

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلاوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**
Filière : Sciences Biologiques

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

*Les huiles essentielles comme agents anticancéreux :
actualités sur les modes d'action*

Membres de Jury

Présidente : M^{me} AZZOUZ Ouassila

Examinatrice : Dr BENCHOUIEB Ilhem

Encadrante : Dr LARICHE Nesrine

Présenté par

M^{elle} Amina BELKESSOUR

M^{elle} Yasmine NIBOUCHA



Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Avant de remercier la créature, nous remercions tout d'abord le créateur, gloire et louanges à ALLAH le Miséricordieux ALHAMDOLILLAH pour le courage, la patience, la santé et la volonté qu'il nous a donnés pour mener à bien ce travail.

Ont tient à remercier très sincèrement notre encadrante Dr Lariche Nesrine d'avoir accepté de nous encadrer, nous la remercions également pour sa disponibilité et pour son degré d'implication dans ce travail. .Vraiment merci pour une qualité d'encadrement si sérieuse et si consistante.

Nous remercions également Mme Azzouz Wassila d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance.

Nous remercions également Dr Benchouieb Ilhem d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Enfin, merci à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, nous ont aidé à l'accomplissement de ce travail.

Yasmine Et Amina

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui, quels que soient les termes employés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon sincère amour.

A mon adorable père ABDELKARIM

A ma gracieuse mère NASSIHA

Qui n'ont ménagé aucun effort pour me soutenir, qui ont répondu toujours présents à mes exigences et qui n'ont épargné aucun effort pour me rendre heureuse

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source d'inspiration pour affronter les différents obstacles.

A mes très chères sœurs IHSEN, MANEL.

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A tonton WAHID et tante LINDA

D'avoir été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager

Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A QUI DONNE UN SENS A MA VIE

A ma meilleure amie ASSALA

A mes chères amies, MAHA, LINA

A mes chères cousins et cousines

*HOUSSEM, HICHEM, MESSOUD, IMANE, AJA, MERIEM,
HADJER, ...et toute ma famille*

A mon binôme Yasmine

Mille remerciements !

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

Amina

Dédicace

Cet humble travail est dédié avec un grand amour, sincérité et de fierté.

Aux êtres les plus chers : Mes parents que Dieu vous garde.

, et à la pensée de mes grands parents

A mon père,

Mon plus haut exemple qui m'a toujours souhaité la réussite et le bonheur et qui m'a encouragé dans tout mon cursus scolaire et universitaire, J'espère que tu sois fière de ta fille.

A ma mère,

Pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, son écoute permanent et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie et son aide si précieuse qui a rendu possible la soutenance de ce mémoire.

A mon frère et sœurs Yousra, Cherine , Bachir & mes neveux Chemseddine , Ramy , Djawed et mon cher fiancé Walid , De m'avoir encouragé et soutenu tout au long de mon travail, témoignage de fraternité, avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès. Et à tous les membres de ma famille, et mes proches.

A mes chères amies Amina , Asma , maroua ,romaïssa , mouna , Lylia et sans oublier mon binôme Amina avec qui j'ai réalisé ce travail pour sa sympathie , sa patience et sa persévérance .

Tous ceux qui me sont chers.

Yasmine

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	1
Chapitre I: les huiles essentielles.....	3
1. Définition des huiles essentielles.....	4
2. Localisation des huiles essentielles.....	4
3. Procédés d'extraction des huiles essentielles.....	5
4. Méthodes de caractérisation chimique des huiles essentielles	12
5. Conservation des huiles essentielles.....	12
6. La composition chimique des huiles essentielles.....	12
7. Les familles des plantes les plus riches en huiles essentiels.....	18
8. Les propriétés des huiles essentielles.....	19
9. Toxicité des huiles essentielles.....	21
10. Les voies d'administrations et les doses appropriées des huiles essentielles.....	22
Chapitre 2 : Généralité sur le cancer.....	24
1. La biologie particulière du cancer.....	25
1.1. Etapes de la cancérogenèse.....	26
1.2. Invasion tumorale.....	27
1.3. Angiogenèse.....	26
1.4. Métastase.....	29
2. Les causes du cancer.....	31
3. Caractéristiques de la cellule cancéreuse.....	31
4. Gènes impliqués dans les carcinogenèses.....	35
5. Voies de signalisation activées dans le cancer.....	35
6. Traitement.....	37
7. Classification des cancers.....	39

Chapitre 3 : Mécanisme anticancéreux des huiles essentielles.....	40
1. Arrêt du cycle cellulaire.....	40
2. Les huiles essentielles et les ROS.....	42
2.1. Production d'espèces réactives de l'oxygène dans la cellule cancéreuse.....	42
2.2. Activité antioxydantes des huiles essentielles.....	44
3. Induction de l'apoptose par les huiles essentielles.....	45
4. Activité anti-mutagène des huiles essentielles.....	47
5. Effet antiangiogénique des huiles essentielles.....	48
6. Effet anti-métastatique des huiles essentielles.....	49
7. Modification des voies de signalisation par les huiles essentielles.....	50
7.1. Modulation de la voie de signalisation MAPK/ERK.....	50
7.2. Inactivation de la voie PI3K/Akt/mTOR.....	51
7.3. Inactivation de la voie NF-κB.....	52

Conclusion et perspectives

Références bibliographique

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de distillation des huiles essentielles à échelle industrielle par entraînement à la vapeur d'eau.....	6
Figure 2: Schéma du principe de la technique d'hydro distillation.....	7
Figure 3: Montage d'hydro diffusion.....	8
Figure 4 : Photos à gauche d'une pelatrice et à droite d'une centrifugeuse séparatrice de l'essence de <i>Citrus</i>	8
Figure 5: Schéma de la technique d'extraction par le CO2 supercritique.....	9
Figure 6: Les différents types d'extraction par solvants volatils.....	10
Figure 7: Appareillage de l'hydrodistillation par micro-ondes sous vide.....	11
Figure 8: Structure chimique de l'isoprène.....	15
Figure 9 : Quelques structures chimiques des principaux monoterpènes et sesquiterpènes des HEs.....	17
Figure 10: 10 Structure des composés aromatiques dérivés de phénylpropane.....	18
Figure 11: Les différentes étapes du développement tumoral.....	25
Figure 12: Mécanismes de la vascularisation tumorale.....	27
Figure 13: Les différentes étapes du processus métastatique.....	29
Figure 14: les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.....	33
Figure 15: Voies de signalisation oncogéniques.....	35
Figure 16: Les mécanismes d'action antitumorale des HEs.....	37
Figure 17: Vue d'ensemble du cycle cellulaire des mammifères.....	38
Figure 18: L'activité anticancéreuse de Tomentosin.....	41
Figure 19: Voies d'induction de l'apoptose.....	43
Figure 20: Le mécanisme d'action antimutagène des huiles essentielles.....	45

Figure 21 : La représentation schématique du mécanisme d'action des composés naturels (HE) sur les voies de signalisation MAPK/ERK et PI3K/Akt/mTOR.....	48
Figure 22 : Rôle des huiles essentielles dans le traitement du cancer en régulant la voie de signalisation NF-B.....	51
Figure 23: Mécanismes d'action anticancéreux des huiles essentielles.....	52

Liste des tableaux

Tableau 01: Exemples d'huiles essentielles ayant des activités antitumorale.....	13
Tableau 02 : Exemples de quelques chémotypes des huiles essentielles et leurs mécanismes d'action antitumorale.....	55

Liste des abréviations

AKT : Protein Kinase B

APAF-1 : Apoptotic peptidase activating factor 1

Bad : Bcl-2-associated death promoter

Bak : Bcl-2 homologous antagonist killer

Bax : Bcl-2-associated x

Bcl-2 : B cell lymphoma-2

Bcl-xL : B-cell lymphoma-extra Large

Bid : BH3 interacting domain death agonist

BM : Basement membrane

CDK : Cyclin-Dependent Kinase

CDK2 : Cyclin Dependent Kinase 2

CDK4 : Cyclin Dependant Kinase 4

CPG : La chromatographie en phase gazeuse

CPG/SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

CSC : Cellules souches cancéreuses

Cyt C : Cytochrome C

Diablo : Direct inhibitor of apoptosis-binding protein with low Pi

ECM : Extracellular matrix

EGF : Epidermal Growth Factor

EH : Epoxide hydrolase

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

ETC : Electron transport chain

FAK : Focal Adhesion Kinase

GST : Glutathione S-transferases

HE : Huile essentielle

HPLC : : high performance liquid chromatograph

I_kB_α : Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in α -cells inhibitor

IKK : I_kB kinase

IR : Infrarouge

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JNK : c-Jun N-terminal kinases

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

Mcl-1 : Induced myeloid leukemia cell differentiation protein

MEA : Microwave extraction assisted

MEP : Voie du méthylérythritol phosphate

MPP : Matrix metalloproteinase

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

MVA : Voie de l'acide mévalonique

Myc : Myelocytomatosis

NF-κB : Nuclear Factor-kappa B

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

P50 : Protéine 50

PARP : Poly (ADP-ribose) polymérase

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PIN : Prostatic Intraepithelial Neoplasia

PTEN : Phosphatase and TENsin homologue

QR : Quinone reductase

qRT-PCR : Quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Rb : Retinoblastoma protein

RE : Réticulum endoplasmique

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROS : Reactive Oxygen Species

SFE : Extraction par fluide supercritique

SFE : Supercritical fluid extraction

SM : La spectrométrie de masse

SMAK : Second mitochondria-derived activator of caspase

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TGF- β : Transforming growth factor β

UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

uPA : Urokinase-type plasminogen activator

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WT1 : Wilms' Tumor 1

$\Delta\Psi_m$: Mitochondrial membrane potential

***Introduction
générale***

Introduction générale

Le cancer, une des principales causes de mortalité dans le monde, est un ensemble varié de maladies à risque mortel liées à une prolifération cellulaire anormale incontrôlée et envahissante. Il survient de manière inattendue, ses conséquences physiques et psychiques sont lourdes pour le patient et pour son entourage. Malgré les avancées récentes au niveau du diagnostic et du traitement, le cancer reste un des plus importants problèmes de santé publique (Yahya et al., 2021).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de décès par cancer dans le monde est estimé à 12 millions en 2030. Actuellement, 19.3 millions de nouveaux cas apparaissent chaque année et environ 10 millions le nombre de décès par cancer en 2020 (Sanga et al., 2021). En effet et malgré toutes les avancées thérapeutiques, le pronostic du cancer reste très mauvais. Il n'existe actuellement aucun traitement capable d'éradiquer complètement le cancer ce qui lui confère le statut de maladie incurable (kontomanolis et al., 2020 ; Kim et al, 2021).

Le rôle préventif des produits végétaux est défini par sa capacité à agir sur les stades initiaux du développement et de la progression du cancer (comme la mutation génétique, la réparation aberrante de l'ADN et le métabolisme) et, par conséquent, prévenir, supprimer ou inverser le processus de cancérogenèse. Certaines études *in vitro* et *in vivo* ont étudié le potentiel des composés naturels comme agents de prévention du cancer (Magalhães et al ., 2021).

Les huiles essentielles, mélanges complexes de composés volatils particulièrement abondants dans les plantes aromatiques, sont principalement composées de terpènes biogénérés par la voie du mévalonate. Ces molécules volatiles comprennent les monoterpènes (monoterpènes hydrocarbonés et oxygénés), ainsi que les sesquiterpènes (sesquiterpènes hydrocarbonés et oxygénés). Grâce à leur composition chimique, les huiles essentielles possèdent de nombreuses activités biologiques (antioxydante, anti-inflammatoire, antimicrobienne, etc...) d'un grand intérêt dans les industries alimentaires et cosmétiques, ainsi que dans le domaine de la santé humaine. Leurs actions anticancéreuses ont été largement étudiées *in vitro* sur diverses lignées cellulaires et *in vivo* sur divers modèles animaux. Elles agissent sur la prolifération cellulaire, la survie, l'apoptose, la migration et l'invasion cellulaire ainsi sur l'angiogenèse et ceci en modulant l'expression des différentes molécules et protéines impliquées dans diverses voies de signalisations. Ces activités biologiques sont attribuées à ses substances bioactives notamment les polyphénols (Dezmirean et al., 2020). La recherche scientifique est basée sur le rôle des huiles essentielles pour arrêter la croissance

Introduction générale

des cellules cancéreuses. Quels sont les mécanismes d'actions par lesquels une huile essentielle agit sur une cellule cancéreuses ? Peut-elle arrêter la croissance et la prolifération d'une cellule tumorale ? Comment ? Et par quelles voies ?

L'objectif de notre travail est d'étudier théoriquement l'effet anticancéreux des huiles essentielles et de déterminer les principaux mécanismes d'action.

La recherche est divisée en trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous avons abordé des généralités sur les huiles essentielles ; définition, localisation des HE, procédés d'extraction, la composition chimique des HE ...etc. suivie d'une petite recherche sur le cancer et le troisième chapitre est consacré à la recherche des principaux mécanismes d'action des huiles essentielles. Nous achevons ce manuscrit par une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre 01 :
Les huiles essentielles

Le terme huile essentielle (HE) est utilisé depuis le 16^{ème} siècle comme un dérivé du médicament *Quinta Essentia*. En raison de leur inflammabilité, ils sont appelés HE ou essences (Bhavaniramy et al., 2019).

La découverte des produits naturels à base de plantes est reconnue comme une étape importante dans l'histoire des soins de santé. Leur introduction sur le marché en combinaison avec des médicaments synthétiques a résolu de nombreux problèmes de santé (Sharma et al., 2022). D'un point de vue biologique, les huiles essentielles (HEs) sont des substances obtenues à partir d'une matière végétale par des procédures d'extraction telles que l'entraînement à la vapeur, l'hydro distillation (Bouyahya et al., 2017).

Deux voies principales sont à la base de la synthèse des HEs. La voie du mévalonate (MVA) qui se produit dans le cytoplasme, la mitochondrie et le réticulum endoplasmique (Mahato et al., 2019). La deuxième voie est celle du phosphate déoxyxylulose ou le méthylérythritol (MEP) qui se produit au niveau des plastides. Selon la voie empruntée, les constituants des huiles essentielles appartiennent presque exclusivement à deux familles biosynthétiques distinctes : les terpènes et les phénylpropanes . Les monoterpènes et les sesquiterpènes sont des composés des HEs qui représentent la plupart des membres de la classe des terpénoïdes ; bien que des composants diterpéniques soient parfois observés (Bouyahya et al., 2018).

