sur l'utilisation des différentes molécules qui se trouve dans les plantes médicinales constitue actuellement une source de remède par excellence. En effet, la phytothérapie joue un rôle très important dans le domaine thérapeutique moderne, en constituant une base de données à travers l'étude ethnobotanique.

Notre travail a été consacré à une étude ethnobotanique menée à la wilaya d'EL-Oued afin de connaître les plantes médicinales les plus utilisées pour le traitement du cancer et leur mode de préparation et utilisation par la population ciblée. D'après l'enquête, La majorité des patients sont âgés plus de 40 ans et de sexe féminin. Dans notre enquête, la principale source d'information sur les remèdes traditionnelles était leur entourage ce qui explique la transmission du savoir traditionnel de générations à l'autres

L'étude a permis d'identifier 38 types de plantes médicinales dont les feuilles sont la partie la plus utilisées sous forme d'infusion.

Enfin, nous espérons que cette étude sera l'initiative des prochaines recherches plus approfondies associant les herboristes, les médecins, les biologistes et les chimistes, pour une meilleur gestion de ce patrimoine.

# **Références bibliographiques**

## Référence bibliographique

1. **ADDA, K., & AIS, Y. (2018).** Caractérisation des graines et d'huile d'amandes amères de la région Aomar (Bouira), Essai de valorisation par incorporation dans un produit Cosmétique.(Mémoires Master, Université de Bouira, Algerie). <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/handle/123456789/4538>.
2. **Aggarwal, B. B., & Shishodia, S. (2006).** Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical pharmacology*, 71(10), 1397-1421
3. **Agnieszka, S., Robert, P., Del, V. L., Silvano, S., & Gianluca, C. (2017).** Interactions among genotype, environment and agronomic practices on production and quality of storage onion (*Allium cepa L.*)—A review. *Horticultural Science*, 44(1), 21-42.
4. **Albert Vieille. (2018).** Journal sur huile essentielle amande amère Maroc *prunus Armenia l.* page 01.
5. **Albert. Y. leung, Steven Foste. (1996).** Encyclopedia of common Naturel Ingradients used In Foods, Drugs, and cosmetics, 2éme édition , Awreley-interscience publication, P445.
6. **Albishi, T., John, J. A., Al-Khalifa, A.S., & Shahidi, F. (2013).** Antioxidant, anti-inflammatory and DNA scission inhibitory activities of phenolic compounds in selected onion and potato varieties. *Journal of Functional Foods*, 5(2), 930-939.
7. **Alderson M. (1986).** Occupational Cancer, Butterworths
8. **Ali, Dellile, L.(2013).** Les plantes médicinales d'Algerie. Berti Edition Alger 6\_11
9. **Ali-Shtayeh, M.S., ranajamous, M., nihayasalameh, M.Y., raniajamous, M., amnehamadeh, M.A. (2016).** Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Palestine with special reference to safety- related concerns. *J. Ethnopharmacol.* 187, 104–122.
10. **Alitonou GA, Tchobo FP, Sessou P. (2013).** Chemical composition, antiradical and anti-inflammatory activities of four annonaceae from Benin. *IJPCBS* 3:914–23
11. **Al-Snafi, A. E. (2017).** Therapeutic importance of *Ephedra alata* and *Ephedra foliata*-A review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 399-406.
12. **Amagase, H., Petesch, B. L., Matsuura, H., Kasuga, S., & Itakura, Y. (2001).** Intake of garlic and its bioactive components. *The Journal of nutrition*, 131(3), 955S-962S
13. **Amanzougarene, Meriem. (2019).** Caractérisation physico-chimique des deux variétés de l'amandier algérien (Bejaia, Bouira et Sétif) : *prunus amygdalusamaris* et *prunus amygdalusdulcis*. (Mémoire de master, Université Abdelhamid Ibn Badis, Algérie) P3 ;P10 ;P15.
14. **Amygdalusdulcis et Amère (Prunus Amygdalusamara)** par des méthodes physico-chimiques, and lymphohematopoietic malignancies in humans. *Am J Ind Med*, 40: 117-126.

15. **Anton, R. & Wichtl, M (Eds.). (2003).**Plantes thérapeutiques (4ème édition allemande–2ème édition française),399-407p.
16. **Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X. & Lo, E. H. (2002).** Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 33(11), 2711-2717.
17. **Aouadhi, S. (2010).** Atlas de risques de la phytothérapie traditionnelle à l'étude de 57 plantes recommandées par les herboristes. Mém. Mas. en toxicologie. Faculté de médecine de Tunisie.
18. **Arnalsteen, B. (2007).** Les métabolites secondaires des basidiomycètes à activité anticancéreuse :étude de la cytotoxicité de 11 espèces du Nord-pas de Calais sur la lignée PC3Thèse d'exercice : Pharmacie, Université de Lille II, n°122. 179p.
19. **Arslan D. et Musa Ozcan M. (2008).**Evaluation of drying methods with respect to drying kinetics, mineral content and colour characteristics of rosemary leaves. *Energy Conversion and Management*, 49(5), 1258-1264.
20. **Association Française d'Urologie. (2017).** Tumeurs de la prostate [Internet]. [Cité 20 janv 2017]. Disponible sur : <http://www.urofrance.org/congres-etformations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-laprostate.html#c2429>. (Consulte le 21 février 2021)
21. **Attia,B,Et Bouzid, Med. Z. (2020).** Recherche des alternatives pour lutter contre le cancer. (Mémoire de master, Université Mohamed Chérif Messadia Souk Ahras, Algérie) P76.
22. **Bachmann, J., & Hinman, T. (2008).** Garlic: Organic Production. National Center for AppropriateTechnology, une publication d'ATTRA, États-Unis. [En ligne].
23. **Baghiani, A. (2018).** Plantes médicinales activités antioxydantes et antibactériennes farida belkhiri.
24. **Bakhouch, H., &Derbal, S. (2017).** Mise en évidence et activité antioxydante de quelques métabolites secondaires de la plante *Petroselinumcrispum* MILL. Issue de deux régions distinctes.
25. **Balladin, D. A., & Headley, O. (1999).** Evaluation of solar dried thyme (*Thymus vulgaris* Linne) herbs. *Renewable Energy*, 17(4), 523-531
26. **Bandera EV, Freudenheim JL, Vena JE. (2001).** Alcohol consumption and lung cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 813-82.
27. **Basile, A., Biziato, D., Sherbet, G.V., Comi, P., Cajone, F., (2008).** Hyperthermia inhibits cell proliferation and induces apoptosis: Relative signaling status of P53, SI 00A4, and Notch in heat sensitive and resistant cell lines. *Journal of Cellular Biochemistry* 103, 212.

28. **Belazizia, S., Bettiche, H., & Bouchemma, A. (2019).** Extraction et caractérisation de la substance active de curcumine.
29. **Bell A., Bachman S. (2011).** *Ephedra alata*. The IUCN Red List of Threatened Species. T201688A9165505, The IUCN Red List Partnership. 7p
30. **Bellakhdar, J. (1997).** La pharmacopée marocaine traditionnelle. Ibis Press (Ed). Paris, 764p
31. **Beloued, A. (2014).** Plantes médicinales en Algérie, 7ème édition 281 pages p 86.
32. **Benarba, B., Belabid, L., Righi, K., amine Bekkar, A., Elouissi, M., Khaldi, A., & Hamimed, A. (2015).** Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers in Mascara (North West of Algeria). Journal of ethnopharmacology, 175, 626-637.
33. **Benbouali, M. (2006).** Valorisation des extraits de plantes aromatiques et médicinales de : « *Mentharotundifolia* et *Thymus vulgaris* » (Doctoral dissertation, Université de Chlef-Hassiba Benbouali).
34. **Benguerba, A. (2008).** Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espèce *inulacrithmoides* L.
35. **Benhamza, L. (2008).** Effets biologiques de la petite centauree *Erythraeacentaurium*. Thèse présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat d'état (Université Mentouri de Constantine),
36. **Benmalek Y, Yahia OA, Belkebir A, Fardeau M-L. (2013).** Anti-microbial and antioxidant activities of *Illicium verum*, *Crataegus oxyacanth* and *Spmonogyna* and *Allium cepa* red and white varieties. Bioeng. 4:244–248.
37. **Benmerzoug, A., Švarc-Gajić, J., Nastić, N., Guettaf, S., & Harzallah, D. (2020).** Subcritical water extraction of polyphenols from endemic Algerian plants with medicinal properties.
38. **Benzeggouta, N. (2005).** Etude de l'activité antibactérienne des huiles infusées de quatre plantes médicinales connues comme aliments.
39. **Benzemam, I., et Hadj Mbarek, H. (2018).** Etude ethnobotanique de plantes anticancéreuse utilisée en Algérie. (Université Ferhat Abbass Sétif 1, Algérie). 114. 75-89.  
Site : <https://drive.google.com/file/d/1z4K-pl79j-vwesATAIAJqUXeElf1AfyH/view?pli=1>  
(Consulte le 2 avril 2021)
40. **Berger A, (2003).** how does it work? Positron emission tomography. Bmj 326: 1449.  
Doi:10.1136/bmj.326.7404.1449
41. **Bernard, M., Couderc, R., & Cynober, L. (2005).** Les aliments traditionnels : remèdes de bonne femme ou pharmacopée du 21ème siècle l'exemple de la curcumine. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 40(6), 325-333
42. **Bernstein JF, Henderson BE. (1996).** Exogenous hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, Cancer Epidemiology and Prevention, New York, Oxford University Press, 462-488.

43. **Bershtein, L., Poroshina, T., Zimarina, T., Tsyrlina, E., Zhil'tsova, E., Kovalevskii. A., Semiglazov. V., (2004).** Expression of estrogen receptors-I and -A, in primary breast neoplasms and tumors exposed to neoadjuvant hormonal therapy. Bulletin of Experimental Biology & Medicine 138, 494-496.
44. **Berthelot T, Lain G, Latxague L, Deleris G. (2004).** Synthesis of novel fluorogenic L-Fmoc lysine derivatives as potential tools for imaging cells. J Fluoresc.;14:671 5
45. **Berthet, O. (2014).** Y a-t-il une place pour la phytothérapie dans la prévention des maladies cardiovasculaires ? (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat. 2014. Université JOSEPH FOURIER, faculté de pharmacie de Grenoble).
46. **Bhansali, A. K. (1975).** Monographic study of the family Rhamnaceae of India. Jodhpur: University of Jodhpur.
47. **Bishop, Jm. (1981).** Enemies within: the genesis of retrovirus oncogenes. Cell23: 5-6.
48. **Bishop, Jm. (1991).** Molecular themes in oncogenesis. Cell64: 235-48.
49. **Stahl-Biskup, E. (2002).** Essential oil chemistry of the genus Thymus- A global view. In E. Stahl-Biskup et F. Saez (Eds.) Medicinal and aromatic plants – Industrial profiles (Vol. 17) London: Taylor and Francis
50. **Bitam, R. (2012).** Inventaire des ressources médicinales et aromatiques dans la région de DjermaBatna par la méthode systématique. Mém master Ilen biologie : université El hadj lakhdar. Batna. Algérie (50p)
51. **Blackburn, GL., Wang, KA. (2007).** Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the women's intervention nutrition study (WINS). The American Journal of Clinical Nutrition.
52. **Bloedon, L. T., et Szapary, P. O. (2004).** Flaxseed and cardiovascular risk. Nutrition Reviews, 62(1), 18-27.
53. **Blumenthal M., King P. (1995).** Ma huang: ancient herb, modern medicine, regulatory dilemma; a review of the botany, chemistry, medicinal uses, safety concerns, and legal status of ephedra and its alkaloids. American botanical council ,34 :22–27p
54. **Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic. (2007).** (*Allium sativum L.*): Adverse effects and drug interactions in humans. Mol Nutr Food Res. nov ;51[11]:1386 97 Bruneton, J., (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Editions TEC & DOC, 3ème édition, PP 783- 785
55. **Bouakaz, I. (2006).** Etude phytochimique de la plante *Genista Microcephala*, Mémoire de Master, Batna
56. **Bouasla, A., et Bouasla, I. (2017).** Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria. Phytomedicine, 36, 68-81

57. **BOUDINA, N et CHOUYA, B. (2019).** Plantes médicinales et traitement anti cancer dans la région steppique du Hodna (M'sila). Thèse de doctorat. Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila.
58. **Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., &Ruberto, G. (2013).** Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of ethnopharmacology*, 148(2), 395-402.
59. **Boufeker, S., AggouneD, Zouleikha. (2018).** Isolement et Caractérisation Structurale de Curcuminoides d'Origine Naturelle. Mémoire De Master. Biochimie De La Nutrition. Constantine : Université Des Frères Mentouri, P3 ; P5 ; P6 ; P7 ; P11 ; P12
60. **Boughrara, B., Belgacem, L. (2016).** Ethnobotanical study closes to the population of the extreme north east of Algeria: the municipalities of El Kala National Park (EKNP). *Ind. Crops Prod.*, 88, 2-7.
61. **Bouhdid, S., Idaomar, M., Zhiri, A., Baudoux, D., Skali, N. S., &Abrini, J. (2006).** Thymus essential oils: chemical composition and in vitro antioxidant and antibacterial activities. Congrès International de Biochimie, 9-12 mai 2006, Agadir, Maroc
62. **Boulineau, F. (2006).** L'oignon. In : Doré C. &Varoquaux F., éd. Histoire et amélioration de cinquante plantes cultivées. Paris : INRA, 481-493.
63. **Bourgou, S., Ezzine, Y., Ben Mansour, R., Dakhlaoui, S., Selmi, S., Bachkouel,S., Msaada, K., Aidi-Wannes, W., Hiroko, I., Megdiche-Ksouri, W. (2020).** Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian Ephedra species: *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. *South African Journal of Botany*, 135, 421–428. Doi: 10.1016/j.sajb.2020.09.033
64. **Bousetla, A., Akkal, S., Medjroubi, K., Louaar, S., Azouzi, S., Djarri, L., ... et Seguin, E. (2005).** Flavonoid glycosides from *Ammoidespusilla*. *Chemistry of natural compounds*, 41(1), 95-96.
65. **Braga M.E.M., Moreschi S.R.M., Meireles M.A.A. (2006).** Effects of Supercritical Fluid Extraction on *Curcuma longa L.* and *Zingiber officinale R.* *Starches, Carbohydrate Polymers*, 63: 340-346 p
66. **Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. (2000).** Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World HealthOrgan*, 78 : 1078-1092.
67. **Bruneton, J. (2002).** Phytothérapie : les données de l'évaluation. Paris : Éditions TEC &DOC ; 242p.
68. **Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. Tech. ET Doc (eds), Lavoisier, Paris : 273-277, 366-377, 502-506.

69. **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants, 2nd ed. Intercept Ltd., Andover, UK.
70. **Bruneton, J. (2016).** Pharmacognose, phytochimie, plantes médicinales 5e édition (Lavoisier).
71. **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Editions TEC & DOC, 3ème édition, PP 783- 785
72. **Boyer, B., Marec, E. L., Ait-Ameur, A., Hauret, L., Dion, A. M., &Arterii-Tehau, C. (2003).** Tomodensitométrie : principes, formation de l'image. Encyclopédie médico-chirurgicale, 35-170.
73. **Budavari, S. (1996).** The Merck Index on CD-Room. By Merck& Co. Inc., White House Station, NJ, 12.
74. **Burt, S. (2004).** Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. International journal of food microbiology, 94(3), 223-253.
75. **Butola, J. S., & Samant, S. S. (2010).** Saussurea species in Indian Himalayan Region: diversity, distribution and indigenous uses. International journal of plant Biology, 1(1), e9-e9.
76. **Campisi J. (2003).** Cancer and ageing: rival demons? Nat rev cancer 3: 339-49
77. **Capasso, A. (2013).** Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. Molecules, 18(1), 690-700.
78. **Cario F. (2002).** *Stevia rebaudiana* Bert. Bertoni. Rapport de recherche. ENSSIB.
79. **Carrió, E., Vallès, J. (2012).** Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). J. Ethnopharmacol. 14, 1021–1040.
80. **Carter, J. F. (1996).** Sensory evaluation of flaxseed of different varieties. ProceedingsFlax Institute, 56(1), 201-203.
81. **Catoire, Z.H. et Bouet, C. (1999).** Les jujubiers ou genre *Ziziphus*. Fruit oubliés,
82. **Cavalier Cedric, DupriezCeline, Huret Jean-- Marie, Louisar Lauriane, Nebon Daniel, Mence Laura, Montard Carole, Morin Cyril. (2011).** La phytothérapie ou « l'art de soigner par les plantes » Unite d'enseignement semestre5.Pharmacologie et therapeutiques.pg 2
83. **Caveney, S., Charlet, D. A., Freitag, H., Maier-Stolte, M., &Starratt, A. N. (2001).** New observations on the secondary chemistry of world Ephedra (Ephedraceae). American journal of botany, 88(7), 1199-1208.
84. **Chabner, B.A., Roberts, T.G.Jr. (2005).** Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. Nature Reviews of Cancer 5, 65-72
85. **Cham, (2019).** (ch): internet. Springer Chapter 13. Available from,1438-1447

86. **Charloux A., Quoix E, Wolkove N. (1997).** The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol*,26, 14-23.
87. **Chen, W. L., Tsai, T. H., Yang, C. C., &Kuo, T. B. (2010).** Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *Journal of ethnopharmacology*, 130(3), 563-568.
88. **Chermat, S., Gharzouli, R. (2015).** Ethnobotanical Study of Medicinal Flora in the North East of Algeria An Empirical Knowledge in djebelzdim (Setif). *J. Mater. Sci. Eng.* 5, 50–59
89. **Cheurfa, M. (2015).**Intérêt des biomolécules d'origine végétale sur la santé (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat).
90. **Chouya, B., & Boudina, N. (2019).** Plantes médicinales et traitement anti cancer dans la région steppique du Hodna (m'sila) (Doctoral dissertation, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila).
91. **Christelle, H. (2010).**Le curcuma de l'épice au médicament (Doctoral dissertation, Thèse doctorat Université Henri Poincare Nancy : 17.18)
92. **CHU DE LIMOGES. (2013).** Peau de miel. [En ligne]. Disponible à l'adresse : [http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/peau\\_de\\_miel\\_w.pdf](http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/peau_de_miel_w.pdf)
93. **Churg A. (1994).** Lung cancer cell type and occupational exposure, in Samet Jm (ed): *Epidemiology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker, pp 413-436.
94. **CNRS. (2011).** La cellule animale, sagascience [En ligne] (Consulte le 10 mars 2021) <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/norm/global.htm>.
95. **Corzo-Martínez, M., Corzo, N., et Villamiel, M. (2007).** Biological properties of onions and garlic. *Trends in food science & technology*, 18(12), 609-625.
96. **Coste, H. (1937).** Flore descriptive et illustrée de la France de la Corse et des contrées limitrophes. Second Tirage, Paris – Librairie des Sciences et des Arts. 807 p
97. **Couic Marinnier F., Lobsteina. (2013).** Mode d'utilisation des huiles essentielles. *Actualités pharmaceutiques*. Vol. 525, pp. 26-30
98. **CRICKX. (2005).** Structure des annexes cutanées. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Vol. 132, pp. 33-46.
99. **Curcuma longa. (1999).** In: WHO Monographs on selected medicinal plants. Geneva, World Health Organization, 295p, Vol. 1: 115 – 125
100. **Vital Durand, D., Le Jeune. Dorosz, C. (2017).** Guide pratique des médicaments. Edition Maloine, 36ème édition, vol 31 ,pp2-3.

101. **Dahmani, F., Kachbi, A., & Ouahbi, K. (2019).** Détermination de la composition en oxydants et en minéraux des extraits de quelques herbes aromatiques. Optimisation du procédé d'extraction par les plans d'expériences (Doctoral dissertation, université Abderrahmane Mira-Bejaia, Algérie).
102. **Daniele, J. Thompson Coon, M. H, Pittler et E. Ernst. (2005).** Vitex agnuscastus". Drug Safety, vol.28, n°4, pp 319-332.
103. **Daoudi, B. B., et Guerine, L. (2020).** Importance thérapeutique de la plante ephedra alata subsp. Alenda dans la médecine traditionnelle pour la population de la région de Guettara (Djelfa, Algérie). Lejeunia, Revue de Botanique.
104. **Daun, J. K., Barthet, V. J., Chornick, T. L., & Duguid, S. (2003).** Structure, composition, and variety development of flaxseed. Flaxseed in human nutrition, (Ed. 2), 1-40.
105. **De Lannoy G., (2001).** Oignon *Allium cepa* L. In: Raemaekers R.H., ed. Agriculture en Afrique tropicale. Bruxelles : DGCI, 518-526. FAOSTAT, 2013. Base de données statistiques agricoles FAO, [http://faostat3.fao.org/browse/rankings/countries\\_by\\_commodity/F](http://faostat3.fao.org/browse/rankings/countries_by_commodity/F).
106. **Deans. (1998).** Chemical composition, antibacterial, and antioxidant activity of laurel, sage, rosemary, oregano and coriander essential oils. J. Essent. Oils, 1998, 10, P10.
107. **Deboise, D. (2001).** L'ail, histoire, culture, chimie, actions pharmacologiques, utilisations. Thèse : Pharmacie : Lille, p1.
108. **Delille L. (2007).** Les plantes médicinales d'Algérie. Ed. BERTI, Alger, P122.
109. **Delphine Lazaro. (2003).** Validation de la plate-forme de simulation GATE en Tomographie d'Émission Monophotonique et application au développement d'un algorithme de reconstruction 3D complète (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II). [https://inis.iaea.org/collection/nclcollectionstore/\\_public/37/017/37017872.pdf](https://inis.iaea.org/collection/nclcollectionstore/_public/37/017/37017872.pdf).
110. **Derbel, S., Touzard, B., Triki, MA., Et Chaieb, M. (2010).** Seed germination responses of the Saharan plant species *Ephedra alata* ssp. Alenda to fungicide seed treatments in the laboratory and the field. Flora, Vol. 205, pp. 471–474
111. **Devendeville, C. (2009).** Les zingiberacées: description et utilisations des principales épices de la famille (Doctoral dissertation).
112. **Diallo D., Sanogo R., Yasambou H., Traré A., Coulibaly K., Maïga A. (2004).** Etude des constituants des feuilles de *Ziziphus mauritiana* Lam (Rhamnaceae) utilisées traditionnellement dans le traitement du diabète au Mali. C.R. Chimie, 7 :1073-1080.
113. **Diehl, M. A., Schulz, C. M., Shaw, D. A., and Williams, T. M., (2001).** Bioflavonoids: a new approach in cosmetics. Cosmetics & toiletries manufacture worldwide, p.6.
114. **Dillekås, H., Rogers, M. S., & Straume, O. (2019).** Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? Cancer medicine, 8(12), 5574-5576.