Ces huiles essentielles jouent un rôle important dans la protection et la défense des plantes contre les agents extérieurs et participent aux voies de transduction du signal (Nazzaro et al., 2017 ; Bouyahya et al., 2018 ; Sharma et al., 2022). D'un point de vue industriel, les huiles essentielles sont également utilisées comme conservateurs et arômes alimentaires (Maes *et al.*, 2019), ainsi que dans les fragrances des savons et des parfums depuis le 19^{ème} siècle (Maes et al., 2019).

1. Définition des huiles essentielles

Une huile essentielle (HE) est une substance odorante et volatile, non grasse, extraite d'un végétal sous forme liquide (Bouyahya et al.,2018). Elle provient d'une sécrétion élaborée par certains végétaux et contenue dans des structures spécialisées (poils, poches et canaux sécréteurs). Selon l'HE la totalité de la plante aromatique, voire plus spécifiquement certains de ses organes (racine, écorce, feuille, fleur, fruit, graine...) seront sélectionnés pour en extraire les composés aromatiques (Bhavaniramya et al.,2019 ; Geweely et al.,2022). Une HE a une composition moléculaire complexe qui lui confère des vertus uniques.Plusieurs facteurs peuvent déterminer sa qualité :

- la garantie de la reconnaissance botanique.
- l'organe producteur de l'HE .
- le chémotype ou chimiotype de la plante.
- le mode de culture ;
- l'organisme certificateur de la garantie biologique (Couic-Marinier et al.,2013).

2. Localisation des huiles essentielles

Les HE sont des sécrétions naturelles produites par les plantes aromatiques et contenues dans des cellules ou des parties de plantes, telles que celles :

- Des fleurs, bien sûr, dont : orange, lavande, et le bouton floral (giroflie) ou bractées (ylang-ylang).
- Feuilles, le plus souvent, y compris : eucalyptus, menthe, thym, laurier, sarriette, sauge, aiguilles de pin et organes souterrains des arbres, par exemple, racines (vétiver).
- Rhizomes (gingembre, flagelle).
- Graines (carvi, coriandre).
- Fruits, dont : fenouil, anis, épicarpes d'agrumes,
- Bois et écorce, dont : cannelier, bois de santal, palissandre (Dhifi et al., 2016 ; Bouyahya et al., 2017 ; Lammari et al., 2020).

Les huiles essentielles sont situées dans les cytoplasmes de certaines cellules végétales, spécifiquement sécrétées dans :

- les poils sécrétoires ou trichomes.
- les cellules épidermiques.
- les cellules sécrétoires internes.
- les poches sécrétoires (Dhifi et al., 2016 ; Bhavaniramya et al., 2019).

3. Procédés d'extraction des huiles essentielles

La qualité, la quantité et la composition de l'extrait peuvent varier en fonction du climat, de la composition du sol, des organes de la plante, de l'âge et du stade du cycle de croissance. Ainsi, pour obtenir des huiles essentielles de composition constante, elles doivent être extraites dans les mêmes conditions des mêmes organes de plantes cultivées dans le même sol, sous le même climat et cueillies à la même saison (Bakkali et al., 2008 ; Aziz et al., 2018).

L'extraction d'une huile essentielle (HE) est nécessairement une opération complexe et délicate. L'objectif est de capter et de collecter les produits les plus volatils, délicats et fragiles des plantes sans en altérer la qualité (Boukhatem et al., 2019).

De nos jours, les méthodes les plus souvent employées sont :

- Entraînement à la vapeur d'eau
- Hydro-distillation
- Hydro-diffusion
- Expression à froid
- Extraction par CO₂ supercritique
- Extraction par solvant
- Extraction sans solvant assisté par micro-onde

3.1 Extraction par entraînement à la vapeur d'eau

C'est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des HEs. Le principe de la distillation à la vapeur d'eau consiste à faire passer un courant de vapeur d'eau sans macération préalable dans une cuve contenant les plantes. Sous l'action de l'humidité et de la chaleur les huiles essentielles volatiles se libèrent. Ensuite cette vapeur d'eau et d'huile essentielle passe dans un serpentín refroidi par de l'eau. La vapeur se condense alors dans le serpentín, et revient à l'état liquide. Ce liquide, mélange d'eau et d'huile essentielle est recueilli dans un essencier et séparé en une phase aqueuse et une phase organique (Elboughdiri et al., 2007 ; Aziz et al., 2018).

Il n'y a pas de contact direct entre l'eau et les matières végétales et entre l'eau et les molécules aromatiques, évitant certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant affecter la qualité de l'huile. Cependant, le contact direct des composants HE avec l'eau peut provoquer des réactions chimiques pouvant entraîner des modifications de la composition finale de l'extrait (Boukhatem et al., 2019).

Les conditions opératoires et, notamment, le temps de distillation ont un impact considérable sur le rendement et la composition de l'HE. C'est pourquoi des modèles mathématiques sont aujourd'hui développés pour optimiser ces conditions de production d'HE de manière reproductible. Divers facteurs, tels que l'équipement, les matériaux, la température et la pression de vapeur, affectent le rendement obtenu et la qualité des HE dans cette technique (Bhardwaj et al., 2020).

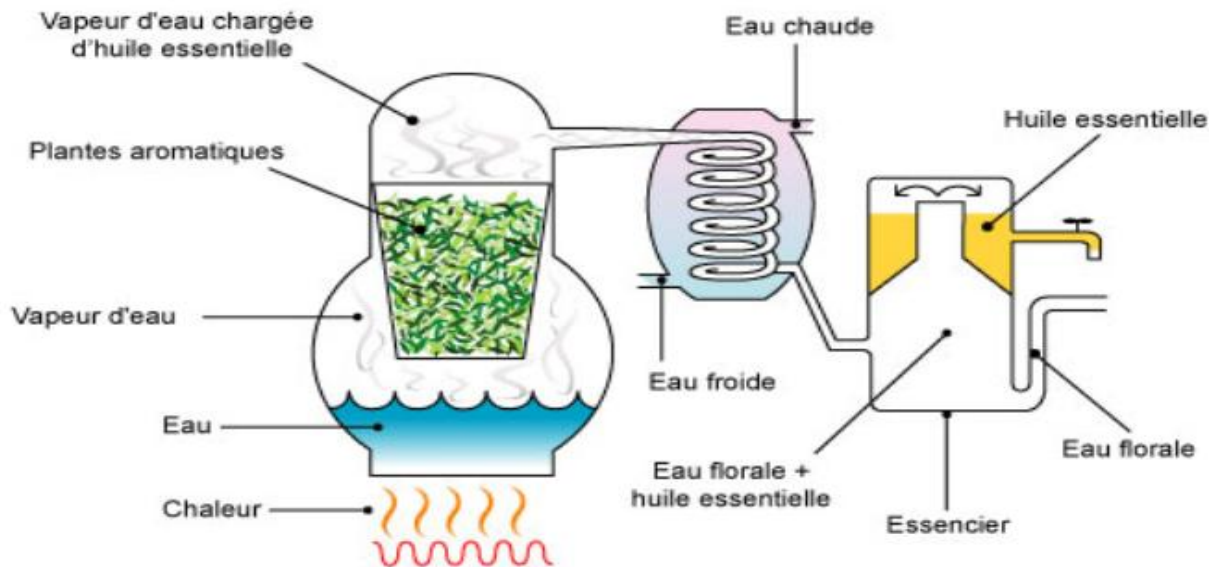


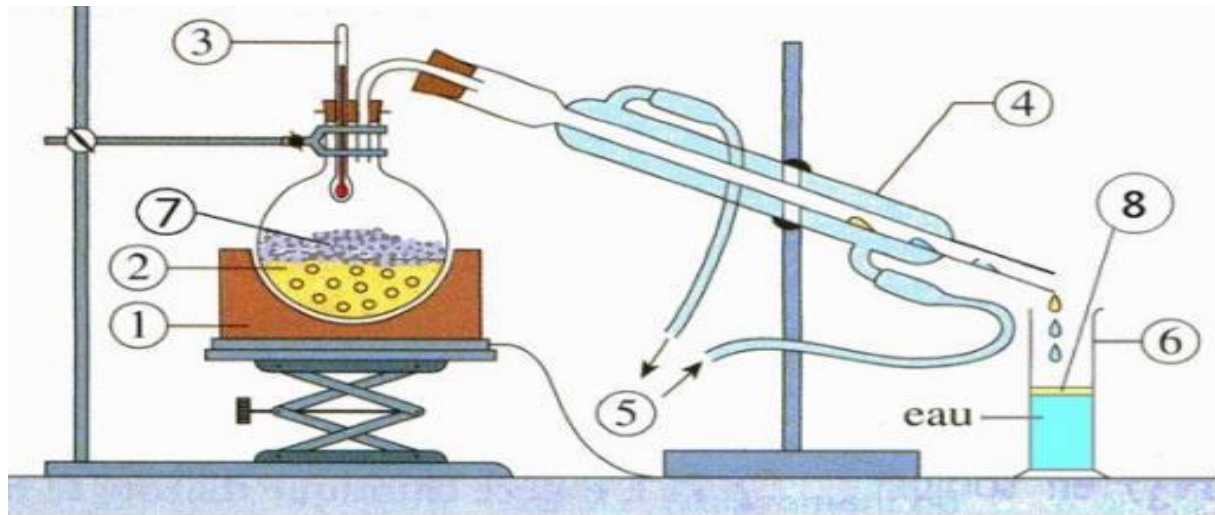
Fig.1 Schéma de distillation des huiles essentielles à échelle industrielle par entraînement à la vapeur d'eau (Boukhatem et al., 2014).

3.2 Hydro-distillation

Dans cette méthode, les échantillons frais récoltés hachés tels que le bois, l'aiguille et la tige sont immergés dans l'eau à l'intérieur de l'alambic (récipient) et l'ensemble est porté à ébullition (Bhardwaj et al., 2020).

La chaleur permet l'éclatement des cellules végétales et la libération des molécules odorantes qui y sont contenues. L'HE forme avec la vapeur d'eau un mélange non miscible. Puis, les vapeurs sont condensées au moyen d'un réfrigérant. Dans un autre récipient de collecte, l'huile essentielle se sépare de l'eau par différence de densité. L'HE étant plus légère que l'eau, elle surnage au-dessus de l'hydrolysât. Cependant, l'hydro distillation possède des limites. En effet, un chauffage prolongé et trop puissant engendre la dégradation de certaines molécules aromatiques. Au laboratoire, le système équipé d'une cohobe généralement utiliser

pour l'extraction des huiles essentielles est le Clevenger. (Aboughe Angone et al., 2015). Le principal avantage de cette technique d'extraction est sa capacité à isoler le matériel végétal en dessous de 100°C (Aziz et al., 2018).



- | | |
|-------------------|--|
| 1- Chauffe ballon | 5- Entrer et sortie d'eau de refroidissement |
| 2- Ballon | 6- Eprouvette graduée |
| 3- Thermomètre | 7- Matière à extraire l'essence |
| 4- Réfrigérant | 8- La couche d'HES |

Fig. 2 Schéma du principe de la technique d'hydro distillation (Lucchesi ., 2005).

3.3 Hydro-diffusion

La technique d'hydro diffusion a été développée pour les échantillons de plantes séchées qui peuvent être endommagées à l'ébullition (Aziz et al., 2018). Elle consiste à pulser de la vapeur d'eau à travers la masse végétale, du haut vers le bas. Ainsi le flux de vapeur traversant la biomasse végétale est descendant contrairement aux techniques classiques de distillation dont le flux de vapeur est ascendant. Cette technique est utilisée pour les plantes en grande quantité. L'avantage est traduit par l'amélioration qualitative et quantitative de l'huile récoltée, l'économie du temps, de vapeur et d'énergie (Bhardwaj et al., 2020).

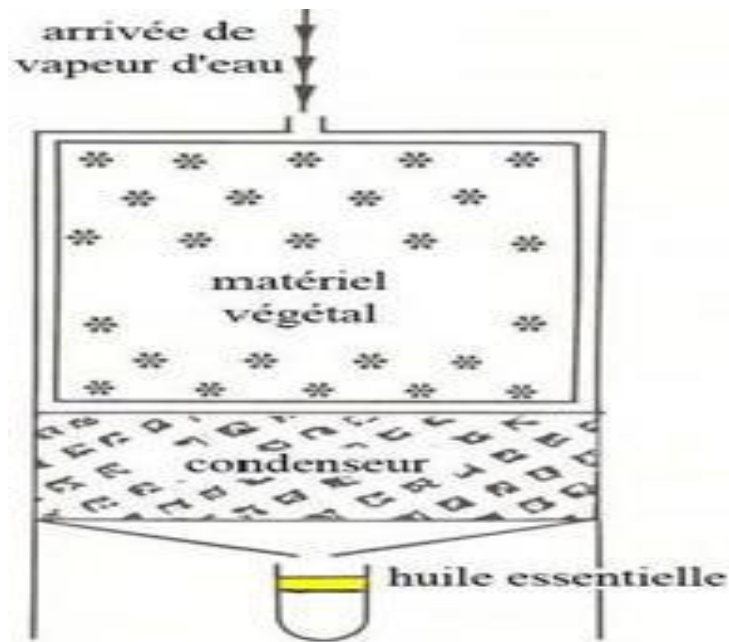


Fig. 3 Montage d'hydro diffusion (El Haib ., 2011).

3.4 Expression à froid

Cette méthode s'applique particulièrement pour les essences des agrumes (orange, mandarine, citron, pamplemousse, etc.) (Aboughe Angone et al., 2015). Elle consiste à rompre ou dilacérer les poches à essences (Boukhatem et al., 2019). De nos jours, cette opération se fait au moyen des centrifugeuses. Les produits obtenus sont appelés « essences » pour les distinguer des « huiles essentielles » extraites par distillation (Stratakos et al., 2016 ; Mahato et al., 2019 ; Bhardwaj et al., 2020 ; Samseny et al., 2021).

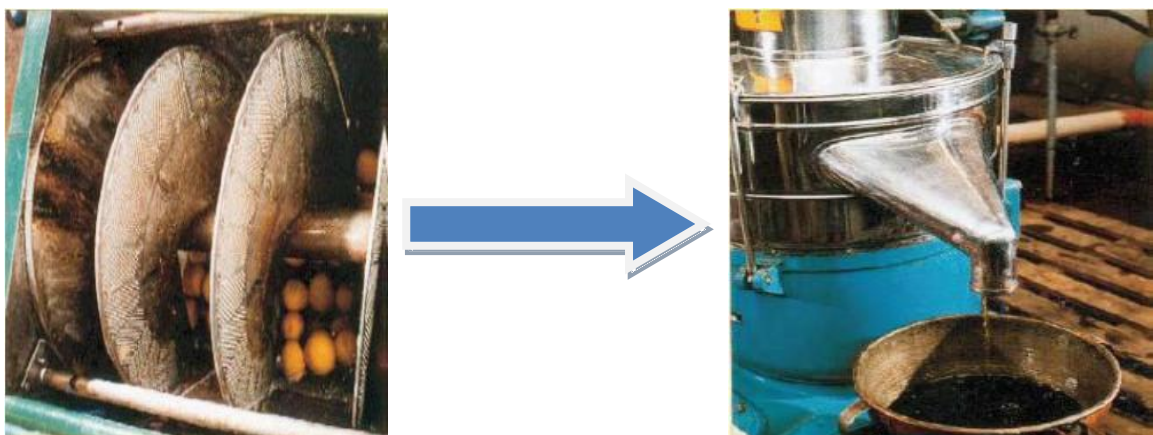


Fig. 4 Photos à gauche d'une pelatrice et à droite d'une centrifugeuse séparatrice de l'essence de *Citrus* (Bousbia., 2011).

3.5 Extraction par CO₂ supercritique

L'originalité de la technique d'extraction par fluide supercritique, dite SFE, provient de l'utilisation de solvants dans leur état supercritique, c'est-à-dire dans des conditions de températures et de pressions où le solvant se trouve dans un état intermédiaire aux phases liquide et gazeuse et présente des propriétés physico-chimiques différentes, notamment un pouvoir de solvation accru (Boukhatem et al., 2019).

Le CO₂ est liquéfié par refroidissement et comprimé à la pression d'extraction choisie, ensuite il est injecté dans l'extracteur contenant le matériel végétal. Après le liquide se détend pour se convertir à l'état gazeux pour être conduit vers un séparateur où il sera séparé en extrait et en solvant (Aziz et al., 2018).

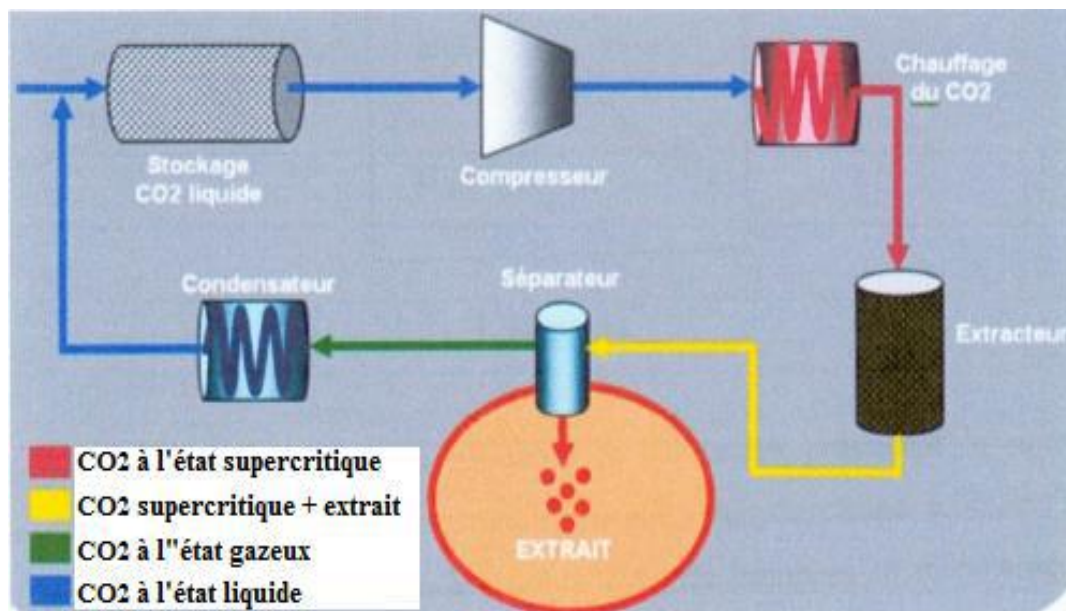


Fig. 5 Schéma de la technique d'extraction par le CO₂ supercritique (Yaacoubé et al., 2018).

3.6 Extraction par solvant

Des solvants ordinaires comme l'acétone, l'éther de pétrole, l'hexane, le méthanol ou l'éthanol ont été mis en oeuvre par cette technique pour extraire les matières florales fragiles ou délicates qui ne peuvent pas être extraites à l'aide de la chaleur ou de la vapeur fournies (Aziz et al., 2018).

L'extraction est réalisée avec un appareil de Soxhlet. Ces solvants ont un pouvoir d'extraction plus élevé que l'eau, si bien que les extraits ne contiennent pas uniquement des

composés volatils, mais également bon nombre de composés non volatils tels que des cires, des pigments, des acides gras et bien d'autres substances (Boukhatem et al., 2019).

Le procédé consiste à épuiser le matériel végétal par un solvant à bas point d'ébullition qui par la suite, sera éliminé par distillation sous pression réduite. L'évaporation du solvant donne un mélange odorant de consistance pâteuse dont l'huile est extraite par l'alcool. L'extraction par les solvants est très coûteuse à cause du prix de l'équipement et de la grande consommation des solvants (Boukhatem et al., 2019).

L'emploi restrictif de l'extraction par solvants organiques volatils se justifie par son coût, les problèmes de sécurité et de toxicité, ainsi que la réglementation liée à la protection de l'environnement. Cependant, les rendements sont généralement plus importants par rapport à la distillation et cette technique évite l'action hydrolysante de la vapeur d'eau (Stratakos et al., 2016 ; Boukhatem et al., 2019).

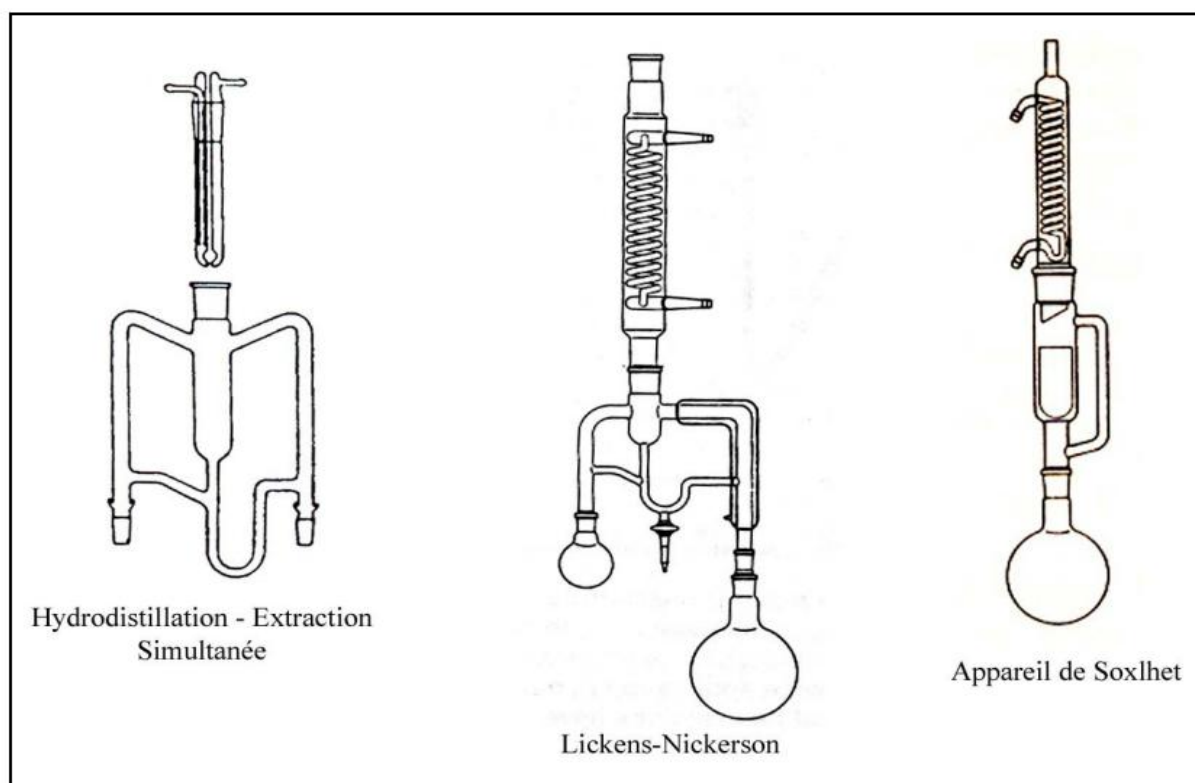


Fig. 6 Les différents types d'extraction par solvants volatils (Lucchesi ., 2005).

3.7 Extraction sans solvant assisté par micro-onde

Extraction assistée par micro-ondes (MEA) est une nouvelle technique qui combine l'utilisation des micro-ondes et d'autres méthodes traditionnelles. Dans ce procédé, la matière végétale est chauffée par micro-ondes dans une enceinte close dans laquelle la pression est réduite de manière séquentielle. Les composés volatils sont entraînés par la vapeur d'eau formée à partir de l'eau propre à la plante. Ils sont ensuite récupérés à l'aide des procédés classiques condensation, refroidissement, et décantation. Des études démontrent que cette technique possède plusieurs avantages tels que le gain de temps d'extraction, utilisation de petites quantités de solvant, et un rendement d'extraction élevé (Stratakos et al., 2016 ; Aziz et al., 2018 ; Boukhatem et al., 2019 ; Bhardwaj et al., 2020).

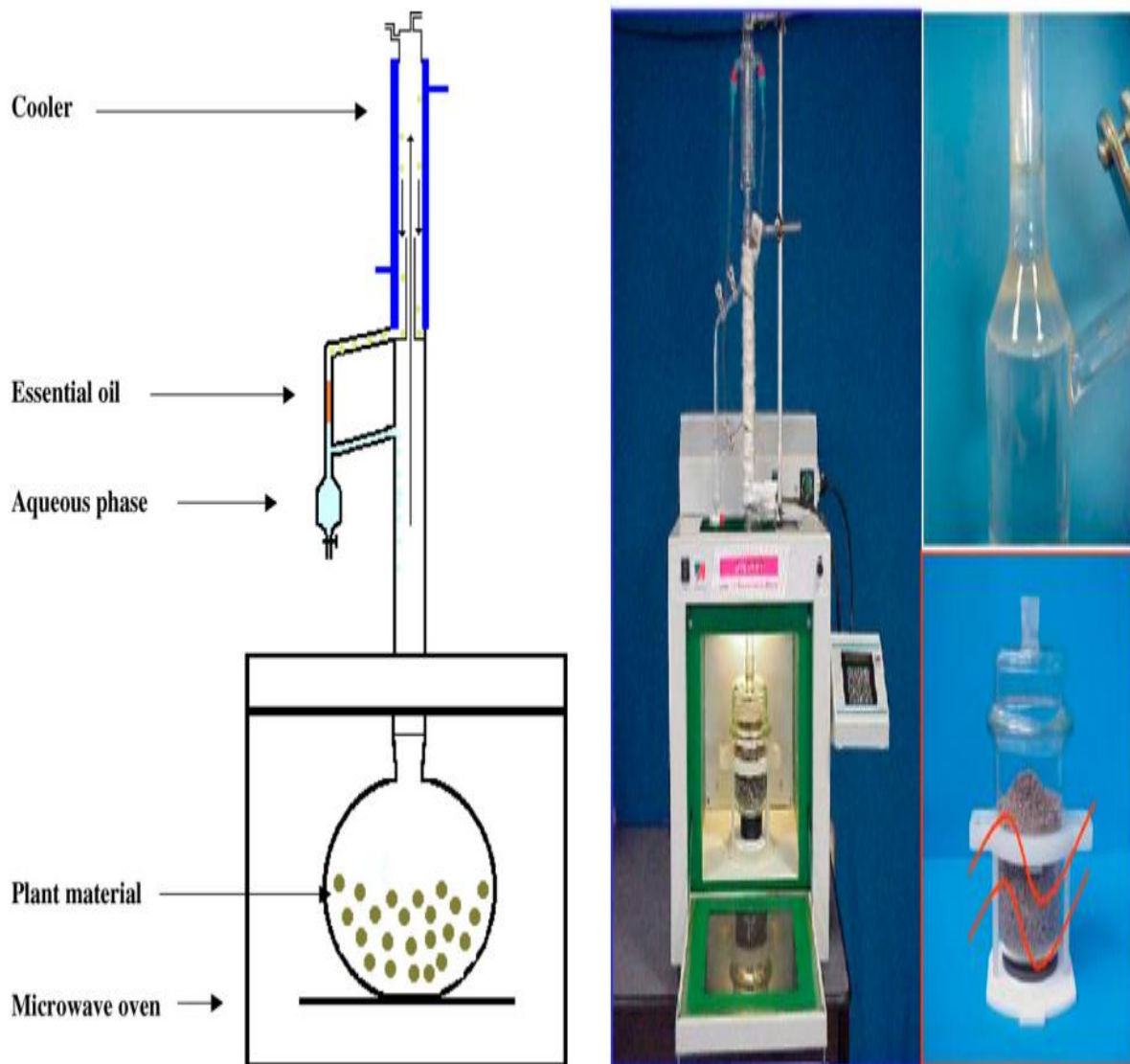


Fig. 7 Appareillage de l'hydrodistillation par micro-ondes sous vide (Lucchesi et al., 2007).

1. Méthodes de caractérisation chimique des huiles essentielles

1.1 La Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une méthode d'analyse par séparation qui s'applique aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition, c'est une technique usuelle dans l'analyse des huiles essentielles (Arpino et al., 1995). Le principe de la CPG est basé sur la séparation des différents solutés gazeux par migration différentielle le long de la phase stationnaire (Burgot et al., 2011).

1.2 La Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse (CPG/SM)

La CPG couplée à la SM est la technique de routine la plus utilisée pour l'analyse des huiles essentielles, qui combine les performances de la chromatographie en phase gazeuse et de la spectrométrie de masse afin d'identifier et/ou de quantifier précisément de nombreuses substances (Derwich et al., 2010 ; Waseem et al., 2015).