115. **DINARVAND, M., & Zarinkamar, F. (2006).** Anatomy-taxonomy of the genus *Ziziphus* in Iran.
116. **Djemai, W. (2020).** Enquête sur l'usage des médecines alternatives et complémentaires/ phytothérapie au niveau du service d'oncologie, EPH Hakim Saadane Biskra.
117. **Dob, T., Dahmane, D., Benabdelkader, T., & Chelghoum, C.(2006).** Studies on the essential oil composition and antimicrobial activity of *Thymusalgeriensis* Boiss. et Reut. International Journal of Aromatherapy, 16(2), 95-100
118. **Du, L. J., Gao, Q. H., Ji, X. L., Ma, Y. J., Xu, F. Y., & Wang, M. (2013).** Comparison of flavonoids, phenolic acids, and antioxidant activity of explosion-puffed and sun-dried jujubes (*Ziziphus jujuba* Mill.). Journal of agricultural and food chemistry, 61(48), 11840-11847.
119. **Duggan bd, Dubeau l. (1998).** genetics and biology of gynecologic cancer. Curropinoncol, 10: 439-446.
120. **Dung, N. T., Kim, J. M., & Kang, S. C. (2008).** Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and the ethanol extract of *Cleistocalyxoperculatus* (Roxb.) Merr and Perry buds. Food and chemical Toxicology, 46(12), 3632-3639.
121. **Eddouks, M., Ajbli, M., Hebi, M. (2016).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in Daraa-Tafilalet region (Province of Errachidia), Morocco. J. Ethnopharmacol. 198, 516-530.
122. **Eelesra. (1999).** screening for hereditary cancer and genetic testing, epitomized by breast cancer. Eur j cancer, 35: 1954-1962.
123. **Eiznhamer D., Xu Z. (2004).** Betulinicacid: a promising anticancer candidate. Int Drugs4: 359-373
124. **EL Aloui M., Laamouri A., Albouchi A. Et Hasnaoui B. (2010).** Variabilité morphologique de quatre écotypes de *Ziziphus zizyphus* (L.) H. Karst en Tunisie (poster). 1er colloque International sur les Ressources Sylvopastorales et Développement Durable en Méditerranée, Tabarka.
125. **Eléonore Blandeau. (2012).** Etat des lieux du potentiel anticancéreux de neuf champignons macroscopiques(thèse de doctorat, UniversitéAngers, France)et leur activité antioxydante, Université de Abou BekrBelkaid-Tlemcen, P1-51.
126. **Evreinoff V.A. (1964).** Notes sur le jujubier (*Ziziphus jujuba Gaertner*). Journal d'agriculture tropicale et de botanique appliqué, 11, 177-187.
127. **Mvé-Mba, C. E., Menut, C., Lamaty, G., Zollo, P. A., Tchoumboungang, F., &Bessière, J. M. (1994).** Aromatic plants of tropical central Africa. Part XIX. Volatile components from leaves of two lamiaceae from Cameroon: leucas deflexa hook and Solenostemonmonostachyus (P. Beauv.) Briq. Flavour and fragrance journal, 9(6), 315-317.

128. **Faivre Cl., Lejeune R., Staub H., Goetz P. (2006).** *Zingiber officinale Roscoe*.  
Phytothérapie – Monographie médicalisée, volume 4. Pp 99-102
129. **Fakchich, J., Elachouri, M. (2014).** Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *J. Ethnopharmacol.* 154, 76–87.
130. **Farhi DC, Rosenthal NS. (2000).** acute lymphoblastic leukemia. *Clin labmed*, 20:17-28, vii.
131. **Faugas G. (1965).** Guide des travaux pratique en matière médicale pharmacognosie. France : JOUVE
132. **Feng, L., Liu, P., Zheng, P., Zhang, L., Zhou, J., Gong, Z., ... & Wan, X. (2020).** Chemical profile changes during pile fermentation of Qingzhuan tea affect inhibition of  $\alpha$ -amylase and lipase. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.
133. **Ferguson LR. (1999).** Natural and man-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Mutat Res*, 443: 1-10
134. **Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P. (2001).** *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press
135. **Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2020).** Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
136. **Fink. M. (1984).** L'imagerie du corps humain, chapitre les méthodes ultrasonore en imagerie médicale, pages 1–51. Responsable scientifique : j. Lewiner, les éditions de physique édition,
137. **Folgueras AR, Pendas AM, Sanchez LM, Lopez-Otin C. (2004).** Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *International Journal of Developmental Biology*, 48(5-6), 411-424.
138. **Fort. G. (1976).** Guide de traitement par les plantes médicinales et phytocosmétologie. Paris, édition Heures de France, 01
139. **Foury C. & Schweisguth B. (1992).** L'oignon. In: Gallais A. & Bannerot H., eds. *Amélioration des espèces végétales cultivées*. Paris : INRA, 406-419.
140. **Franck, C. A. R. I. O. (2002).** *Stevia rebaudiana* Bert. Bertoni. Rapport de recherche. ENSIB
141. **Freireichej, lemak n. (1991).** *Milestones in leukemia research and therapy*, baltimore, maryland, Johns Hopkins University Press.
142. **Fritsch R.M. & Friesen N., (2002).** Evolution, domestication and taxonomy. In: Rabinowitch H.D. & Currah L., eds. *Allium cepa science: recent advances*. Wallingford, UK; New York, USA: CABI Publishing, 5-30.

143. **Futura, L. S. (2017).** 5 nouvelles particules découvertes au LHC (No. PRESSCUT-H-2017-042).
144. **Gambini D-J, Granier R. (2007).** Manuel pratique de radioprotection. Paris ; Cachan : Tec & Doc-Lavoisier ; Ed. Médicales Internationales ; 666 p.
145. **Gao, Q. H., Wu, C. S., & Wang, M. (2013).** The jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) Fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(14), 3351-3363.
146. **GAOUJI, A. (2016).** Étude synthétique des mécanismes d'actions des plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'asthme (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT, Maroc).
147. **Ghasemzadeh A., Jaafar H.Z.E., Rahmat A. (2010).** Elevated Carbon Dioxide Increases Contents of Flavonoids and Phenolic Compounds, and Antioxidant Activities in Malaysian Young Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) Varieties, *Molecules*, 15: 7907-7922 p.
148. **Ghazanfari, T., Yaraee, R., Rahmati, B., Hakimzadeh, H., Shams, J., & Jalali-Nadoushan, M. R. (2011).** In vitro cytotoxic effect of garlic extract on malignant and nonmalignant cell lines. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 33(4), 603-608.
149. **Ghedabnia S, M. K. (2008).** Inventaire de quelques espèces spontanées à caractère médicinale hypoglycémiant utilisées dans la région d'Ouargla.
150. **Gigon, F. (2012).** Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytothérapie*, 10(2), 87-91.
151. **Gilbert, F. J., & Pinker-Domenig, K. (2019).** Diagnosis and staging of breast cancer: When and how to use mammography, tomosynthesis, ultrasound, contrast-enhanced mammography, and magnetic resonance imaging. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels* 2019-2022, 155-166.
152. **Gingembre.(2016).** | Eurobroker [Internet]. [Cité 28 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.eurobroker.fr/gingembre>
153. **Goetz, P., & Ghedira, K. (2012).** Introduction à la phytothérapie anti-infectieuse. In *Phytothérapie anti-infectieuse* (pp. 3-14). Springer, Paris.
154. **Gomaa E. Z. (2013).** In vitro Antioxidant, Antimicrobial, and Antitumor Activities of Bitter Almond and Sweet Apricot (*Prunus armeniaca* L.) Kernels. *Food Sci. Biotechnol.* 22(2): DOI 10.1007/s10068-013-0101-1, p 455-463
155. **Gonzalez-Trujano, M.E., Pena, E.I., Martinez, A.L., Moreno, J., Guevara-Fefer, P., Deciga-Campos, M., Lopez-Munoz, F.J. (2007).** Evaluation of the antinociceptive effect of *Rosmarinus officinalis* L. using three different experimental models in rodents. *J Ethnopharmacol.* 111 : 476-482.

156. **Gouri, Saida. (2017).**Caractérisation physicochimique et microbiologique des eaux de l'Oued de Seybouse et leur impact sur la qualité biochimique du persil « *Pétroselinum crispum* » var néapolitanum. Thèse De Doctorat. Ecophysiologie Végétale. Annaba : université Badji Mokhtar, P87 ; P88
157. **Greene, F. L., Balch, C. M., Fleming, I. D., Fritz, A., Haller, D. G., Morrow, M., & Page, D. L. (Eds.). (2002).** AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors. Springer Science & Business Media.
158. **Groor H R, Raven. (1998).** Tissue in jury reactive oxygen's perices and the protective effeci of flavonoidesfondamclin; pharmacol des publications universities
159. **Gross E. (2011).** <http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/journee-prostate/2011/dossierpresse.pdf>
160. **Grünwald, J., & Jänicke, C. (2006).** Guide de la phytothérapie. Marabout.
161. **Guelmine, M. (2018).** Etude de l'activité antibactérienne des extraits de deux plantes médicinales (*Artemisia herba alba*) et (*Nerium oleander*) dans la région de Biskra. Jury.
162. **Guendzi C. (2017).** Contribution à l'analyse physico-chimique de l'huile d'arachides, d'amandes et de leur mélange. Détermination de leurs pouvoirs antimicrobiens. Diplôme de master. Université de Tlemcen. Page 21-36.
163. **Guenther E. (1948).** The essential oils: history, origin in plants, production and analysis, Vol 1, RE. Krieger publishing Co, Malabar,p774.
164. **Guillen, M. D., & Manzanos, M. J. (1998).** Study of the composition of the different parts of a Spanish *Thymus vulgaris* L. plant. Food Chemistry, 63(3), 373-383.
165. **Guzel, F., Saygili, H., Gulbahar, A.S., Filiz, K. (2015).** New low-cost nanoporous carbonaceous adsorbent developed from carob (*Ceratonia siliqua*) processing industry waste for the adsorption of anionic textile dye: characterization, equilibrium and kinetic modeling. J. Mol. Liq. 206, 244– 255.
166. **Gwari, G., Bhandari, U., Andola, H.C., Lohani, H., Chauhan, N. (2013).** Volatile constituents of *Saussurea costus* roots cultivated in Uttarakhand Himalayas, India. Pharmacognosy Research 5(3), 179–182.
167. **Hadjarab,k. Bouzid. (2019).** Marqueurs tumoraux : utilité en cancérologie et en pratique clinique. Centre pierre & marie curie, Alger.
168. **Hajra, P.K., Rao, R.R., Singh, D.K., Uniyal, B.P. (1995).** Flora of India, BSI, Calcutta, India, pp. 12–13.
169. **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O. (2007).** Le stress oxydant. Revue Médicale de Liège. 62, 628-638.

170. **HALSTED W.S. (1907).** The results of radical operations for the cure of carcinomas of the breast, Ann Surg, vol. 46, 1-10.
171. **Hamilton, S. R., Vogelstein, B., & Kudo, S. (2000).** Carcinoma of the colon and rectum In: Hamilton SR and Aaltonem LA: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System.
172. **Hammiche, V ; Racida, M ; Mohamed, A. (2013).** Plantes toxiques à usage médical du pourtour méditerranéen. Paris, p29-p35.
173. **Han B.H., Park M.H. (1986).** Studies on the sedative alkaloids from Ziziphus spinosasemen (seed). SaengyakHakhoechi. 16: 233-238.
174. **Hanahan D, Weinberg Ra. (2000).** The hallmarks of cancer. Cell 100: 57-70
175. **Hansen, SL. (2001).** Content of free amino acids in onion (*Allium cepa* L.) as influenced by the stage of development at harvest and long-term storage. Acta AgrScand B-S P. 51(2) :77–83.
176. **Haudret J-C. (2004).** Bien se soigner par les plantes. 1ère édition. Paris : éd SOLAR ;
177. **Hauner, D., Janni W., Rack, B., Hauner, H. (2011).** The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. Deutsches Ärzteblatt International, 108(47), 795.
178. **Hayes RB, Songnian Y, Dosemeci M, Linet M. (2001).** Benzene and lymphohematopoietic malignancies in humans. Am J Ind Med, 40: 117-126.
179. **Hedges L, Lister C. (2007).** The nutritional attributes of *Allium* species. Crop and food research confidential report. 1814. New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited.
180. **Hegazi G.A.E. et El-Lamey T.M. (2011).** In vitro Production of Some Phenolic Compounds from Ephedra alata decne. J. Appl. Environ. Biol. Sci., Vol, 1, N°8, pp.158-163
181. **Heli Jroy RD, Shanna Lundy MS, Chad Eriksen BA et Beth K. (2007).** Flaxseed: A Review of Health Benefits, Pennington Nutrition N°5, 4p
182. **Herbinet, C. (2004).** Les compléments alimentaires en phytothérapie (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
183. **Hermier, D., Morise, A., Ferezou, J., Riottot, M., Fénart, E., & Weill, P. (2004).** Influence de la Forme d'apport des lipides de la graine de lin sur le métabolisme du cholestérol chez le Hamster. Oléagineux, Corps gras, Lipides, 11(3), 230-236
184. **Heron, J.F. (2003).** La classification des cancers. Cancérologie générale. Polycopié faculté de médecine de Caen – France
185. **Hilgers W, Kern SE. (1999).** Molecular genetic basis of pancreatic adenocarcinoma. Genes chromosomes cancer, 26: 1-12.
186. **HONTAAS Agathe, (2014),** Prise en charge des patients cancéreux
187. **Huang J. Et Price R.A. (2003).** Estimation of the Age of Extant Ephedra Using Chloroplast rbcL Sequence Data. Mol. Biol. Evol., Vol. 20, N°3, pp435–440.

188. **Hudaib M., Speroni E., Pietra A.M.D., et Carvin V. (2002).** GC/MS evaluation of thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil composition and variations during the vegetative cycle. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 29(4), 691-700.
189. **Hung, J.Y., Hsu, Y.L., Ni, W.C., Tsai, Y.M., Yang, C.J., Kuo, P.L. (2010).** Oxidative and endoplasmic reticulum stress signalling are involved in dehydrocostuslactone-mediated apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer* 68(3), 355–365.
190. **Hurtel JM pour Phytomania. (2013).** *Stévia*. <http://phytomania.com/frame1024.htm> (consulté le 12/11/2013)
191. **Hyuga S. (2016).** Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a safer alternative to ephedra with comparable analgesic, anticancer, and anti-inuenza activities. *J Nat Med.*;70(3):571–83.
192. **Ianni F, Lisanti A, Marinozzi M, Camaioni E, Pucciarini L, Massoli A, Sardella R, Concezzi L, Natalini B. (2018).** Amino acid content in onions as potential finger prints of geographical origin: the case of *rossa da inverno* sel. RojoDuro. *Molecules*. 23(6):1259–1271.
193. **IARC. (1972-2001).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vols 1-78, Lyon, IARCPress.
194. **IARC. (1988).** Alcohol Drinking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 44), Lyon, IARCPress.
195. **IARC. (1996).** Some Pharmaceutical Drugs (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 66), Lyon, IARCPress.
196. **IARC. (1998).** Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 72), Lyon, IARCPress.
197. **IARC. (2002).** Man-made Vitreous Fibres, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 81, Lyon, IARCPress.
198. **Ickert-Bond S., Wojciechowski M, (2004).** Phylogenetic relationships in Ephedra (Gnetales): Evidence from nuclear and chloroplast DNA sequence data. *Systematic Botany*, 29(4):834-849p
199. **Ikram, M., Ogihara, Y., & Yamasaki, K. (1981).** Structure of a new saponin from *Zizyphus vulgaris*. *Journal of Natural products*, 44(1), 91-93.
200. **Ilyas M, Straub J, Tomlinsonip, Bodmerwf. (1999).** Genetic pathways in colorectal and other cancers. *European Journal of Cancer*, 35(14), 1986-2002.
201. **Imran, M., Ahmad, N., Anjum, F.M., Khan, M.K., Mushtaq, Z., Nadeem, M., and Hussain, S. (2015).** Potential protective properties of flax lignan secoisolariciresinoldiglucoside. *Nutrition journal*, 14(1), 1-7.
202. **INCa. (2010).** Les traitements du cancer du côlon. Institut national du cancer ;

203. **Institut national du cancer. (2009).** Les types de chirurgie et leurs buts [Internet]. Institut national du cancer. [cited 2013 Sep 16]. Available from: <http://www.ecancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chirurgie/types-et-objectifs>
204. **Institut National Du Cancer. (2017).** Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. [en ligne]. [Consulté le 19 décembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapiespecifique/Immunotherapie-mode-d-action>(consulte le 10 mars 2021)
205. **Iserin P. (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales. 2ème édition. Londres : Larousse.
206. **Iserin P., Masson M., Restellini J. P., Ybert E. (2001).** Delaage de meus a., moulard f., zha e., de la roque r., de la roque o., vican p., deesalle -feat t., biaujeaud m., ringuet j., bloth j., botrel A., \_ Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2ème édition de VUEF, Hong Kong : 335
207. **Jacamon, M. (1985).** Les arbres à fruits sec : Amandier, châtaignier, noisetier, noyer. « La maison rustique ». P. 40.
208. **Jaffe Es, Harrisnl, Stein H, Vardimanjw, Eds. (2001).** World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, lyon, iarcpress.
209. **Jamal Bellakhdar. (2006).** Précis de phytothérapie moderne ; plantes médicinales au Maghreb et soin de base / Edition le Fennec 2006 Pages : 294-295.
210. **Jansen P.C.M., Grubben G.J.H., Cardon D. (2005).** Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen, Pays-Bas, PROTA. 238p
211. **JaradatNidal , Fatima Hussen , Anas Al Ali. (2015).**Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of *Ephedra alata*Decne. J. Mater. Environ. Sci, 6(6), 1771-1778.
212. **Jardinier M. (2021).**<https://sites.google.com/site/thymvarenave/description-botanique> (consulte le 12 avril 2021).
213. **Jayaraman, S., Manoharan, M.S. et Illanchezian, S. (2008).** In-vitro Antimicrobial and Antitumor Activities of *Stevia Rebaudiana* (Asteraceae) Leaf Extracts. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 7, 1143-1149
214. **Jean pergrale-echographiemédicale. (2005).**Principes et applications Philips médicauxsystemresache paris.
215. **Jentzscha, P. V., Torrico-Vallejosb, S., Mendieta-Britob, S., Velásquezc, V. P. L., Buendía-Atencioc, C., Ciobotăd, V., &Ramose, L. A. (2012).** Raman spectroscopy for the detection of counterfeit stevia products.

216. **Jeong, C. H., Bode, A. M., Pugliese, A., Cho, Y. Y., Kim, H. G., Shim, J. H., ... & Dong, Z. (2009).** Gingerol suppresses colon cancer growth by targeting leukotriene A4 hydrolase. *Cancer research*, 69(13), 5584-5591
217. **Jolad, S. D., Lantz, R. C., Chen, G. J., Bates, R. B., & Timmermann, B. N. (2005).** Commercially processed dry ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-stimulated PGE2 production. *Phytochemistry*, 66(13), 1614-1635
218. **Jones Kw, Singh L, Edwardsrg. (1987).** The use of probes for the y chromosome in preimplantation embryo cells. *Hum reprod*;2: 439-45.
219. **Jorgensen J, Imriecw. (1998).** pancreatic cancer. In: morris d, kearsley j., williams c. Eds, *cancer: a comprehensive clinical guide*, harwood academic publishers, 305-315.
220. **Jung, S. (2005).** Apport des drogues végétales dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'hypercholestérolémie (Doctoral dissertation, UHP Université Henri Poincaré)
221. **Jurenka, J. S. (2009).** Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative medicine review*, 14(2).
222. **Kabouche, Z., Boutaghane, N., Laggoune, S., Kabouche, A., Ait-Kaki, Z., & Benlabed, K. (2005).** Comparative antibacterial activity of five *Lamiaceae* essential oils from Algeria. *International Journal of Aromatherapy*, 15(3), 129-133.
223. **Kalemba, D. A. A. K., & Kunicka, A. (2003).** Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current medicinal chemistry*, 10(10), 813-829.
224. **Kaloustian. J et Hadji-Minaglou. F. (2013).** « La connaissance des huiles essentielles : qualité et aromathérapie : Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée » ; Edition Springer Science & Business ; pp11.
225. **Karabin, M., Hudcova, T., Jelinek, L., & Dostalek, P. (2015).** Biotransformation and biological activities of hop flavonoids. *Biotechnology advances*, 33(6), 1063-1090
226. **Karna, P., Chagani, S., Gundala, S. R., Rida, P. C., Asif, G., Sharma, V., ... & Aneja, R. (2012).** Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *British journal of nutrition*, 107(4), 473-484.
227. **Kawamori, T., Lubet, R., Steele, V. E., Kelloff, G. J., Kaskey, R. B., Rao, C. V., & Reddy, B. S. (1999).** Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer research*, 59(3), 597-601.