Le principe de la spectrométrie de masse consiste à bombarder à l'aide d'électrons une molécule qui sera fragmentée et les différents fragments obtenus, chargés positivement, constituent le spectre de masse de cette molécule (Adams., 2001). Il existe d'autres méthodes d'analyse, qui ont pour objet l'identification qualitative et quantitative des différents constituants d'une huile essentielle comme : l'HPLC, l'RMN et l'IR.

2. Conservation des huiles essentielles

Après distillation, les huiles essentielles doivent être filtrées puis conservées dans des cuves hermétiques inaltérables entreposées dans une cave fraîche. Leur mise en bouteille doit se faire uniquement dans des flacons en verre opaque brun ou bleu pour assurer leur conservation à l'abri de la lumière et de l'oxygène. Le flacon doit être fermé après l'usage car l'arôme s'évapore dans l'atmosphère (Samseny et al., 2021). Les huiles essentielles ont une durée de conservation d'environ 3 ans si les conditions de stockage appropriées sont respectées (Lardry et al., 2007).

6. La composition chimique des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont un mélange d'hydrocarbures terpéniques, en particulier de monoterpènes et de sesquiterpènes, de dérivés oxygénés comme les aldéhydes, les cétones, les alcools, les phénols et les esters. Elles contiennent également des composés non terpéniques connus sous le nom de phénylpropanoïdes qui donnent une saveur et une odeur spécifiques (Lammari et al., 2020).

Les HEs peuvent être extraits de différentes parties des plantes (fleurs, bourgeons, graines, feuilles et fruits) (heghes et al., 2019). La composition chimique des HE varie selon la partie de la plante dont elles sont extraites (Reyes-Jurado et al., 2019). Leur composition chimique peut être affectée par différents facteurs endogènes et exogènes comme les espèces végétales, la position géographique, les conditions climatiques, le moment de la récolte et la méthode d'extraction (Ebadollahi et al., 2020).

Dans le tableau suivant (tableau 01) on cite quelque plantes sources des huiles essentiels et leurs composants majeurs.

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

Tableau 1 Exemples d'huiles essentielles ayant des activités antitumorales.	
Huile essentielle	Composants majoritaires
<i>Origanum dictamnus</i>	p-cymène γ-terpinène Carvacrol
<i>Thymus vulgaris</i>	p-cymène Thymol
<i>Salvia officinalis</i>	α-thujone Camphor Bornéol
<i>Ocimum kilimandscharicum</i>	1,8-cinéole Limonène Camphor
<i>Toona sinensis</i>	Caryophyllène β-caryophyllène
<i>Croton flavens</i>	Viridiflorène
<i>Nepeta ucrainica</i>	D-germacrène

<i>Casearia sylvestris</i>	β -caryophyllène α -humulène
<i>Zanthoxylum rhoifolium</i>	β -caryophyllène β -élémente
<i>Comptonia peregrina</i>	β -caryophyllène α -humulène
<i>Cyperus rotundus</i>	β -pinène α -pinène
<i>Eugenia zuchowskiae</i>	α -pinène β -caryophyllène
<i>Juniperus excelsa</i>	Cédrol L-verbénol D-verbénol
<i>Photinia serrulata</i>	γ -eudésmol α -pinène Sabinène α -humulène α -thujène
<i>Tetraclinis articulata</i>	Bornyl d'acétate Camphor

Les HEs sont un mélange de constituants qui appartiennent à trois catégories de composés terpéniques, aromatiques et divers.

6.1 Les composés terpéniques

Les terpènes sont des molécules organiques constituées de cinq atomes de carbone de formule générale (C₅H₈). La molécule de base est l'isoprène (Bouyahya et al., 2016).

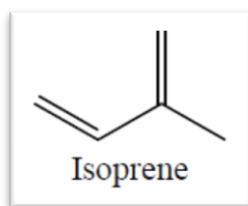


Fig.8 Structure chimique de l'isoprène (Aziz et al., 2018).

Ils sont classés selon :

- **Leurs fonctions** : alcools, esters, aldéhydes, cétones, éthers-oxydes.
- **Leur structure** : linéaire ou cyclique (monocyclique, bicyclique ou tricyclique).

les mono-, sesqui-, et diterpènes sont classés en fonction du nombre d'unités d'isoprènes dans leur structures (Couic-Marinier et al., 2013 ; Matos et al., 2019). Les monoterpènes sont le résultat de la combinaison de deux unités d'isoprène, les sesquiterpènes sont formés de trois isoprènes tandis que les diterpènes sont structurés à partir de quatre unités d'isoprène (aziz et al., 2018).

6.1.1 Les monoterpènes

Selon Bouyahya et ses collaborateurs en 2016, les monoterpènes sont formés par le couplage de deux unités isoprène (C10). Ce sont les molécules les plus représentatives qui composent 90% des huiles essentielles, ils permettent une variété de structures. Ils se composent de plusieurs fonctions :

Carbures :

Acyclique : myrcène, ocimène... etc.

Monocycliques : terpinènes, p-cimène, phellandrène... etc.

Bicyclique : pinènes, -3-carène, camphène, sabinène... etc.

Alcools :

Acycliques : géraniol, linalol, citronellol, lavandulol, nérol... etc.

Monocyclique : menthol, a-terpinéol, carvéol... etc.

Bicyclique : bornéol, fenchol, chrysanthenol, thuyan-3-ol.... etc.

Aldéhydes :

Acyclique : géranial, néral, citronellal... etc.

Cétone :

Acyclique : tegetone... etc.

Monocycliques : menthones, carvone, pulegone, pipéritone... etc.

Bicyclique : camphre, fenchone, thuyone, ombellulone, pinocamphone, pinocarvone... etc.

Ester :

Acyclique : acétate ou propionate de linalyle, acétate de citronellyle... etc.

Monocyclique : acétate de menthyle ou d'a-terpinyle... etc.

Bicyclique : acétate d'isobornyle... etc.

Éthers :

1,8-cinéole, menthofurane... etc.

Peroxydes : ascaridole... etc.

Phénols : thymol, carvacrol... etc.

Ces composés réagissent facilement lorsqu'ils sont exposés à l'air ou à des sources de chaleur (Reyes-Jurado et al., 2019).

6.1.2 Sesquiterpènes

Ce sont des terpènes composés de trois unités isoprène carbonées (C15). La structure des sesquiterpènes peut être linéaire, mono, bi ou tri-cyclique (Bhardwaj et al., 2020). Les sesquiterpènes sont structurellement et fonctionnellement similaires aux monoterpènes (Bakkali et al., 2007). Ils se composent de plusieurs fonctions :

Carbures :

-Azulene, b-bisabolene, cadinenes, b-caryophyllene, logifolene, curcumènes, éléphants, farnesenes, zingiberene... etc.

Alcools :

- Bisabol, Cedrol, b-nérolol, farnesol, carotol, b-santalol, patchoulol, viridiflorol... etc.

Kétones :

- germacrone, nootkatone, cis-longipinan-2,7- Dione, b-vetinone, turmerones... etc.

Époxy :

- caryophyllene oxide, humulene époxydes... etc.

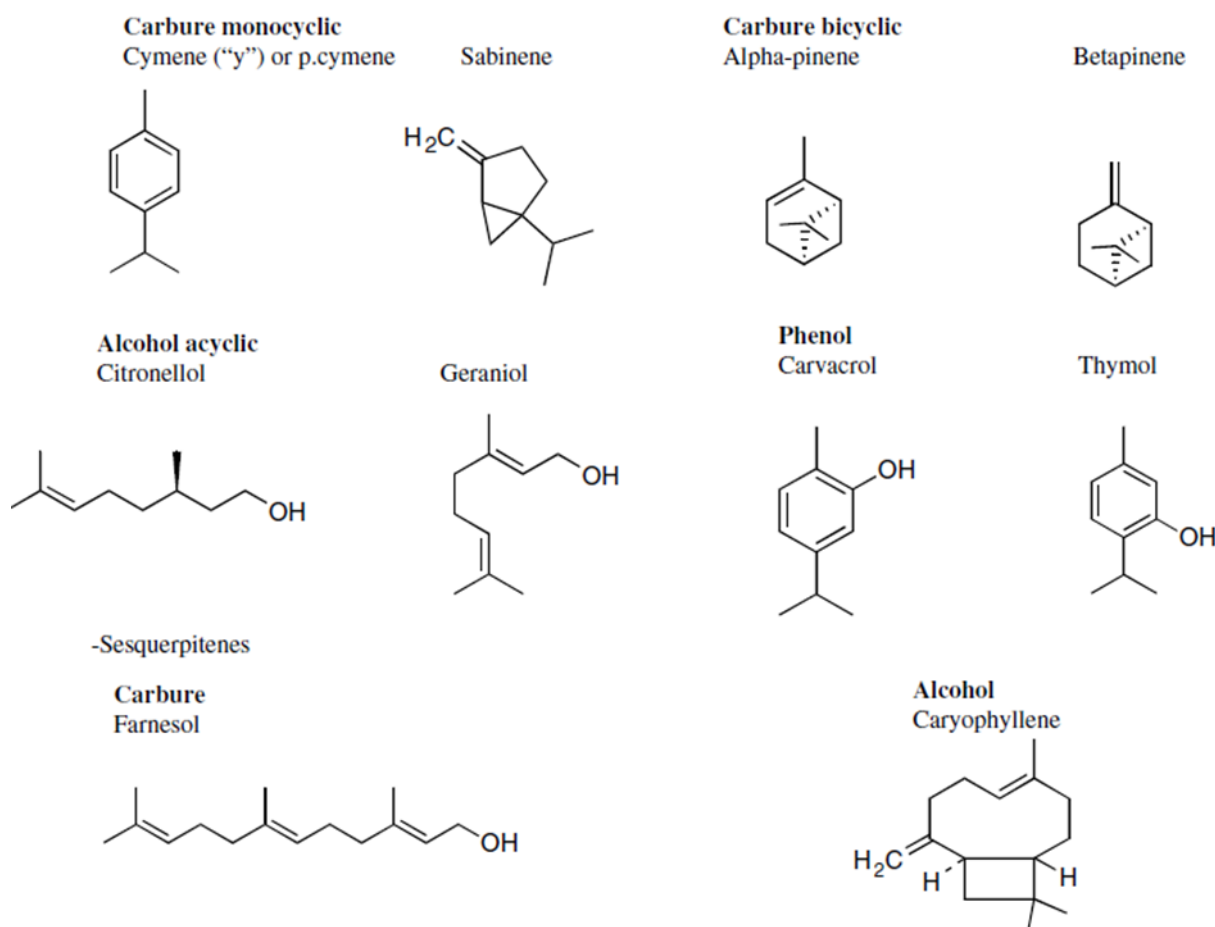


Fig.9 Quelques structures chimiques des principaux monoterpènes et sesquiterpènes des HEs (Bakkali et al., 2007).

6.1.3 Diterpènes

Ces molécules appartiennent à la classe des terpènes qui se composent de quatre unités d'isoprène avec des groupes de méthyle ramifiés (Bhardwaj et al., 2020). Ils sont considérés comme des composants trop lourds qui ne s'évaporent pas facilement lors de l'extraction par distillation à la vapeur, il est donc impossible de les trouver dans des huiles aromatiques isolées (Aziz et al., 2018). On les trouve dans toutes les plantes ayant des unités chimiques C₂₀ et connues pour exercer des divers effets biologiques (Bhardwaj et al., 2020).

6.2 Les composés aromatiques

Les composés aromatiques sont dérivés du phénylpropane. Ils se produisent moins fréquemment que les terpènes. Les voies biosynthétiques concernant les terpènes et les dérivés phénylpropaniques sont généralement séparées chez les plantes mais peuvent coexister dans certaines (Bakkali et al., 2007). Les composés aromatiques sont constitués par : des aldéhydes (le cinnamaldéhyde), des dérivés méthoxylés, des allylphénols (l'eugénol) et des propénylphénols (l'anéthole). Il existe aussi des lactones ou des esters cycliques (la coumarine) formés à partir de dérivés de l'acide cinnamique (Bouyahya et al., 2016).

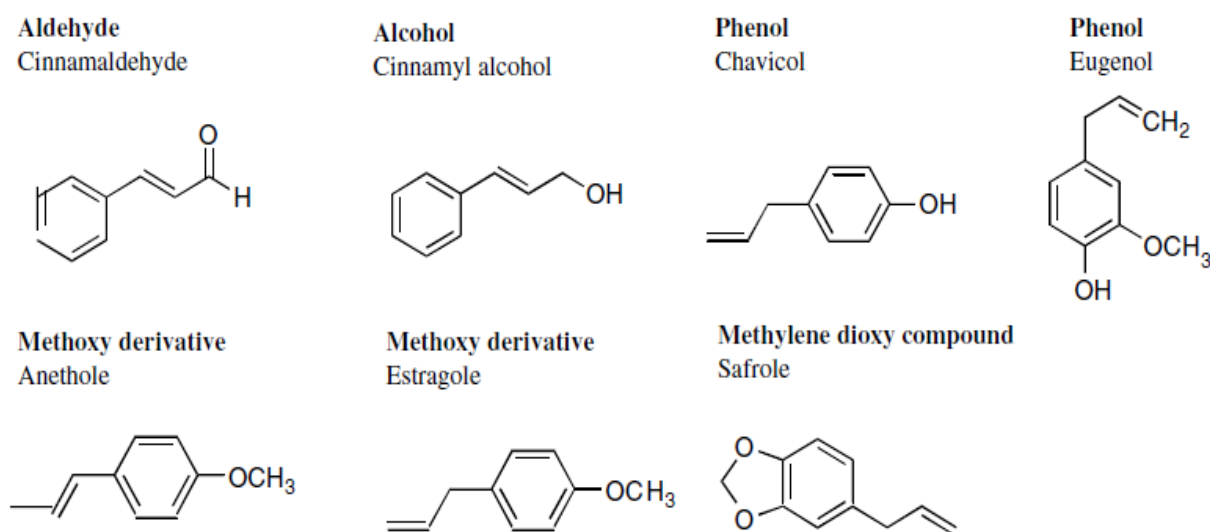


Fig. 10 Structure des composés aromatiques dérivés de phénylpropane (Bakkali et al., 2007).

6.3 Composés d'origines divers

Certains composés aliphatique, de faible masse moléculaire, sont entraînés lors de l'hydrodistillation (carbures, acides, alcools, aldéhydes, esters...) au cours de l'extraction des huiles essentielles (DJEDDI-S., 2018).