228. **Kazemi, S., Shirzad, H., &Rafieian-Kopaei, M. (2018).** Recent findings in molecular basis of inflammation and anti-inflammatory plants. *Current pharmaceutical design*, 24(14), 1551-1562.
229. **Kebili Zohra, (2016).** Contribution à l'étude de quelques activités biologiques des extraits de *Ephedra alata* de la région de Ouargla. Mémoire de magister : Biochimie et Analyse des Bioproduits. Université Kasdi Merbah-Ouargla. 102p.
230. **Kelsey JL, Gammon MD, John EM, (1993).** Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15 : 36-47
231. **Khadivi, A., Mirheidari, F., Moradi, Y., &Paryan, S. (2021).** Identification of superior jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) genotypes based on morphological and fruit characterizations. *Food Science & Nutrition*.
232. **Khireddine, H. (2014).** Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie (Doctoral dissertation, Université de Boumerdès-M'hamed Bougara).
233. **Kiladjina J ,(2019).** <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapiespecifique/Immunotherapie-mode-d-action>.(Consulte le 20 février 2021).
234. **Kim D.S.H.L., Pezzuto J.M., Pisha E. (1998).** Synthesis of betulinic acid derivatives with activity against human melanoma. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 8: 1707-1712.
235. **Kim, E.J., Lim, S.S., Park, S.Y., Shin, H.K., Kim, J.S., Park, J.H., (2008).** Apoptosis of DU145 human prostate cancer cells induced by dehydrocostus lactone isolated from the root of *Saussurea alata*. *Food and Chemical Toxicology* 46(12), 3651–3658.
236. **King, R.J.B. (1996),** *Cancer biology*. Edition Harlow, Essex (England), 227p.
237. **Kinghorn A., and Brown D. (1995).** Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature medicine*, 1(10), 1046-1051.
238. **Kirmann, A., Cantacuzene, J., Duhamel, P. (1975),** *Chimie organique fonctions complexes*, tome 3, éd. Librairie Colin. Paris, p :197-199
239. **Ko MJ, Cheigh CI, Cho SW, Chung MS. (2011).** Subcritical water extraction of flavonol quercetin from onion skin. *J Food Eng.* 102(4):327–333.
240. **Ko, S. G., Koh, S. H., Jun, C. Y., Nam, C. G., Bae, H. S., & Shin, M. K. (2004).** Induction of apoptosis by *Saussurea alata* and *Pharbitis nil* on AGS gastric cancer cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(10), 1604-1610.

241. **Kulišić, T., Dragović-Uzelac, V., & Miloš, M. (2006).** Antioxidant Activity of Aqueous Tea Infusions Prepared from Oregano, Thyme and Wild Thyme. *Food Technology & Biotechnology*, 44(4).
242. **Kunnumakkara, A. B., Anand, P., & Aggarwal, B. B. (2008).** Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer letters*, 269(2), 199-225.
243. **Laamouri, A. (2009).** Contribution à l'étude des jujubiers en Tunisie : Identification, caractérisation, adaptation au déficit hydrique et multiplication (Doctoral dissertation, Ph. D., National Agronomic Institute. Tunisia, Tunisia).
244. **Lahiaoui, S. (2016).** Médecine complémentaire en oncologie. (Thèse de Doctorat. Université KADI AYYAD. Maroc), 102, 7-28.
245. **Lajoie-mazenc, joncquez isabelle. (2014).** Prise en charge des patients cancéreux a l'officine (these de docteur, universitetoulouse iii paulsabatie, france).
246. **Lakhdari, W., Dehliz, A., Acheuk, F., Mlik, R., Hammi, H., Doumandji-Mitiche, B., Gheriani, S., Berrekbia, M., Guermit, K., Chergui, S. (2016).** Ethnobotanical study of some plants used in traditional medicine in the region of ouedrigh (Algerian Sahara). *J. Med. Plants Studies* 4, 204– 211.
247. **Lasker, J. M., Huang, M. T., & Conney, A. H. (1984).** In vitro and in vivo activation of oxidative drug metabolism by flavonoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 229(1), 162-170.
248. **Laurén pa. (1965).** the two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta patholmicrobiolscand*, 64: 31-49.
249. **Lazrak fatimazahrae. (2017).** Histoire de l'endoscopie en urologie (thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc)
250. **Le Bon, A. M. (2016).** Alliées et prévention des cancers. *Phytothérapie*, 14(3), 159-164.
251. **Lee S., Min B., Lee C., Kim K., Kho Y. (2003).** Cytotoxic triterpenoids from the fruits of *Zizyphus jujuba*. *Planta Medica* 69: 18-21.
252. **Leshaf, H., & Alahoum, A. (2013).** L'effet cicatrisant et antibiotique du miel d'Eucalyptus Etude prospective au niveau du service de Chirurgie générale « B » CHU TLEMCEM (Doctoral dissertation).
253. **Lesser, M. (1987).** La thérapie des vitamines et de l'alimentation : pour retrouver son équilibre. Collection Une approche holistique de la sante. Editeur Terre vivante (Paris), 222p
254. **Li J., Fan L., Ding SH., Ding X. (2007).** Nutritional composition of five cultivars of Chinese jujube. *Food chemistry*, 103: 454-460.

255. **Lim, H.S., Jin, S.E., Kim, O.S., Shin, H.K., Jeong, S.J. (2015).** Alantolactone from *Saussurealappa* exerts antiinflammatory effects by inhibiting chemokine production and STAT1 phosphorylation in TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ -induced in HaCaT cells. *Phytotherapy Research* 29(7), 1088–1096.
256. **Limberger R.P. Jacques A.L.B. ; Schmitt G.C. et Arbo M.D. (2013).** Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*, pp. 1218- 1237.
257. **Limonier, A. S. (2018).** La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie.
258. **Liu W.K., Ho J.C.K., Cheung F.W.K., Liu B.P.L., YeW.C. and Che C.T. (2004).** Apoptotic activity of betulinic acid derivatives on murine melanoma B16 cell line. *European Journal of Pharmacology* 498: 71-78
259. **Liu, Z.L., He, Q., Chu, S.S., Wang, C.F., Du, S.S., Deng, Z.W. (2012).** Essential oil composition and larvicidal activity of *Saussurealappa* roots against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *ParasitologyResearch* 110(6), 2125–2130.
260. **LIVON D., MORETTA J., NOGUES C. (2019).**What attitude to women at high risk of breast cancer? *Presse medicale* (Paris, France: 1983), 48(10), 1092-1100.
261. **Lucio-Eterovic AK, Piao Y, de Groot JF. (2009).** Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res.*; 15:4589-99.
262. **Maggi, F., Cecchini, C., Cresci, A., Coman, M. M., Tirillini, B., Sagratini, G., & Papa, F. (2009).** Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from *Ferula glauca* L. (*F. communis* L. subsp. *glauca*) growing in Marche (central Italy). *Fitoterapia*, 80(1), 68-72.
263. **Mahajan, R. T., and Chopda, M. Z. (2009).** Phyto-Pharmacology of *Ziziphus jujuba* Mill-A plant review. *Pharmacognosy Reviews*, 3(6), 320.
264. **Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., et Srimal,R. C. (2006).**Multiple biological activities of *curcumin*: a short review. *Life Sci*, 78(18), 2081-2087
265. **Mahmood Khan A, Shahzad A, M, Raza M. (2015).** Imran M & Shabbir A. *Zingiberofficinale* ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response *Pharmaceutical*;53: 359-367
266. **Makarem, N., Chandran, U., Bandera, E. V., & Parekh, N. (2013).** Dietary fat in breast cancer survival. *Annual review of nutrition*, 33, 319-348.
267. **Manjili, M.H., Wang, X.Y., Park, J., Macdonald, J.J. Li, Y.R., Van-Schie, C.A.A., Subject, J.R., (2002).** Cancer immunotherapy: stress proteins and hyperthermia. *International Journal of Hypothermia* 18, 506-520

268. **Manju, V., & Nalini, N. (2005).** Chemopreventive efficacy of ginger, a naturally occurring anticarcinogen during the initiation, post-initiation stages of 1, 2 dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Clinica Chimica Acta*, 358(1-2), 60-67
269. **Max R. Dominique R. Didierguedon. Christelle R-S.Elsa R. (2007).** 120 plantes médicinales, Edition 9. Paris : Alpen éditions, France
270. **Mbarek LA, Mouse HA, Elabbadi N, Bensalah M, Gamouh A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A, Kamal M, Dalal A, Zyad A. (2007).** Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 839-847.
271. **McCalley, D.V. (2002).** Analysis of the Cinchona alkaloids by high-performance liquid chromatography and other separation techniques, Review. *Journal of Chromatography A*, 967, 1–19
272. **McCawley LJ, Matrisian LM. (2001).** Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol.*; 13:534 40.
273. **Mcguire A, Brown J A.L., Malone C, McLaughlin R and Kerin Mj. (2015).** Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers*, 7(2), 908-929.
274. **Mebarki N., (2010).** Thèse de magistère. De chimie, Université –M'Hamed Bougara-Boumerdes.
275. **Mebarki, A. (2017).** Contribution à l'étude de la qualité des huiles d'amande douce (*Prunus amygdalus dulcis*) et amère (*Prunus Amygdalus amara*) par des méthodes physicochimiques, et leur activité antioxydante. (Mémoire De Master. Science Des Aliments TLEMCEEN: Université Abou Bekr Belkaid).
276. **Meddour, R., Meddour-Sahar, O. (2015).** Medicinal plants and their traditional uses in Kabylia (Tiziouzzou, Algeria). *Arabian Journal of Medicinal & Aromatic Plants*. 1, 137– 151.
277. **Menabde, G.T., Natroshvili, N.D., Natroshvili, T.D. (2006).** Ozonotherapy for the treatment of parodontitis. *Georgian Medical News* 134, 43-46
278. **Mercader A. G., Duchowicz P. R., Fernández F. M., Castro E. A., Bennardi D. O., Autino J. C., Romanelli G. P. (2008).** QSAR prediction of inhibition of aldose reductase for flavonoids. *Bioorgan. Med. Chem.*, 16, 7470–7476
279. **Miara, M.D., aithammou, M. Hadjadj-Aoul, S. (2013).** Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans la région de Tiaret (Algérie). *Phytothérapie* 11, 206–218.
280. **Minn AJ, Kang Y, Serganova I, Gupta GP, Giri DD, Doubrovin M et al. (2005).** Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest.*; 115:44 55.