7. Les familles des plantes les plus riches en huiles essentiels

Toutes les plantes possèdent la capacité de produire des composés volatils mais seulement à l'état de traces le plus souvent. Parmi les espèces végétales, 10% seulement sont dites « aromatiques ». La capacité à accumuler l'HE est cependant la propriété de certaines familles de plantes réparties au sein de l'ensemble du règne végétal, aussi bien représentées par la classe des gymnospermes *Cupressaceae* (bois de cèdre) et *Pinacea* (pin et sapin) que celle des angiospermes. Les familles les plus importantes sont les dicotylédones comme celles des

Apiaceae (coriandre), *Asteraceae* (camomille), *Geraniaceae* (géranium), *Illiciaceae* (anis), *Lamiaceae* (menthe), *Lauraceae* (cannelle), *Myristicaceae* (noix), *Myrtaceae* (eucalyptus), *Oleaceae* (jasmin), *Rosaceae* (rose), *Sandatalaceae* (bois de santal) et *Rutaceae* (citron). Les monocotylédones sont principalement représentées par les familles *Poaceae* (vétiver) et *Zingiberaceae* (gingembre) (BOUKHATEM et al., 2019).

8. Les propriétés des huiles essentielles

Malgré leurs compositions différentes, les huiles essentielles possèdent un certain nombre de propriétés communes :

8.1 Les propriétés physico-chimiques :

- Les huiles essentielles sont volatiles à la température ambiante, inflammable et très odorante. Ils sont liquides dans la plus part des cas sauf pour quelques-unes qui sont solide à la température ordinaire, exemple : l'huile essentielle d'Anis et de la Menthe du japon (DJEDDI-S., 2018).
- Elles sont généralement incolores et peuvent peu à peu prendre une coloration jaune plus au moins foncée, avec quelques exceptions : L'essence de Cannelle avec la couleur rougeâtre, l'essence d'Absinthe avec la couleur verte, l'essence de camomille avec la couleur bleue (DJEDDI-S., 2018).
- Elles sont solubles dans les alcools, l'éther et les huiles fixes et sont insolubles dans l'eau, quoi qu'au contact avec celle-ci elles laissent leur odeur (DJEDDI-S., 2018).
- La densité des huiles essentielles est inférieure à celle de l'eau allant de 0.85 à 0.95 (DJEDDI-S., 2018).
- Une densité faible pour les huiles essentielles à forte teneur en monoterpènes .
- Un indice de réfraction variant essentiellement avec la teneur en monoterpènes et en dérivés oxygénés. Une forte teneur en monoterpènes donnera un indice élevé, cependant une teneur élevée en dérivés oxygénés produira l'effet inverse.
- Douées d'un pouvoir rotatoire puisqu'elles sont formées principalement de composés asymétriques.
- Très altérables, sensibles à l'oxydation et ont tendance à se polymériser donnant lieu à la formation de produits résineux, il convient alors de les conserver à l'abri de la lumière et de l'air (Idrissi et al., 2015).

8.2 Les propriétés médicinales et biologiques

Les HEs sont utilisés dans la médecine traditionnelle depuis l'Antiquité et reste aujourd'hui très largement appliqués (Aboughe Angone et al., 2015 ;DJEDDI-S., 2018), De nombreuses huiles essentielles ont des propriétés médicinales et biologique :

- Propriétés protectrices (l'HE des fruits de *Piper guineense* riche en monoterpènes α -pinène et β -pinène) (Lobstein et al., 2016).
- Propriétés antibactériennes et anti-oxydantes (l'HE tirée de la menthe gabonaise, *Ocimum gratissimum*, dont l'activité est attribuée à la présence des monoterpènes eugenol) (Avlessi et al., 2004 ; MERCIER et al., 2009).
- Propriétés antivirales (les HE de *Ocimum basilicum*, composé des monoterpènes oxygénés dont l'estragol, le linalol, le méthyl-eugénol et d'un sesquiterpène hydrocarboné le bergamotène) (Salah-Fatnassi et al., 2010).
- Propriétés antifongiques et antiseptiques (l'HE de Thym et d'Origan, due principalement à la richesse de ces substances en terpènes, aldéhydes, et en alcools).
- Propriété spasmolytique et sédative (Ouraini et al., 2005).
- Propriété antalgique et anti-inflammatoire (l'HE de *Psidium guajava* contre les troubles gastro-intestinaux et les affections respiratoires. L'HE de *Zingiber officinale* Roscoe (*Zingiberaceae*), présente aussi l'activité anti-inflammatoire due à ses constituants monoterpéniques) (Couic-Marinier et al., 2021).
- Propriétés désodorisantes, parfumantes l'HE de *Monodora myristica*, qui a des propriétés hypotensives dues aux constituants suivants : α -phellandrène et p-cymène, diffuses dans l'atmosphère, ou diluées dans les produits de nettoyage (Aboughe Angone et al., 2015).

8.3 Propriétés anti tumorales

les HEs ont des propriétés anticancéreuses par divers mécanismes, y compris des mécanismes de prévention du cancer qui agissent sur des différentes lignées cellulaires tumorales, établies par leurs effets cytotoxiques (Bouyahya et al., 2016).

- **Antimutagéniques** : prévient les mutations, phase d' initiation du cancer (ex : thym a thymol)
- **Antimitotiques** : s' opposent à la division cellulaire des cellules cancéreuses (ex : clou de girofle)

- **Inductrices de l'apoptose** : stimule la mort des cellules cancéreuses (ex : sapin baumier)
- **Antiangiogéniques** : inhibe la croissance des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur (ex : bois de Siam)
- **Immunostimulantes** : stimule la production et l'activité des lymphocytes (ex : basilic)
- **Inductrices des enzymes de la détoxification hépatiques** : permet de neutraliser les substances cancérogènes (ex : céleri) (Autard., 2017).

9. Toxicité des huiles essentielles

La "toxicité" fait référence au degré auquel une substance a un effet nocif et mortel sur les êtres vivants (Bhardwaj et al., 2020). D'après Bouyahya ses collaborateurs en 2016, les huiles et les substances aromatiques utilisées sous contrôle médical et aux doses physiologiques ne produisent aucune toxicité, mais les problèmes toxiques peuvent cependant apparaître lors de confusion, de volonté suicidaire ou d'automédication irraisonnée. Cependant, certaines molécules aromatiques sont potentiellement très toxiques et font l'objet d'interdiction ou de restriction que ce soit en pharmacie, en parfumerie, en arômes alimentaires (Bouyahya et al., 2016).

Les composés toxiques présents dans les HEs sont dépendants de leurs groupes fonctionnels, l'alcool, l'aldéhyde, le phénol et les composés cétoniques sont habituellement plus mortels que les autres composés organiques. Mais aussi de leurs concentrations, Les HEs sont toxiques à des doses très élevées, surtout s'ils sont pris par la voie orale. En raison de la présence de composants hautement toxiques, de nombreuses HE sont toxiques à des petites concentrations et ne sont généralement pas utilisées en aromathérapie (Bhardwaj et al., 2020).

Quelles que soient les voies d'administration, certains composés des HEs peuvent provoquent des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des vertiges, l'ataxie, des convulsions et somnolence puis le coma. D'autres ont une toxicité qui se manifeste par des nécroses hépatocellulaires conduisant à des hépatites aiguës (HE riches en pulégone) (Bouyahya et al., 2016).

10. Les voies d'administrations et les doses appropriées des huiles essentielles

Comprendre la voie et le mode d'administration des huiles essentielles, ainsi que la posologie recommandée, est essentiel pour une utilisation sûre et appropriée.

10.1 Par voie orale

Ne les prendre jamais pures sans avis médical ou pharmaceutique afin d'éviter toute brûlure digestive ou de la langue (surtout en présence de phénol). Elles ont un goût très prononcé. L'idéal est de les prendre diluées. La voie orale ne doit jamais être préconisée avant l'âge de 6 ans. Deux gouttes, trois fois par jour c'est la dose recommandée chez l'adulte sain. Si un mélange est utilisé, la dose de toutes les HE confondues sera prise en compte (Couic-Marinier et al., 2018 ; Touboul et al., 2021).

10.2 Par voie cutané

Elles peuvent s'appliquer en massage sur la peau. La voie cutanée doit être privilégiée, car c'est la voie de neutralisation la plus rapide en cas d'un problème, mais c'est aussi la voie la mieux tolérée. La dose recommandée chez l'adulte sain varie entre une à six gouttes par jour selon l'étendue de la zone à traiter, trois fois par jour. Plus le patient est jeune (enfants, préadolescents), plus elle est réduite (Couic-Marinier *et al.*, 2018 ; Touboul et al., 2021).

10.3 Par voie rectale

Sous la forme de suppositoires. Mais il faut rester attentif et respecter strictement les posologies car elles peuvent être irritantes pour la muqueuse (Couic-Marinier et al., 2018 ; Touboul et al., 2021).

10.4 La voie inhalée

Utilisée pour faire face aux affections ORL. Il est conseillé d'ajouter dans un inhalateur, cinq gouttes d'un mélange d'HE à de l'eau frémissante (90 °C), puis de procéder, durant cinq à dix minutes, à l'inhalation en fermant les yeux. Il est aussi possible d'imbiber un mouchoir ou un oreiller de quelques gouttes (Couic-Marinier et al., 2018 ; Touboul et al., 2021).

10.5 Par diffusion

Limitée à quelques HEs ne présentant aucune toxicité. Elles ne doivent durer que cinq minutes chez l'enfant. Par contre chez l'adulte, il est habituellement recommandé de diffuser

les HEs quinze à vingt minutes, trois ou quatre fois par jour (Couic-Marinier et al., 2018 ; Touboul et al., 2021).

10.6 Dans un bain aromatique

Relativement rare, les HEs doivent être diluées, par exemple dans un gel douche, un peu de shampoing, une base neutre achetée en pharmacie ou encore une tasse de lait liquide. Elles peuvent provoquer des irritations ou des brûlures en cas de les versées directement dans l'eau du bain .Les HEs ne s'injectent jamais par voie intramusculaire ou intraveineuse. Il ne faut jamais introduire d'huile essentielle (HE) dans les yeux car l'œil est un milieu aqueux et les HEs ne sont pas solubles dans l'eau (Couic-Marinier et al., 2018 ; Touboul et al., 2021).

Chapitre 02 :
Généralités sur le
cancer

Le cancer est l'un des principales causes de mortalité dans les pays développés et en voie de développement. Les cancers de l'estomac, du sein, de foie, du colon, de la prostate et du poumon sont les types de cancer les plus courants, qui entraînent un taux de mortalité élevé chaque année (Zahra et al., 2021). Il est considéré comme une blessure qui ne guérit jamais. Le cancer est caractérisé par une prolifération incontrôlée et anarchique de cellules anormales (cellules souches cancéreuses CSCs) qui se divisent continuellement et excessivement. Ces cellules sont souvent corrélées à des tumeurs agressives, hétérogènes et résistantes aux traitements (Walcher et al., 2020 ; Yin et al., 2021).

Le développement du cancer est lié à l'accumulation progressive de mutations du gène (ADN) des cellules souches cancéreuses, qui confèrent un avantage de survie et de prolifération. Ces mutations jouent un rôle clé dans la formation de tumeurs en améliorant la survie des cellules cancéreuses initiatrices et en sélectionnant des mutations secondaires qui jouent un rôle important dans le développement et la progression de la tumeur. Ces mutations secondaires ont habituellement des spécificités tissulaires (Iarmarcovai., 2008 ; Pelosi et al., 2019). La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse requiert plusieurs mutations spécifiques (six est le chiffre le plus cité) (Iarmarcovai., 2008).

Les patients atteints de cancer souffrent de diverses complications qui peuvent réduire leur qualité de vie. Ces complications peuvent être physiques et psychologiques (dépression, stress et anxiété). Aujourd'hui, malgré les nombreuses avancées dans le traitement du cancer et l'utilisation de diverses thérapies telles que la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la radiothérapie et l'immunothérapie ou la thérapie biologique, les patients souffrent encore des complications en raison de l'absence d'un traitement définitif (Farahani et al., 2019).

Actuellement, l'utilisation de thérapies palliatives telles que la médecine complémentaire et alternative est de plus en plus courante pour soulager les symptômes du cancer en raison de leur nature organique, de leur faible risque, de leur moindre coût et de leur moindre complication surtout par rapport aux médicaments standards. Dans le domaine médical, l'aromathérapie se définit littéralement comme la partie de la phytothérapie qui utilise les huiles essentielles végétales par voie externe ou interne. Généralement, l'aromathérapie peut se définir comme une thérapie naturelle utilisant les extraits de plantes aromatiques pour soigner ou prévenir de différentes maladies comme le cancer. Différentes études individuelles ont montré que l'aromathérapie des patients atteints de cancer

a été utilisée pour améliorer les complications de la fatigue, de la dépression, de la douleur, des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des nausées et des vomissements, et pour améliorer leur qualité de vie (Lardry et al., 2007 ;Farahani et al., 2019 ;Yudha et al., 2021).

1. La biologie particulière du cancer

1.1. Etapes de la cancérogenèse

La cancérogenèse est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse, la formation d'un cancer étant elle-même l'aboutissement d'événements résultant de la prolifération incontrôlée de cellules malignes sous l'effet cumulatif de multiples modifications génétiques. Il est habituel de distinguer plusieurs étapes clés dans la cancérogenèse (Figure 11) (Lemaire et al., 2020).

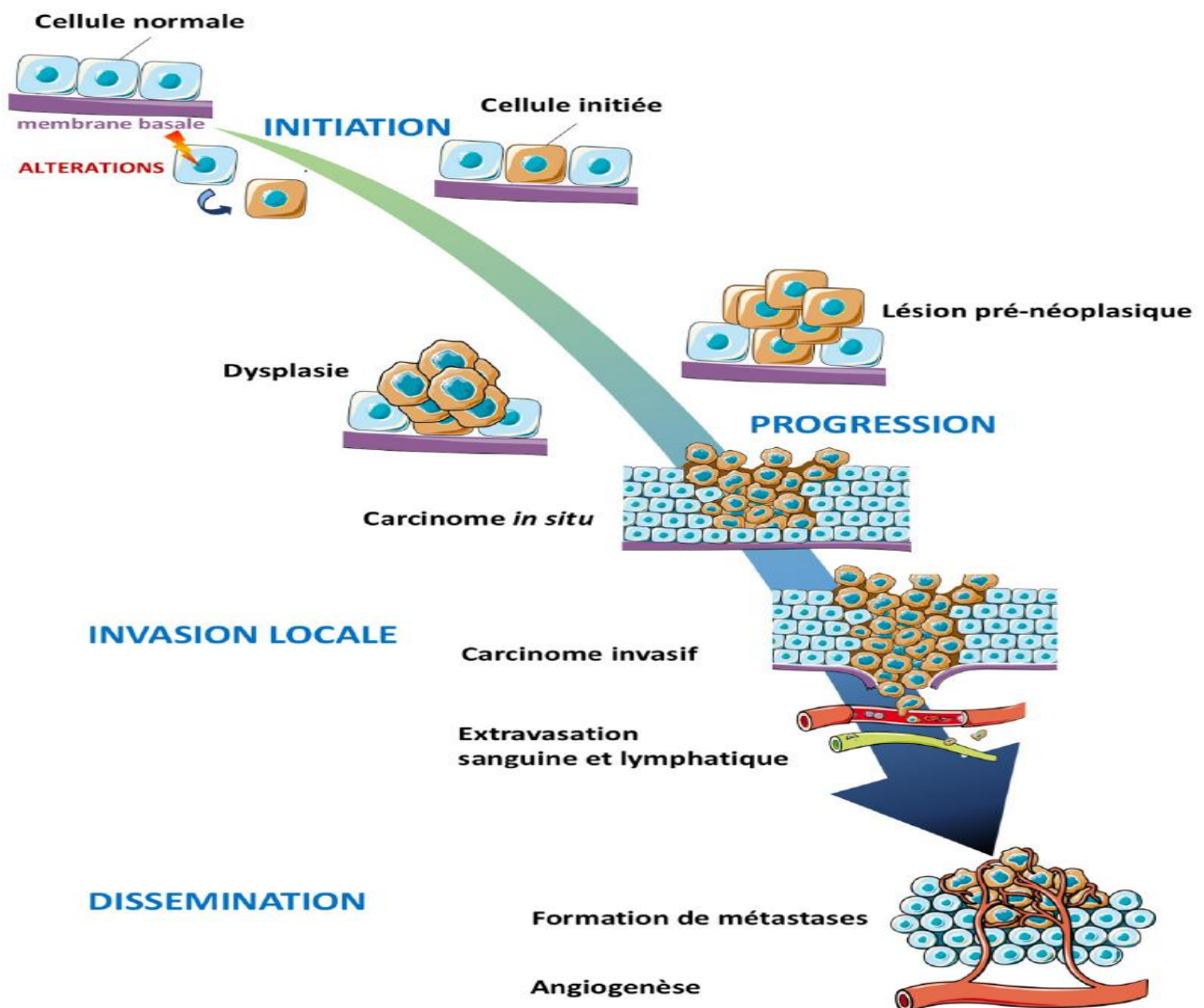


Fig.11 Les différentes étapes du développement tumoral : exemple du carcinome. La formation d'une tumeur épithéliale bénigne (adénome) en une tumeur maligne (carcinome) résulte de l'accumulation progressive d'altérations moléculaires qui confèrent notamment aux cellules une capacité accrue à proliférer et à échapper aux signaux apostoliques. L'acquisition du phénotype métastatique, quant à lui, débute par une phase d'invasion tissulaire conduisant à un carcinome invasif, suivie d'une phase de dissémination des cellules cancéreuses par voie sanguine ou lymphatique et, après une période de latence, à la colonisation d'un site distant de la tumeur primitive pour former à terme des métastases (Lemaire et al., 2020).

1.1.1. Initiation

L'initiation tumorale, a une durée de quelques jours (Talvas et al., 2008), au cours de laquelle des modifications irréversibles de l'ADN vont permettre à une cellule normale d'acquies des propriétés l'amenant progressivement à une transformation en cellule tumorale (cellule initiée) (Blowman et al., 2018). La cellule initiée, bien que morphologiquement identique aux cellules normales, possède les altérations génotypiques nécessaires à sa transformation (Lemaire et al., 2020).

1.1.2. Promotion

La phase de promotion tumorale correspond à la prolifération du clone des cellules initiées (Blowman et al., 2018 ; Sharma et al., 2022) qui a une durée de plusieurs années, avec des mécanismes épigénétiques conduisant à une accumulation de cellules pré-malignes caractérisées par des divisions cellulaires anormales (Talvas et al., 2008).

1.1.3. Progression

La progression tumorale, contrairement à l'étape d'initiation, est une phase relativement longue pouvant durer plusieurs années chez l'homme (Talvas et al., 2008). Durant laquelle la cellule devient réellement maligne par activation des proto-oncogènes et/ou inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Cette étape conduit au stade final de la cancérogénèse avec une croissance tumorale et une acquisition du potentiel d'invasion et de métastases (Talvas et al., 2008 ; Blowman et al., 2018).

Les agents influençant la progression tumorale ne sont habituellement pas mutagènes et favorisent la croissance cellulaire via différentes actions : effets pro-inflammatoires, induction de signaux mitotiques, effet de perturbation endocrinienne...etc. Les déterminants de l'expansion clonale des cellules initiées sont très nombreux et incluent divers facteurs

endogènes (facteurs de croissance, hormones...etc.) ou exogènes (polluants chimiques, facteurs alimentaires...etc.) (Lemaire et al., 2020).

1.2. Invasion tumorale

L'invasion tumorale fait intervenir principalement deux phénomènes : la dégradation du Stroma péri-tumoral et la migration cellulaire. La dégradation de la matrice extracellulaire est assurée par des protéases, notamment par les métalloprotéases matricielles (MMP) et le système de l'urokinase uPA (Urokinase-type Plasminogen Activator). Des études ont révélé que la MMP-2 et la MMP-9 peuvent dégrader le collagène sont fréquemment élevées dans les cancers. De plus, un effet coopératif de la MMP-2 et de la MMP-9 a été démontré dans un modèle expérimental *in vivo* établissant le phénotype angiogénique et le caractère invasif des kératinocytes tumorales (Masson et al., 2005).

Le mécanisme par lequel l'activité de la MMP-2 et de la MMP-9 induit une angiogenèse cancéreuse implique le clivage du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) ce qui peut favoriser la croissance et l'invasion tumorales (Yu et al., 2000). Dans le cancer épithélial de l'ovaire, le TGF β et le facteur de croissance épidermique (EGF) agissent comme des inducteurs de la production de MMP-2 et améliorent la mobilité cellulaire (Xu et al., 2010) tandis que dans le cancer du sein, il y a une régulation positive de la MMP-9 (Wang et al., 2011).

1.3. Angiogenèse

Le processus de prolifération des vaisseaux sanguins à l'intérieur et autour des zones d'une tumeur établie est appelé angiogenèse (Yadav et al., 2019) qui est un processus par lequel les cellules tumorales stimulent la formation de nouveaux réseaux de vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants (Lemaire et al., 2020). Ces nouveaux vaisseaux permettent d'irriguer notamment les tumeurs cancéreuses en fournissant de l'oxygène et des nutriments aux cellules tumorales (Béliveau et al., 2007).

De plus, la croissance tumorale est marquée par un switch angiogénique, défini par un déséquilibre entre facteurs pro et anti-angiogéniques en faveur des signaux favorisant l'angiogenèse, permettant la prolifération et la migration des cellules vasculaires ainsi que leur organisation en vaisseaux tumoraux. Sur le plan moléculaire, les cellules cancéreuses participent à la formation du réseau vasculaire tumoral en sécrétant notamment du VEGF (Le

facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (Yadav et al., 2019) , un facteur de croissance pro-angiogénique majeur selon les différents mécanismes décrits dans la Figure 12. Enfin, les cellules stromales du microenvironnement tumoral exercent également un rôle important lors du switch angiogénique en sécrétant différents facteurs pro-angiogéniques tels que des protéases, des cytokines ainsi que des chimiokines (Lemaire et al., 2020) .

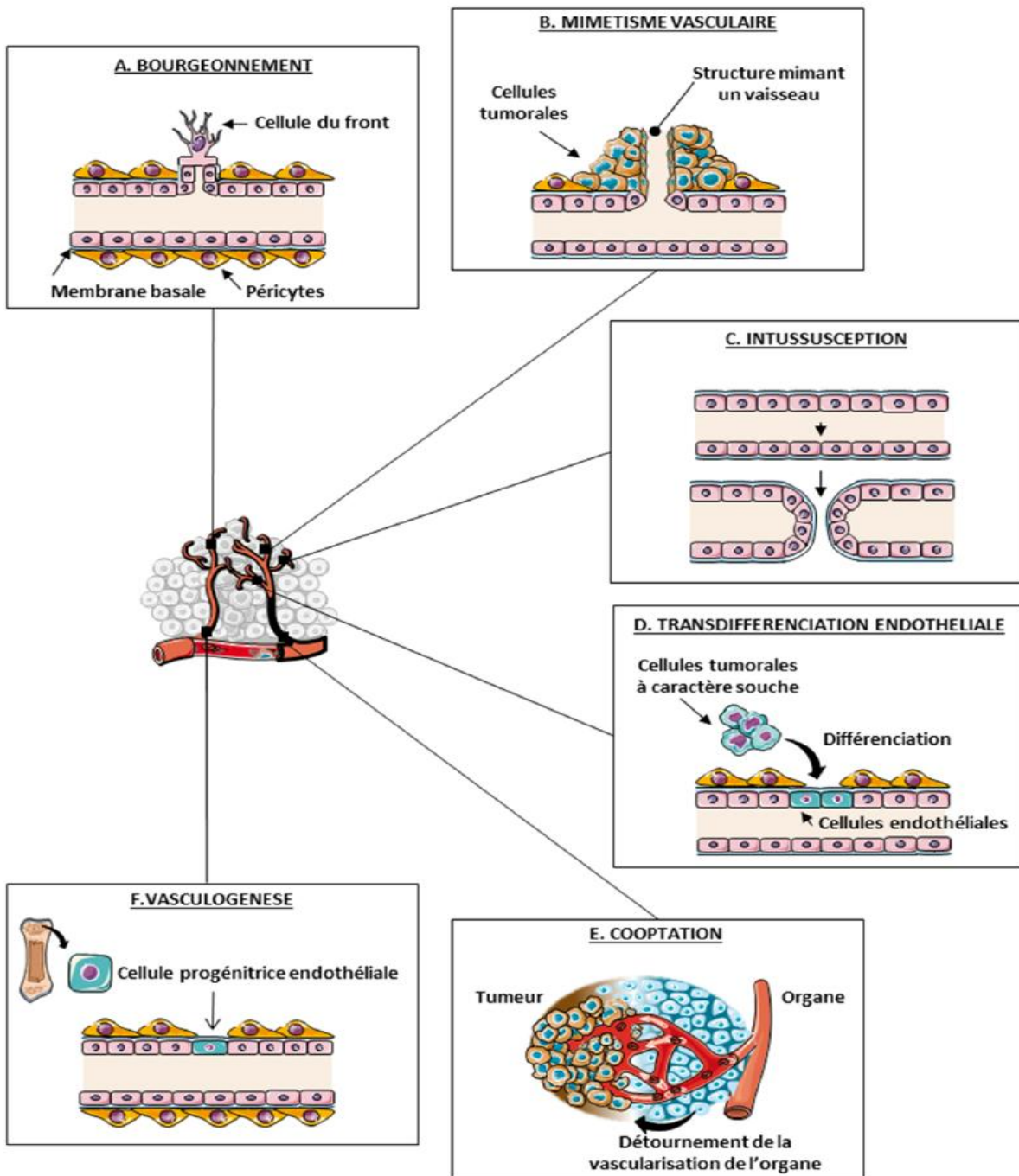


Fig.12 Mécanismes de la vascularisation tumorale. Les cellules tumorales mettent en jeu plusieurs mécanismes distincts pour former leur propre réseau vasculaire. (A) L'angiogénèse par

bourgeonnement ou «sprouting »(mécanisme principal) correspond à l'activation des cellules endothéliales et à la sélection d'une ou plusieurs cellules de front («tip cell ») qui bourgeonnent à partir d'un vaisseau préexistant et guident la formation du neo-vaisseau. (B) L'angiogenèse par mimétisme vasculaire correspond à la capacité des cellules tumorales à intégrer les vaisseaux sanguins en mimant les cellules endothéliales. (C) L'angiogenèse par intussusception est un mécanisme permettant l'accroissement de la ramification des vaisseaux tumoraux. (D) L'angiogenèse par transdifférenciation est un processus dans lequel les cellules tumorales douées de propriétés souches acquièrent un phénotype pseudo-endothélial et tapissent la paroi interne des vaisseaux. (E) La cooptation est un mécanisme dans lequel la tumeur détourne à son profit les vaisseaux irriguant le tissu sain avoisinant. (F) La vasculogenèse correspond à la formation d'un réseau vasculaire *de novo* à partir du recrutement de cellules endothéliales progénitrices de la moelle osseuse ou des parois vasculaires (Lemaire et al., 2020).

1.4.Métastase

La métastase cancéreuse est un processus de dissémination des cellules tumorales d'une masse tumorale primaire vers un site différent par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques (Guan., 2015). elle reste la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de cancer (Gao et al., 2019).

Elle s'agit d'une succession complexe d'une série d'événements biologiques cellulaires appelés «cascade invasion-métastase». La cascade implique le développement de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), le départ des cellules métastatiques de la tumeur primaire (détachement et migration), l'invasion à travers la membrane basale (BM) et la matrice extracellulaire (ECM) entourant la tumeur, l'invasion de la membrane basale soutenant l'endothélium des vaisseaux sanguins et lymphatiques, intravasation des cellules métastatiques dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques, adhésion des cellules métastatiques circulantes à l'endothélium des capillaires du site de l'organe cible, invasion des cellules à travers la couche de cellules endothéliales et la BM environnant (extravasation) et enfin l'installation et la croissance de tumeurs secondaires au niveau de l'organe cible (Marino et al., 2013; Guan., 2015).