281. **Mir, Mushtaq A. (2020).** *Saussureacostus*: A Source of Anticancer Bioactives. Current Topics in Medicine and Medical Research, 71.
282. **Mishra R K, Kumar A, Kumar A. (2012).** Pharmacological Activity of *Zingiber officinale*.ijpcs, 1(3):1422-1427 p
283. **Mohammed R. (2021).**<https://sites.google.com/site/thymvarenave/description-botanique> (consulte le 05 avril 2021).
284. **Moon, S.M., Yun, S.J., Kook, J.K., Kim, H.J., Choi, M.S., Park, B.R., Kim, S.G., Kim, B.O., (2013).**Anticancer activity of Saussurealappa extract by apoptotic pathway in KB human oral cancer cells. Pharmaceutical Biology 51(11), 1372–1377
285. **MOUGHAMIR, P. K., GRECHE, P. H., KANDRI, P. N. I., MISBAHI, P. K. (2012).**Méicinales, P., & de Taounate, A. BENFARES Aziza
286. **Mouhcine bendahou.(2012).** Examen extemporané en pathologie mammaire (these de doctorat, universite sidi mohammed ben abdellah, maroc)
287. **Moyret-Lalle, C., Pommier, R., Bouard, C., Nouri, E., Richard, G., & Puisieux, A. (2016).** Plasticité des cellules cancéreuses et dissémination métastatique. Médecine/sciences, 32(8-9), 725-731.
288. **Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M. E., ... & Zlotnik, A. (2001).** Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. nature, 410(6824), 50-56.
289. **Munoz N, Boschfx, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, And Meijer C. (2003).** Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N engl j med; 348:518-27.
290. **Nawwar, M. M., Ishak, M. S., Michael, H. N., & Buddrus, J. (1984).** Leaf flavonoids of *Zizyphus spina-christi*. Phytochemistry, 23:2110-2111
291. **Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. (2002).** Meat consumption and colorectal cancer risk: dose response meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer, 98: 241-256
292. **Nultsch W. (1969).** Botanique Générale, éd. Louis Pasteur, 319-320
293. **Obermeier, M. T., White, R. E., & Yang, C. S. (1995).** Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities. Xenobiotica, 25(6), 575-584.
294. **Offord E. A., Macé K., Ruffieux C., Malnoë A. ET Pfeifer A. M. (1995).** Rosmary components inhibit benzo [a] pyrene-induced genotoxicity in human bronchicalcells.Carcinogenesis. 16 (9): 2057-2062
295. **Omar, A., Mohammed El haykle, M. (1993).** Plantes médicinales et aromatiques deuxième édition, installation connaissance D’Alexandrie, p:13-134

296. **Omar, S. H., & Al-Wabel, N. A. (2010).** Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(1), 51-58.
297. **OMS. (2021).** <https://news.un.org/fr/story/2021/02/1088422> (consulte le 03 mai 2021)
298. **Oomah, B. D. (2003).** Processing of flaxseed fiber, oil, protein, and lignan. *Flaxseed in human nutrition*, (Ed. 2), 363-386
299. **Organisation mondiale de la Santé. (1999).** Global Status Report on Alcohol, Geneva, OMS.
300. **Organisation Mondiale de la Santé. (2000).** Fact Sheet No. 187: Air Pollution, OMS, Genève
301. **Ouelbani, R., Bensari, S., nardjesmouas, T., Khelifi, D. (2016).** Ethnobotanical investigations on plants used in folk medicine in the regions of Constantine and Mila (Northeast of Algeria). *J. Ethnopharmacol.* 194, 196–218.
302. **Ouis, N. (2015).** Etude chimique et biologique des huiles essentielles de coriandre, de fenouil et de persil. Thèse De Doctorat. Chimie Organique. Oran : Université d'Oran 1, P28 ; P30.
303. **Ould El Hadj, M.D., Hadj-Mahammed, M., Zabeirou, H. (2003).** Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région d'ouargla (Sahara septentrionalest). *Courrsav.* 3, 47–51.
304. **Overall, CM. (2004).** Dilating the degradome: matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) cuts to the heart of the matter. *Biochemical Journal*, 383(3), E5.
305. **Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., & Tanaka, T. (2009).** Preclinical assays for identifying cancer chemopreventive phytochemicals. *ScholarlyResearch Exchange*, 2009.
306. **Ozenda P., (1991).** Flore et végétation du Sahara. Centre National De La Recherche Scientifique, Paris (3ème Ed.). 662 p
307. **PALICI J. F, (2016).** Valorisation des Activités biologiques de certaines espèces végétales sahariennes Nord-africaines. Thèse de Doctorat en Sciences Agronomiques, Biotechnologies Agro-alimentaires, Université de Bordeaux, France, 156 p.
308. **Palli D. (2000).** Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol*, 35 Suppl 12: 84-89.
309. **Pandey, M. M., Rastogi, S., & Rawat, A. K. S. (2007).** *Saussurea costus*: Botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3), 379–390. doi: 10.1016/j.jep.2006.12.033
310. **Parada, M., Carrió, E., Bonet, M.A., Vallès.J. (2009).** Ethnobotany of the Alt Empordà region (Catalonia, Iberian Peninsula) Plants used in human traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* 124, 609–618.

311. **Pareek, O.P., (2002).** *Ber-Ziziphus mauritania*. Available by International Centre for Underutilized crops, University of Southampton, Southampton.
312. **Parkin Dm, Whelansl, Ferlay J, Raymond L, Young J, Eds. (1997).** Cancer incidence in five continents, vol. Vii (iarc scientific publication no. 143 and iarcancerbase no.2), lyon, iarcpress, 9-23p.
313. **Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. (2004).** Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nature Rev Immunol.*;4:617 29.
314. **Paul, S., Étienne R. (2002).** Immunothérapie génique du cancer. *Transfusion Clinique & Biologique* 9, 301-321
315. **Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M, eds. (1994).** Occupational Cancer in Developing Countries (IARC Scientific Publications, No. 129), Lyon, IARCPress.
316. **Pelt, J. M. (1980).** Les drogues, leur histoire, leurs effets. Doin.
317. **Pendbhaje, N. S., Narang, A. P., Pathan, S. M., Raotole, S. A., & Pattewar, S. V. (2000).** Ethnopharmacology, pharmacognosy and phytochemical profile of *Allium sativum*: A Review. *Pharmacologyonline*, 2, 845-853.
318. **Pharmacopée française. (1998).** Xème édition 10(2) DAC : Rosmarinblatter
319. **Phinney K.W. ; Ihara T. Et Sander L.C. (2005).** Determination of ephedrine alkaloid stereoisomers in dietary supplements by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, Vol. 1077, pp. 90–97
320. **Picard, J. F. (2016).** Physique des rayonnements et sciences du vivant-Le CEA et la recherche biomédicale, un aperçu historique. *Médecine/sciences*, 32(6-7), 634-639.
321. **Pikulthong, V., Teerakathiti, T., Thamchaipenet, A., & Peyachoknagul, S. (2016).** Development of somatic embryos for genetic transformation in *Curcuma longa* L. and *Curcuma mangga* Valetton & Zijp. *Agriculture and Natural Resources*, 50(4): 276-285
322. **Pisha E., Chai H., Lee I., Chagwedera T., Farnsworth N., Cordell G., Beecher C., Fong H., Kinghorn A., and Brown D. (1995).** Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nat Med.* 10:1046-1051
323. **Ponder Ba. (2001).** cancer genetics. *Nature* 411: 336-41
324. **Potter JD, ed. (1997).** Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 137-145p.
325. **Pradhan, R. C., Meda, V., Rout, P. K., Naik, S., & Dalai, A. K. (2010).** Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of fatty oil from flaxseed and comparison with screw press expression and solvent extraction processes. *Journal of Food Engineering*, 98(4), 393-397
326. **Prasanth, R, Ravi, V.K, Varsha, P.V, Satyam S. (2014).** Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Med Aromat Plants.* 3 (4):1- 3.

327. **Quezel et Santa. (1963).** Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales  
Tome II. C.N.R.Sc. Paris.pp.781-783-793.
328. **Rabadan, A.; Alvarez-Orti, M.; Pardo, J.E. (2019).** Morphological, mechanical and sensory  
properties of almond (*Prunus dulcis* L.) And pistachio (*Pistacia vera* L.) Cultivars grown in Spain.  
Kuwait Journal of Sciences, 46(3): 103-113.
329. **Rahman, M.A., Hong, J.S., Huh, S.O., (2015).** Antiproliferative properties of *Saussure alappa*  
Clarke root extract in SH-SY5Y neuroblastoma cells via intrinsic apoptotic pathway. *Animal Cells*  
and Systems 19(2), 119–126.
330. **Rameau J.C et Dumé G. (2008).** Flore forestière française : Région méditerranéenne. Ed.  
Forêt privée française, p. 897
331. **Rao, R.R., Chawdhery, H.J., Hajra, P.K., Kumar, S., Pant, P.C., Naithani, B.D., Uniyal,**  
**B.P., Mathur, R., Mangain, S.K. (1988).** Florai Indicae Enumeratio Asteraceae. BSI, Calcutta.
332. **Rasooli, I., Rezaei, M. B., & Allameh, A. (2006).** Ultrastructural studies on antimicrobial  
efficacy of thyme essential oils on *Listeria monocytogenes*. *International journal of infectious*  
*diseases*, 10(3), 236-241
333. **Rasul, A., Parveen, S., Ma, T. (2012).** Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone.  
*Bangladesh Journal of Pharmacology* 7(1), 6–13
334. **Rathore, S., Debnath, P., & Kumar, R. (2020).** Kuth {*Saussurea costus* (Falc.) Lipsch.}: A  
critically endangered medicinal plant from Himalaya. *Journal of Applied Research on Medicinal*  
*and Aromatic Plants*, 100277. doi: 10.1016/j.jarmap.2020.100277
335. **Rebbas, K., Bounar, R., Gharzouli, R., Ramdani, M., Djellouli, M., Alatou, D. (2012).**  
Plantes d'intérêt médicinale et écologique dans la région d'Ouanougha (M'Sila).  
*Phytotherapie* 6, 1–12.
336. **Regnault-Roger C., Ribodeau M., Hamraoui A., Bareau I., Blanchard P., Gil-Munoz M.I.,**  
**Lamiaceae Et Barberan F.T. (2004).** Polyphenolic compounds of Mediterranean and investigation  
of orientational effects on *Acanthoscelides obtectus* (Say). *Journal of Stored Products Research*. 40:  
395-408
337. **Resonance imaging. (2019).** feb 20. In: hodler j, kubik-huch ra, von schultness gk, editors.  
Diseases of the chest, breast, heart and vessels 2019-2022: diagnostic and interventional  
imaging, 45:570-578.
338. **Rhen L. (1895).** Blasengeschwülste bei Fuchsin Arbeitern. *Arch Klin Chir*, 50: 588-600
339. **Richter, G. (1993).** Métabolisme des végétaux : physiologie et biochimie (No. 581.13  
R53).
340. **Roberts M.F. and Wink M. (1999).** Alkaloids - Biochemistry, Ecology, and Medicinal  
Applications. *Book Reviews / Phytochemistry*, 52, 1177 – 1180

341. **Rodrigues AS, Almeida DP, Simal-Gándara J, Pérez-GregorioMR. (2017).** Onions: a source of flavonoids. *Flavonoids: From Biosynthesis Hum Health*. 23:439.
342. **Rodríguez Galdón B, RodríguezRodríguez EM, Díaz Romero C. (2008).** Flavonoids in onion cultivars (*Allium cepa* L.). *J Food Sci*. 73:599–605.
343. **Rous P. (1911).** Transmission of malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *J Am Med Assoc*, 56: 198
344. **Roussin J.L. (2014).** L'amandier culture et travail en bonsaï. Mémoire N° 3 dans le cadre de l'École Française du Bonsaï de la F.F.B. Pp. 1-26.
345. **Rozet F, Hennequina C, Beauvala J, BeuzebocaP. (2016).** Recommandations en oncurologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol*;27:95 144
346. **Saidj F. (2006).**Extraction de l'huile essentielle de thym : *Thymusnumidicusabylica*- Thèse de magistère en Technologie des hydrocarbures, Département génie des procédés chimiques et pharmaceutiques ; université M'Hamed Bougara – Boumerdes
347. **Sambaiah, K., Ratankumar, S., Kamanna, V. S., Satyanarayana, M. N., & Rao, M. V. L. (1982).** Influence of turmeric and curcumin on growth, blood constituents and serum enzymes in rats. *Journal of Food Science and Technology*, 19(5), 187-190.
348. **San B., Yildirim A.N., Polat M. Et Yildirim F. (2009).** Mineral composition of leaves and fruits of jujube. *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 21, N° 4.
349. **Sannomiya, M., Fonseca, V.B., da Silva, M.A., Rocha, L.R.M., dos Santos, L.C., Hiruma-Lima, C.A., Britoc A.R.M. S., Vilegas, W. (2005).** Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonimacrassalea* extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 1- 6
350. **Santhosha, S. G., Jamuna, P., &Prabhavathi, S. N. (2013).** Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance: A review. *Food Bioscience*, 3, 59-74.
351. **Santucci, R., El Aatmani, A., Lescoute, A., Levêque, D., Serra, S., Bergerat, J. P., ... &Herbrecht, R. (2011).** Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bulletin du cancer*, 98(2), 176-181.
352. **Schafer Df, Sorrell Mf. (1999).** hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 353 : 1253-1257.
353. **Schlienger, J. L., & Monnier, L. (2012).** L'histoire chaotique des édulcorants : hasards et controverses. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(6), 547-552
354. **SEBAI, M., & Boudali, M. (2012).** La phytothérapie entre la confiance et la méfiance. *Mémoire professionnel*.