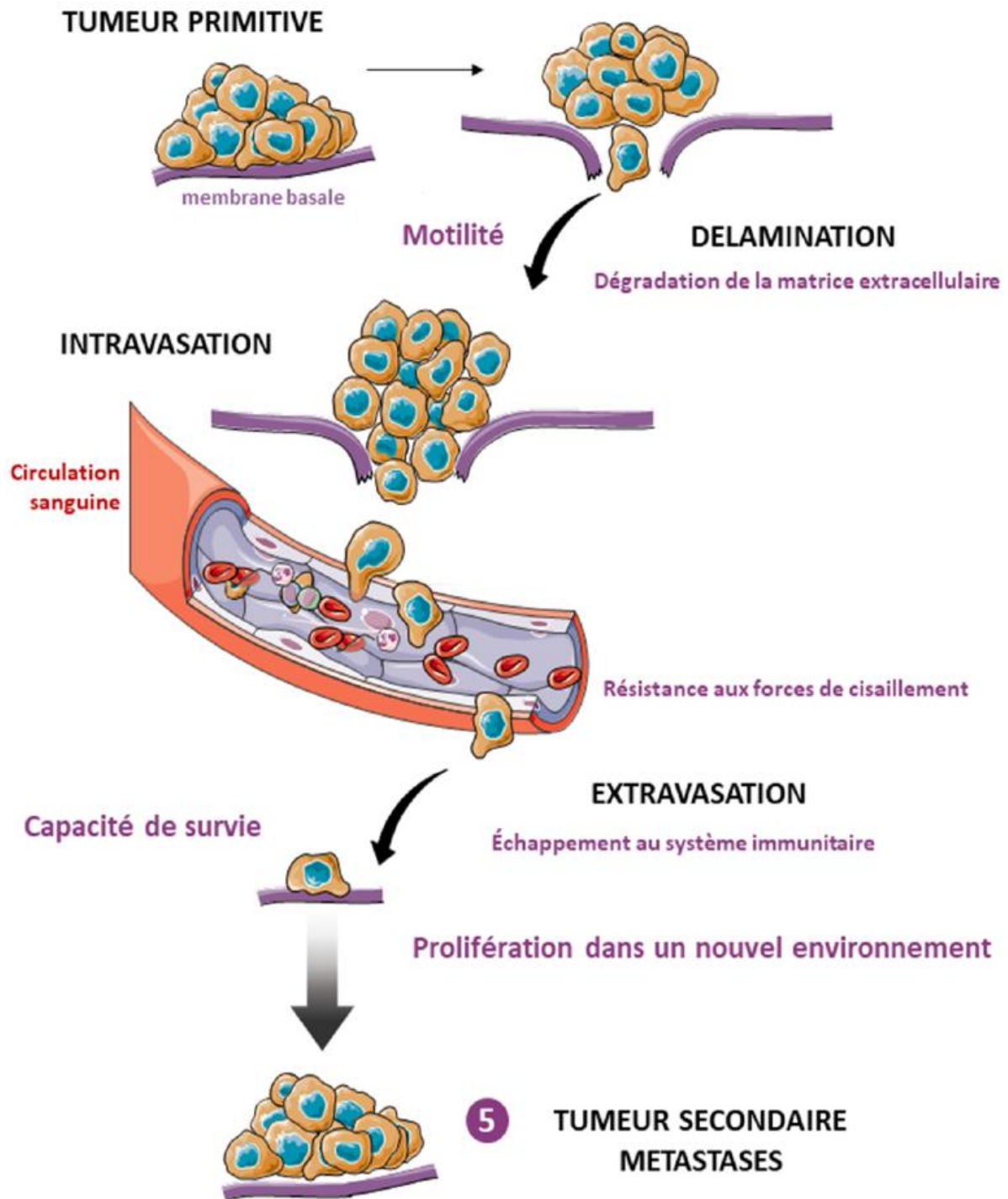


Fig. 13 Les différentes étapes du processus métastatique. Dans un premier temps, quelques clones issus de la tumeur primitive se détachent (délamination) et envahissent la matrice extracellulaire pour ensuite gagner la circulation sanguine ou lymphatique (intravasation). Dans un second temps, ces cellules métastatiques quittent la circulation (extravasation) pour survivre et proliférer dans leur nouvel environnement (Lemaire et al., 2020).

2. Les causes du cancer

Les causes d'un cancer peuvent être diverses, ils peuvent être dus, soit à des facteurs de risques internes soit à des facteurs de risques externes (Turpin., 2013).

Parmi les facteurs internes, on peut citer :

- L'hérédité qui est liée à des erreurs génétiques aléatoires (5-15%).
- Un dysfonctionnement hormonal.
- Ou encore un dérèglement du système immunitaire.

Pour les facteurs de risques externes, entrent en compte :

- Le mode de vie.
- L'alimentation (2/3 des cancers, par exemple le cancer colorectal et la consommation de viande rouge).
- L'environnement (le tabac est la cause principale, l'alcool, le surpoids).
- Pollution de l'air.
- La profession.
- Certaines infections, certains virus (VIH et cancer du foie par exemple).
- Le stress.
- Les substances chimiques.
- Expositions aux pesticides.
- Les radiations.

Ces facteurs de risque peuvent favoriser la survenue du cancer, par des mutations ou changements dans l'ADN et la structure des chromosomes, qui à leur tour entraînent une division cellulaire incontrôlée. Le risque de cancer augmente en même temps que l'âge avance. De plus, entre l'exposition aux facteurs de risque et le déclenchement de la pathologie, il peut parfois s'écouler plusieurs dizaines d'années (Clavel., 2016 ; Autard., 2017 ; Pelosi et al., 2019 ; Lemaire et al., 2020).

3. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

Les caractéristiques du cancer sont un ensemble de capacités fonctionnelles que les cellules humaines normales acquièrent lorsqu'elles passent d'un état normal à un état de

croissance tumorale, et plus précisément, les capacités qui sont cruciales pour leur capacité à former des tumeurs malignes.

Actuellement il y'a huit caractéristiques comprennent :

3.1 Les capacités acquises pour maintenir la signalisation proliférative

Au cours de la cancérogenèse, la prolifération des cellules tumorales devient autonome et anarchique à cause de l'altération du contrôle de la division cellulaire. L'inactivation des gènes impliqués dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire joue un rôle fondamental dans ce processus (Hanahan et al., 2000 ; Fouad et al., 2017 ;Lemaire et al., 2020).

3.2 Instabilité génomique

Le maintien de l'intégrité du génome est possible grâce à l'existence de plusieurs systèmes enzymatiques impliqués dans les processus de réplication, de réparation et de recombinaison de l'ADN. La fréquence accrue des anomalies génétiques et chromosomiques retrouvées dans les cellules tumorales par rapport à leur équivalent normal, également appelée instabilité génomique, elle conduit à une variabilité anormale du nombre de séquences répétées dans l'ADN tumoral. La dérégulation d'oncogènes tels que Ras et Myc (proto-oncogènes) jouerait un rôle majeur dans l'instabilité du génome en induisant un stress réplicatif qui confère un avantage sélectif de survie ou de prolifération, favoriserait le développement des tumeurs (Hanahan et al., 2000 ; Lemaire et al., 2020 ; Hanahan., 2022).

3.3 Résistance à la mort cellulaire apoptotique

La résistance à l'apoptose est l'une des caractéristiques majeure des cellules cancéreuses. L'apoptose participe au processus d'oncogenèse en augmentant la survie cellulaire, favorisant ainsi l'accumulation des lésions génétiques impliquées dans la transformation tumorale. La résistance au processus apoptotique résulte fréquemment du déficit d'une ou plusieurs protéines jouant un rôle clé dans l'initiation, le contrôle ou l'exécution du processus apoptotique et relève le plus souvent d'anomalies au niveau de la séquence nucléotidique des gènes codant ces protéines, de modifications épigénétiques ou post-traductionnelles. En effet, les protéines p53 sont retrouvées dans plus de 50 % des tumeurs humaines, la p53 est un facteur de transcription jouant un rôle central dans l'initiation du processus apoptotique (Hanahan et al., 2000 ; Fouad et al., 2017 ; Lemaire et al., 2020).

3.4 Immortalité répllicative

Les cellules somatiques normales ont un potentiel de réplication limité et contrôlé, lorsqu'elles atteignent une taille donnée, elle fait un arrêt irréversible du cycle cellulaire par un processus dites la sénescence répllicative. Au contraire aux cellules cancéreuses, lors du processus de cancérogenèse ces cellules sont donc contraintes d'échapper à la sénescence pour leur permettre de proliférer de manière continue sans arrêt. (Hanahan et al., 2000 ; Lemaire et al., 2020).

3.5 Angiogenèse

Les cellules tumorales acquièrent une capacité de développer un réseau vasculaire dédié, ce dernier leur permettant de satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments pour leur croissance, aussi de former un micro-environnement spécifique dans lequel les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et cellules tumorales peuvent interagir (Hanahan et al., 2000 ; Lemaire et al., 2020).

3.6 Invasion et la métastase

C'est la caractéristique déterminante de la malignité, la cellule cancéreuse à la capacité d'envahir les tissus environnants et de semer des sites distants pour former des excroissances secondaires (Fouad et al., 2017). La formation de métastases est un événement majeur dans l'histoire naturelle du cancer, ces métastases ont un effet particulièrement néfaste sur le pronostic des patients (Hanahan et al., 2000 ; Lemaire et al., 2020 ; Hanahan., 2022).

3.7 Reprogrammation du métabolisme cellulaire

Les cellules cancéreuses, modifient ou détournent certaines voies métaboliques physiologiques pour assurer leurs besoins accrus en nutriments et en énergie tout en maintenant un état d'oxydoréduction ainsi qu'un statut énergétique compatible avec leur survie et leur croissance (Lemaire et al., 2020 ; Hanahan., 2022).

3.8 Echappement à l'immunité

Les cellules tumorales ont la capacité d'échapper la surveillance du système immunitaire par deux mécanismes distincts, d'une part l'immunosélection qui correspond à la sélection de clones tumoraux non immunogènes, et d'autre part, l'immunosubversion, qui est défini par l'ensemble des mécanismes visant à réprimer la réponse immunitaire et/ou induire une tolérance du système immunitaire vis à-vis de la tumeur (Lemaire et al., 2020 ; Hanahan., 2022) .

Dans l'élaboration la plus récente de ce concept, la déréglementation ou la reprogrammation du métabolisme cellulaire et l'évitement de la destruction immunitaire ont été ségrégués comme des « signes émergents », mais maintenant, des années plus tard, il est évident qu'ils peuvent être considérés comme des signes fondamentaux du cancer, tout comme les six signes originaux et ils sont inclus dans la représentation actuelle. (Hanahan et al., 2000 ; Hanahan., 2022).

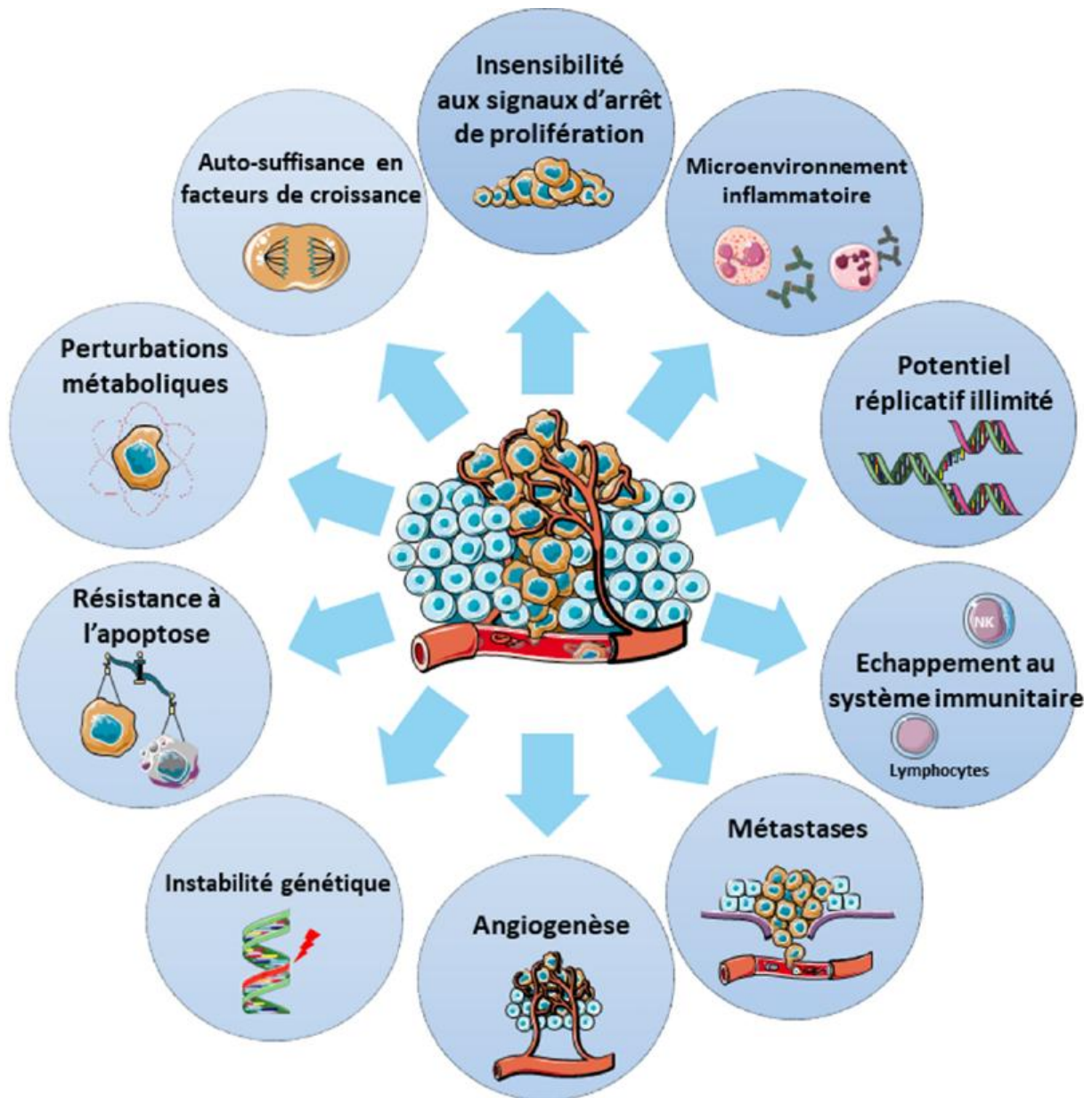


Fig.14 les caractéristiques d'une cellule cancéreuse (Lemaire et al., 2020).

4. Gènes impliqués dans les carcinogénèses

Les trois types des gènes liés aux maladies cancéreuses sont :

- Les oncogènes.
- Les gènes suppresseurs de tumeurs.
- Les gènes de réparation d'ADN.