355. **SEGALA G. (2015).** Cancer : les mécanismes biologiques-. Futura santé. 1-48. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453>.
356. **Seghaouil, M. et Zermane, A. (2017).** Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques in vitro de l'espèce *Myrtus communis L.* Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master. Université des Frères Mentouri Constantine. 79p
357. **Selbey JV, Friedman GD, Herrinton LJ. (1996).** Pharmaceuticals other than hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, Cancer Epidemiology and Prevention, New York, Oxford University Press, 489-501.
358. **SFA. Société Française des Antioxydants. (2005).** Compte rendu de la conférence polyphenols (23/24 NOV2005). Institut des corps gras. ITERG, 3, 139-143 p.
359. **Shahide, N. (2016).** Valeurs thérapeutiques de curcuma. Laboratoire phytomisan France. 98p.
360. **Sharma B., Viswanath G., Salunke R., Roy P. (2008).** Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana (L.)* on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. Food Chem., 110, 697-705
361. **Sharma C., Ahmed T., Sasidharan S., Ahmed M., Hussain A. (2009).** Use of Gemcitabine and Ginger Extract Infusion May Improve the Efficiency of Cervical Cancer Treatment, African Journal of Biotechnology, 8: 7087-7093 p
362. **Sharma, R. A., Steward, W. P., & Gescher, A. J. (2007).** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease, 453-470
363. **Shati, A. A., Alkahtani, M. A., Alfaifi, M. Y., Elbehairi, S. E. I., Elsaid, F. G., Prasanna, R., & Mir, M. A. (2020).** Secondary Metabolites of *Saussurea costus* Leaf Extract Induce Apoptosis in Breast, Liver, and Colon Cancer Cells by Caspase-3-Dependent Intrinsic Pathway. BioMed Research International, 2020.
364. **ShekellePg, Hardy MI, Morton Sc, et al. (2003).** Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance. A meta-analysis. Jama; 289:1537- 1545.
365. **Shi GQ, Jing Y, Jiang L, Sheng-Nan L, Han-XueS, Wen-En Z, Yan-QiL. (2016).** Isolation of flavonoids from onion skins and their effects on K562 cell viability. Bangladesh J Pharmacol. 11:18–S25.
366. **Shim, Y.Y., Gui, B., Wang, Y., and Reaney, M.J.T. (2015).** Flaxseed (*Linum usitatissimum L.*) oil processing and selected products. Trends Food Sci. Technol. 43, 162-177

367. **Shouk, R., Abdou, A., Shetty, K., Sarkar, D., & Eid, A. H. (2014).** Mechanisms underlying the antihypertensive effects of garlic bioactives. *Nutrition Research*, 34(2), 106-115.
368. **Sierra Leone. (2016).** Le gingembre relance l'économie [Internet]. [Cité 28 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.forumducommerce.org/Sierra-Leone-Le-gingembrerelance-l%c3%a9conomie/> (consulte le 18 mars 2021).
369. **Singletary K. W. et Nelshoppen J. M. (1991).** Inhibition of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) induced mammary tumorigenesis and of in vivo formation of mammary DMBA-DNA adducts by rosemary extract. *Cancer lettres*. 60 (2): 169-175.
370. **Slimestad R, Fossen T, VågenIM. (2007).** Onions: a source of unique dietary flavonoids. *J Agric Food Chem*. 55(25):10067–10080.
371. **Sobin L, Wittekind C. Uicc. (2002).** TNM classification of malignant tumors, 6th edition: wiley-liss.
372. **Sobinlh. TNM. (2003).** Evolution and relation to other prognostic factors. *Seminurgoncol*; 21: 37.
373. **Son, J., & Lee, S. Y. (2020).** Therapeutic potential of ursonic acid: Comparison with ursolic acid. *Biomolecules*, 10(11), 1505.
374. **Soni M.G; Carabin I.G.; Griffiths J.C. et BurdockG.A. (2004).** Safety of ephedra: lessons learned. *Toxicology Lettersn*, Vol. 150, pp. 97–110
375. **Stanford JI, Damber Je, Fair Wr, Sancho-Garnier H, Griffiths K, Gufl, Kiemeney La. (2000).** epidemiology of prostate cancer. In: murphy g, khoury s, partin a, denis l eds, prostate cancer, health publication ltd, uk, 21-55.
376. **Stevens, P. F. (2016).** Angiosperm Phylogeny Website. Version 13. Angiosperm Phylogeny Website. Version 13
377. **Stijn C, De Borggraeve W, Compennolleb F, HungMaib A, M.C. Geunsa J. (2013).** Diterpene glycosides from stevia phlebophylla a gray. *Carbohydrate Research*. 379, 1-6
378. **Stitou, MZ. (2017).** Etude de l'activité antioxydant des extraits de *petroselinumcrispum*(persil). Mémoire de master. Alimentation Et Nutrition. TLEMCEN : Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie Et Sciences De La Terre Et De l'Univers, ,P11 ;P12
379. **Stöckigt, J., Sheludko, Y., Unger, M., Gerasimenko, I., Warzecha, H., Stöckigt, D., (2002).** High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrophoretic–electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups *Review Journal of Chromatography A*, 967, 85–11

380. **Su B.N.C.M., Farnsworth N.R., Fong H.H., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. (2002).** Activity-guided fractionation of the seeds of *Ziziphus jujube* using a cyclooxygenase-2 inhibitory assay. *Planta Med.* 68: 1125-1128
381. **Sultana, S., Munir, N., Mahmood, Z., Riaz, M., Akram, M., Rebezov, M., &Rengasamy, K. R. (2021).** Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 111078.
382. **Sunkara, Y., Robinson, A., Babu, K.S., Naidu, V.G.M., Vishnuvardhan, M.V.P.S., Ramakrishna, S., Madhavendra, S.S., Rao, J.M., (2010).** Anti-inflammatory and cytotoxic activity of chloroform extract of roots of *Saussurealappa* Clarke. *Journal of Pharmacy Research* 3(8), 1775–1778.
383. **SwissginGEr**Le gingembre [Internet] [Cité 1 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.swissginger.ch/le-gingembre.html>
384. **Tahergorabi, Z., Abedini, M. R., Mitra, M., Fard, M. H., &Beydokhti, H. (2015).** “*Ziziphus jujuba*”: A red fruit with promising anticancer activities. *Pharmacognosy reviews*, 9(18), 99.
385. **Tahira, B., Mushtaq, A., rsoolbakhsh, T., Niaz, M., Rukhsana, J., Rehman, S., Shazia, S., Zafar, M., Ghulam, Y. (2015).** Ethnobotany of medicinal plants in district Mastung of Balochistan province Pakistan. *J. Ethnopharmacol.* 157, 79–89.
386. **Takeuchi, H., Lu, Z. G., & Fujita, T. (2004).** New monoterpene glucoside from the aerial parts of thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(5), 1131-1134
387. **Tauro, J. R., &Gemeinhart, R. A. (2005).** Matrix metalloprotease triggered delivery of cancer chemotherapeutics from hydrogel matrixes. *Bioconjugate chemistry*, 16(5), 1133-1139.
388. **Tessier A. (2014).** L’amandier : Douleur des contusions, des brûlures, laxatif, vieillissement de la peau, riche en potassium- Articles scientifique phytoaroma (thérapie).30,222-224p.
389. **Thiry E. (2016).** Comité scientifique de l’Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire, « Proposition d’une limite d’action pour l’acide cyanhydrique dans les amandes d’abricot amères et douces », *SciCom* , 310-314p.
390. **Thodberg S. (2018).** Elucidation of the Amygdalin Pathway Reveals the Metabolic Basis of Bitter and Sweet Almonds (*Prunus dulcis*), *Plant Physiol.*, vol. 178, no 3, 2018, p 1096-1111
391. **Thomas Silberfeld. (2011).**Plantes mellifères l’amandier. Fiche pratique sur abeilles & fleurs enseignant en biologie végétale à l’université pierre-et-marie-curie. N° 725. Page 19- 20
392. **Thompson, L. U., Boucher, B. A., Liu, Z., Cotterchio, M., &Kreiger, N. (2006).** Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. *Nutrition and cancer*, 54(2), 184-201.

393. **Thompson, L. U., Rickard, S. E., Orcheson, L. J., & Seidl, M. M. (1996).** Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis
394. **Tian, X., Song, H.S., Cho, Y.M., Park, B., Song, Y.J., Jang, S., Kang, S.C., (2017).** Anticancer effect of *Saussure alappa* extract via dual control of apoptosis and autophagy in prostate cancer cells. *Medicine* 96(30), 1–6.
395. **Tiss, M., Souiy, Z., Boujbiha, M., Achour, L., & Hamden, K. (2020).** Ephedra alata extracts exhibits anti-obesity, anti-hyperlipidaemic, anti-hyperglycemia, anti-antipyretic and analgesic effects through the inhibition of lipase,  $\alpha$ -amylase and inflammation.
396. **Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds. (1990).** Cancer: Causes, Occurrence and Control (IARC Scientific Publications, No. 100), Lyon, IARC Press
397. **Tonelli N. (2013).** Des fruits et des graines comestibles du monde entier, Lavoisier, p 59.
398. **TOSKULKAO C., DEECHAKAWAN W., LEARDKAMOLKARN V., et al. (1994).** The low-calorie natural sweetener stevioside: nephrotoxicity and its relationship to urinary enzyme excretion in the rat. *PTR, Phytother. res*, vol 8, n° 5, p 281-286
399. **Troisirj, Freedman An, Devesa Ss. (1999).** Incidence of colorectal carcinoma in the u.s.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*, 85: 1670-1676.
400. **Tron I., Piquet O., Baert A., Mouton C. (2002).** Toxon Manuel de Toxicologie. Guide technique. ADEME, Angers; 128p.
401. **Tuttolomondo, A., Pecoraro, R., Pinto, A. (2014).** Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther.* 8, 2221–2238.
402. **Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, Boffetta P, Crosignani P, del Moral A, Lehmann W. (1988).** Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer*, 41: 483- 49
403. **Umadevi, M., Kumar, K.S., Bhowmik, D., Duraivel, S.(2013).** Traditionally used anticancer herbs in India. *Journal of Medicinal Plants Studies* 1(3), 56–74
404. **Vetto J, ed. (1999).** Current Practice and Therapy in Surgical Oncology, Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 88p.
405. **Vines R.A. (1960).** Trees, shrubs and woody vines of the Southwest. Austin: University of Texas Press. 1104p.

406. **Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. (1988).** Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 319: 525-532.
407. **Wasuntarawat, C., Temcharoen, P., Toskulkao, C., Mungkornkarn, P., Suttajit, M., & Glinsukon, T. (1998).** Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster. *Drug and chemical toxicology*, 21(2), 207-222
408. **Watanabe H, Jassjr, Sobinlh, Eds. (1990).** Histological typing of oesophageal and gastric tumours (international histological classification of tumours, 2nd ed.), berlin, springer-verlag, 4-5p.
409. **WCRF/AICR. (1997).** Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research
410. **Wichtl M., Anton R. (2009).** Plantes thérapeutiques tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Édition LAVOISIR, Paris : 38, 41
411. **Wiczowski W, Romaszko J, Bucinski A, Szawara-Nowak D, Honke J, Zielinski H, Piskula MK. (2008).** Quercetin from shallots (*Allium cepa* L. var. *aggregatum*) is more bioavailable than its glucosides. *J Nutr*. 138(5):885–888.
412. **World Health Organization. (1999).** WHO monographs on selected medicinal plants (Vol. 2). World Health Organization.
413. **Xili, L., Chengjiany, B., Eryi, X., Reiming, S., Yuengming, W., Haodong, S., & Zhiyian, H. (1992).** Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 30(11), 957-965.
414. **Yang J, Meyers KJ, van der Heide J, Liu RH. (2004).** Varietal differences in phenolic content and antioxidant and antiproliferative activities of onions. *J Agric Food Chem*. 52(22):6787–6793.
415. **Yasukawa, K., Kitanaka, S., & Seo, S. (2002).** Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(11), 1488-1490.
416. **Zadeh J B et Kor M M. (2014).** Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a valuable medicinal plant. *European Journal of Experimental Biology*, 4(1): 87-90 p
417. **Zahara, K., Tabassum, S., Sabir, S., Arshad, M., Qureshi, R., Amjad, M.S., Chaudhari, S.K. (2014).** A review of therapeutic potential of *Saussurealappa*-An endangered plant from Himalaya. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 7(1), S60–S69.
418. **Zeghad, N. (2009).** Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Constantine: université Mentouri.

419. **Zenk, M. H., & Juenger, M. (2007).** Evolution et état actuel de la phytochimie des composés azotés 68 ,22-24P .
420. **Zermane A. (2010).** Etude de l'extraction supercritique Application aux systèmes agroalimentaires. Thèse de doctorat, université de Mentouri., Constantine, 120 p
421. **Zhang BM., Wang ZB., Xin P., Wang QH., Bu H., Kuang HX. (2018).** Phytochemistry and Pharmacology of Genus *Ephedra*. Chinese Journal of Natural Medicines.,16 (11) 811-822p
422. **Zhang L, Tang M, Min Z, Lei X, Zhang X. (2016).** Accuracy of combined dynamic contrast enhanced mri and diffusion-weighted imaging for breast cancer detection: a meta-analysis. Acta radiol; 57:651–60
423. **Zhang L., X. Liu, Y. Wang, G. Liu, Z. Zhang, Z. Zhao, H. Cheng. (2017).** In vitro antioxidative and immunological activities of polysaccharides from *ZizyphusJujuba* cv Muzao
424. **Zhao, T. (2014).** Caractérisations chimiques et biologiques d'extraits de plantes aromatiques et médicinales oubliées ou sous-utilisées de Midi-Pyrénées (France) et de Chongqing (Chine) (Doctoral dissertation, Toulouse, INPT).
425. **Zhou, J., Suo, Z., Zhao, P., Cheng, N., Gao, H., Zhao, J., & Cao, W. (2013).** Jujube honey from China: physicochemical characteristics and mineral contents. Journal of Food science, 78(3), C387-C394.
426. **Zoubeydi, C. (2004).** Etude des antioxydants dans le *rosmarinusofficinalis*. labiatea (Doctoral dissertation, Ouargla, Université KasdiMerbah. Faculté des Sciences et Sciences de L'ingenieur).

# **Annexes**

## Annexe I :

Universite Echahid Hamma Lakhdar D'El-Oued

Faculte Des Sciences De La Nature Et De La Vie

Questionnaire Pour Faire Mémoire De Master Toxicologie Appliquée

الرجاء منكم أخذ الوقت اللازم لملئ الاستمارة

إن إجاباتكم عن أسئلتنا ستمكننا من تقييم استعمال النباتات الطبية في مركز مكافحة السرطان بالوادي، وتوضيح الفوائد وتفاذي الأخطار المحتملة.

المعلومات المقدمة ستضل سرية ولا أحد يعلم أجوبتكم لذا لا تدونوا اسمائكم.  
شكرا لتعاونكم.

|             |                   |                      |
|-------------|-------------------|----------------------|
| رقم المريض: | الجنس:            | نوع المرض:           |
| العمر:      | مدة العلاج الطبي: | العلاج الطبي المطبق: |

ماهي الأعشاب الطبية المستعملة : .....

اسم النبتة : ..... الجزء المستعمل : أوراق أزهار بذور سيقان جذور الجزء الهوائي

هل تستعمل : طازجة ☐ مجففة ☐

مدة الاستعمال : ..... بفترات : متواصلة ☐ متقطعة ☐

طريقة التحضير : نقيع ☐ مسحوق ☐ مغلي ☐ .....

طريقة الاستهلاك : منفرد ☐ مع خلطات أخرى ☐

هل استعملت العشبة : قبل الأكل ☐ مع الأكل ☐ بعد الأكل ☐

تستعمل باستشارة طبية : نعم ☐ لا ☐

من نصحكم بالاستعمال : معالج بالأعشاب ☐ طبيب ☐ المحيطين بك ☐ الأنترنت ☐ آخر ☐

رأي المريض من خلال الاستعمال :

## Annexe II :

| Nom scientifique              | Nom français       | Nom arabe                  | Parties Utilisées         | Modes d'emploi         | Fréquence d'usage |
|-------------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------|
| <i>Curcuma longa</i>          | Curcuma            | الكرم                      | Rhizome                   | Poudre                 | 16                |
| <i>Ephedra alata</i>          | Ephédra            | العنددة                    | Feuille                   | Infusion/<br>Décoction | 12                |
| <i>Artemisia</i>              | Armoise<br>Blanche | الشيح                      | Sommités<br>Fleuries      | Infusion               | 08                |
| <i>Zingiber officinale</i>    | Gingembre          | زنجبيل                     | Ecorce                    | Décoction<br>/poudre   | 06                |
| <i>Thymus vulgaris</i>        | Origan             | الزعتر                     | Sommité<br>fleurie        | Infusion/<br>Poudre    | 05                |
| <i>Saussurea costus</i>       | Costus<br>indien   | عود غريس –<br>القسط الهندي | Ecorce                    | Poudre<br>/Décoction   | 05                |
| <i>Nigella sativa</i>         | Nigelle            | حبة البركة                 | Graine                    | Poudre<br>Décoction    | 05                |
| <i>Pollen</i>                 | Pollen             | حبوب اللقاح                | Graine                    | Poudre                 | 04                |
| <i>Prunus Amygdalus</i>       | Amandier<br>amer   | اللوز المر                 | Graine                    | Etat cru               | 04                |
| <i>Artemisia campestris L</i> | Armoise            | تقف                        | Feuille                   | Infusion               | 03                |
| <i>Allium sativum</i>         | Ail                | الثوم                      | Bulbe                     | Etat cru               | 03                |
| <i>Citrus limon</i>           | Citron             | ليمون                      | Fruit                     | Jus /Infusion          | 03                |
| <i>Atriplex halimus</i>       | Arroche<br>halime  | القطف                      | Sommités<br>Fleuries      | Infusion/<br>Décoction | 02                |
| <i>Annona muricata</i>        | Graviola           | الجرافولا                  | Fruit/chair/<br>Graine    | Etat cru               | 02                |
| <i>Aloe</i>                   | Aloes              | المر والصبر                | Feuille                   | Gel                    | 02                |
| <i>Cichorium</i>              | Chicorée           | الهندباء                   | Racines                   | Etat cru               | 02                |
| <i>Moringa</i>                | Moringa            | المورينغا                  | Feuille/<br>Graine/Racine | Poudre                 | 01                |

|                                  |              |             |                           |                        |    |
|----------------------------------|--------------|-------------|---------------------------|------------------------|----|
| <i>Hyacinthus</i>                | Lavande      | الخزامة     | Fleur                     | Infusion               | 01 |
| <i>Aristolochia longa</i>        | Aristolochie | بالرستم     | Feuille                   | Poudre                 | 01 |
| <i>Olea europaea</i>             | Olivier      | الزيتون     | Fruit/<br>Feuille         | Huile/<br>Poudre       | 01 |
| <i>Nerium oleander</i>           | Laurier-rose | الدفلى      | Feuille                   | poudre<br>/externe     | 01 |
| <i>Salvia rosmarinus</i>         | Romarin      | إكليل الجبل | Feuille                   | Infusion/<br>Etat cru  | 01 |
| <i>Peganum</i>                   | Harmal       | حرملة       | Feuille/<br>graine/fleur  | Décoction              | 01 |
| <i>Deverra</i>                   | Deverra      | القزح       | Feuilles/<br>tiges/fleurs | Décoction              | 01 |
| <i>Ficus</i>                     | Figues       | التين       | Fruit                     | Etat cru               | 01 |
| <i>Medicago</i>                  | Luzerne      | الفصة       | Partie<br>aérienne        | Infusion               | 01 |
| <i>Origanum majorana</i>         | Marjolaine   | مردقوش      | Feuille                   | Infusion               | 01 |
| <i>Vitex agnus-castus</i>        | Gattilier    | عشبة مريم   | Partie<br>aérienne        | Poudre/<br>Décoction   | 01 |
| <i>Mentha</i>                    | Menthe verte | النعناع     | Feuille                   | Infusion               | 01 |
| <i>Anisosciadium</i>             | Fenouil      | البسباس     | Graine                    | Infusion/<br>Décoction | 01 |
| <i>Syzygium aromaticum</i>       | œillet       | القرنفل     | Graine                    | Infusion               | 01 |
| <i>Trigonella foenum-graecum</i> | Fenugrec     | الحلبة      | Graine                    | Infusion/<br>Poudre    | 01 |
| <i>Carum carvi</i>               | Carvi        | الكروياء    | Graine                    | Infusion               | 01 |
| <i>Cuminum cyminum</i>           | Latence      | كمون        | Graine                    | Infusion               | 01 |
| <i>Malus domestica</i>           | Pomme        | التفاح      | Fruit/<br>Graine          | Frais                  | 01 |
| <i>Juniperus</i>                 | Thuya        | العرعار     | Feuille                   | Infusion/<br>Décoction | 01 |

|                             |        |              |                    |                     |    |
|-----------------------------|--------|--------------|--------------------|---------------------|----|
| <i>Linum usitatissimum</i>  | Lin    | زريعة الكتان | Graine             | Infusion/<br>Poudre | 01 |
| <i>Petroselinum crispum</i> | Persil | معدنوس       | Partie<br>aérienne | Infusion            | 01 |