4.1. Oncogènes

Les oncogènes sont les dérivés de gènes cellulaires normaux appelés « proto-oncogènes », sont des gènes dont la régulation positive favorise le processus oncogénique. Les mutations peuvent être de type qualitatif (activation constitutive) ou quantitatif (augmentation de l'expression) et transforment ces proto-oncogènes en oncogènes, échappant aux signaux de régulation cellulaire. Ils peuvent être impliqués dans la transduction des signaux de prolifération, le contrôle du cycle cellulaire, la régulation négative de l'apoptose, la dissémination métastatique et la néo-angiogenèse (Hatanpaa et al., 2010).

4.2. Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs étaient appelés aussi « anti-oncogène » leur absence ou leur dysfonctionnement favorise l'apparition de cancer et leur présence joue le rôle d'inhibiteurs de la division cellulaire (Denysenko et al., 2010).

Actuellement, plus de 20 gènes suppresseurs de tumeurs sont connus. Quelques gènes codent pour des facteurs de transcription, tel que p53 et WT1, d'autres sont utilisés pour réguler le cycle cellulaire comme la Rb et la P16 ou participer dans la régulation du système de transmission (NF- κ B) (Kontomanolis et al., 2020).

4.3. Gènes intervenants dans le système de réparation de l'ADN

Leur invalidité favorise l'instabilité génétique, caractéristique des cellules cancéreuses et propices à l'acquisition de nouvelles mutations. S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose (Polyak et al., 2006). L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes). Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers (Kim et al., 2021).

5. Voies de signalisation activées dans le cancer

Dans les cellules de mammifères, suite à un stimulus cellulaire (cytokines inflammatoires, RTK (récepteurs à activité tyrosine kinase) et stress cellulaire), les voies Ras/Raf/MEK/ERK, JNK, p38, PI3K/AKT/mTOR peuvent être activées pour moduler une réponse cellulaire

adaptée. La dérégulation de ces voies de signalisation à travers une activation permanente ou leur inhibition (exemple de la protéine p38) peut conduire à l'apparition de cellules tumorales capables d'échapper à la mort cellulaire et au système immunitaire. Il est important de préciser que les tumeurs RAS mutées sont généralement très agressives du fait que RAS est capable d'activer les voies RAF, PI3K, p38 et JNK. Un résumé des voies de signalisation généralement impliquées dans la progression tumorale est représenté ci-après (Fig.15) (Lee et al., 2011 ; Kim et al., 2021) . Cependant bien que ces voies de signalisation soient plutôt bien caractérisées, leur recouplement (inhibition de l'une qui induit une sur-activation de l'autre) pour moduler les mêmes cibles et la même réponse cellulaire, leur inhibition ou leur activation de manières tissus et contextes spécifique restent à élucider dans de nombreux cancers. Ces voies de signalisation dérégulées dans le cancer et activées par divers stimuli sont représentées ci-après (Fig. 15).

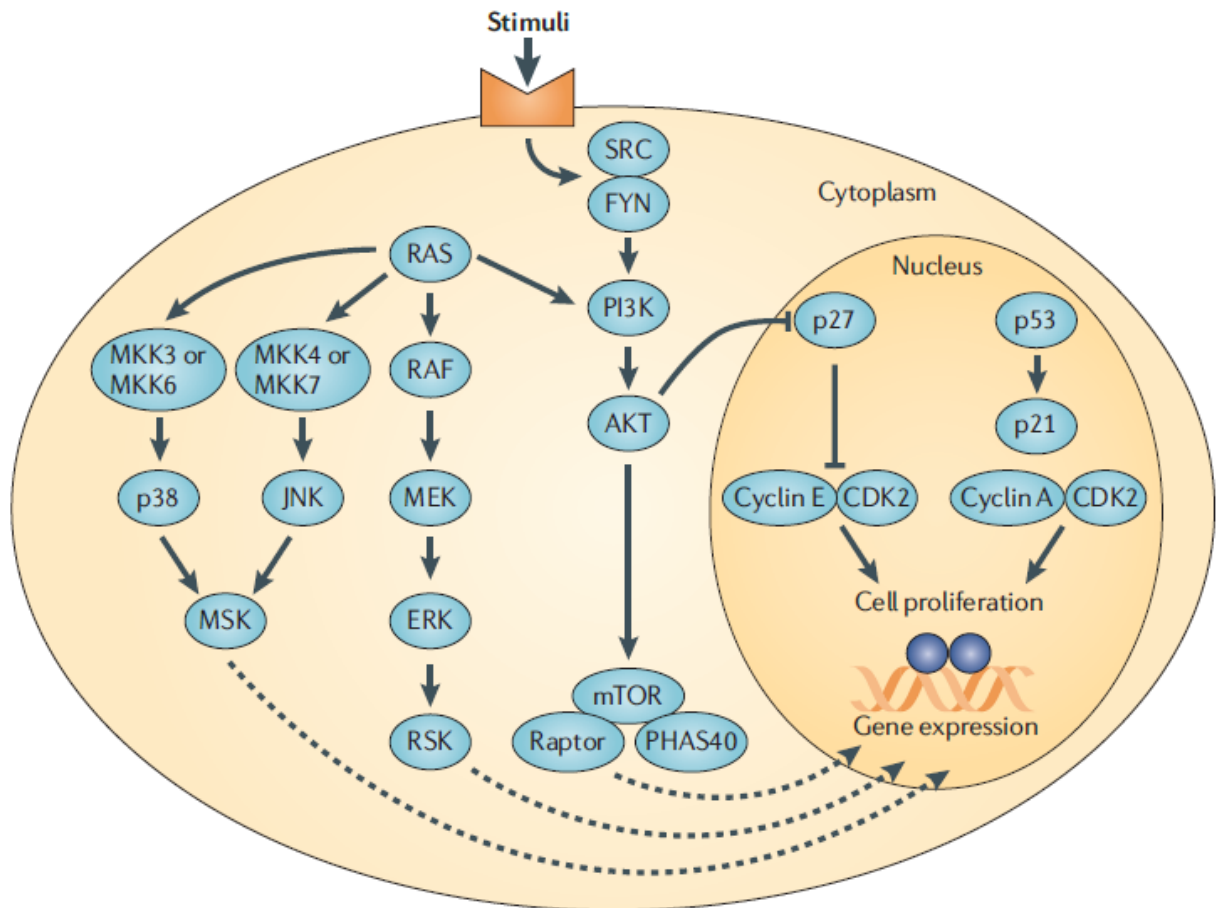


Figure 15 : Voies de signalisation oncogéniques (Lee et al., 2011).

6. Traitement

La thérapie des maladies cancéreuses regroupe l'ensemble des possibilités qui permettent l'excision de la tumeur et la prévention de l'apparition d'autres tumeurs localisées ou métastatiques. On distingue ainsi :

6.1. Chirurgie

La chirurgie est une opération qui consiste à enlever une tumeur en tout ou en partie. En effet, selon le type de Cancer et l'endroit où la tumeur est située, il peut être Possible de t'enlever au complet. Dans ce type d'opération, On ôte souvent un peu de tissu sain par mesure de prudence. Si la maladie est plus avancée, on peut enlever une partie de la tumeur, ce qui pennet de retarder son développement ou de réduire la douleur. Ainsi la chirurgie intervient à Plusieurs moments de la prise en charge d'un patient cancéreux: chirurgie de diagnostic et de bilan, chirurgie radicale d'exérèse, chirurgie palliative, chirurgie des métastases et des récidives (Yahya et al., 2021).

6.2. 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 de 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. (Yahya et al., 2021 ; Kim et al., 2021).

6.3. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à traiter le cancer au moyen de rayons X très puissants ou de substances radioactives. On concentre ces rayons directement sur les tumeurs afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier (Yahya et al., 2021).

6.4. Immunothérapie

L'objectif de l'immunothérapie est l'éradication des cellules néoplasiques sans affecter les cellules saines quelle que soit leur localisation, notamment dans les métastases, elle consiste à stimuler le système immunitaire pour tuer les cellules tumorales et empêcher leur prolifération. On distingue trois formes d'immunothérapies: l'immunothérapie passive, l'immunothérapie active et l'immunothérapie adoptive. La première, d'ailleurs la plus ancienne, consiste à injecter un ou plusieurs antigènes tumoraux, sous différentes formes, afin de stimuler une réponse immunitaire T *in vivo*. L'immunothérapie active repose sur la stimulation des propres défenses d'un individu pour l'aider à se débarrasser d'un cancer.

L'immunothérapie adoptive, quant à elle, consiste à apporter au patient des cellules immunologiquement compétentes stimulées *in vitro*. Celles-ci peuvent être transférées par une greffe de moelle à partir d'un donneur (Yang.,2015 ; Kennedy et al.,2020).

6.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est une méthode qui consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, qui sont connues pour favoriser la croissance du cancer. 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 (Meunier et al., 2021).

6.6. Thérapie génique

Cette technique consiste en l'introduction dans la cellule cible, d'un matériel génétique constitué d'un gène sous la dépendance d'une séquence de régulation (promoteur). Le gène est introduit soit directement sous forme d'ADN nu, soit grâce à un vecteur. L'utilisation des virus dans cette méthode a pour but l'induction d'une expression, à long terme, des gènes thérapeutiques dans l'organisme (Pahle et al., 2016).

6.7. Phytothérapie

La phytothérapie consiste à utiliser des plantes comme médicaments pour rétablir et conserver le corps en bon état. Les plantes médicinales peuvent être un candidat prometteur pour une thérapie alternative contre le cancer. En effet, un nombre importants d'études *in vitro* ont montré que les extraits bruts, aqueux ou hydro-alcooliques, de quelques plantes médicinales exercent un effet cytotoxique sur différentes lignées de cellules cancéreuses. Les polyphénols sont considérés parmi les molécules bioactives responsables de ces effets thérapeutiques (Ulus.,2021).

7. Classification des cancers

Il existe plusieurs façons de classer les cancers. En effet, la classification des pathologies cancéreuses se fait selon le type de cellule dans laquelle s'est produite la première transformation, selon l'histologie, autrement dit la nature des tissus dans lequel ils se développent, selon l'organe affecté au départ (Turpin., 2013) On distingue :

- **Les carcinomes** : sont les plus fréquents (plus de 85%), les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium.
 - **Les sarcomes** : sont très rares (moins de 1%) les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu de soutien comme les os, la graisse ou le muscle.
 - **Les cancers hématopoïétiques (Les lymphomes)** : le cancer affecte le sang ou les organes lymphoïdes.
- Une autre classification oppose les tumeurs solides aux tumeurs des cellules sanguines :
- **Les tumeurs solides** : sont caractérisées par une masse individualisée.
 - **Les cancers atteignant des cellules sanguines (Les leucémies)** : sont diffus dans l'organisme et sont principalement présents dans la moelle osseuse responsable de la production des globules blancs, ou le sang.

Chapitre 03 :
Mécanisme anticancéreux des
huiles essentielles

Plusieurs études ont abordé le mécanisme par lequel une HE entière ou l'un de ses constituants agit sur les cellules tumorales (Bakkali et al., 2008). Et même si la plupart des études rapportent une toxicité spécifique sur les cellules cancéreuses en l'absence d'une toxicité sur les cellules témoins, certains composés tels que le safrôle ou l'isoeugénol sont des molécules dangereuses bien connues, et l'évaluation de la toxicité des constituants des HE *in vitro* et, en particulier, *in vivo* est d'une importance cruciale (Bouyahya et al., 2018). Les mécanismes d'action sont très divers (figure16) allant par des niveaux structuraux à des niveaux moléculaires en passant par des niveaux métaboliques (Tableau 2).

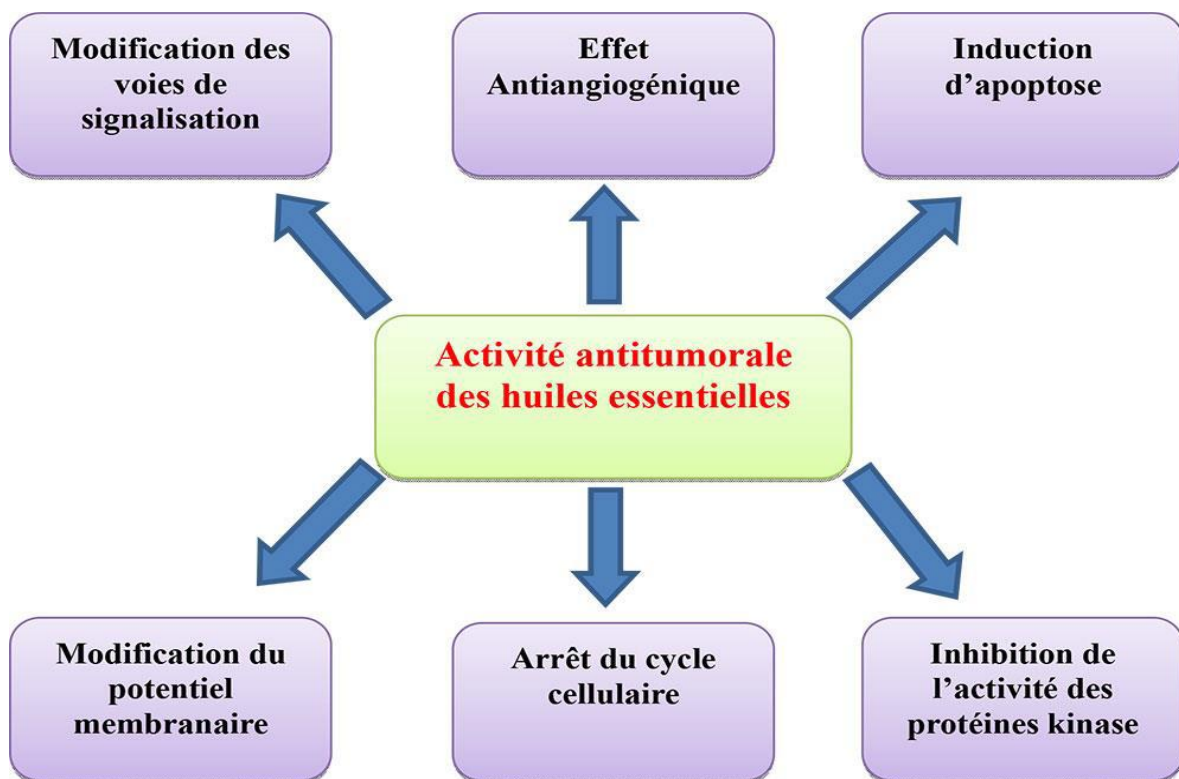


Fig.16 Les mécanismes d'action antitumorale des HEs (Bouyahya et al., 2018).

1. Arrêt du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire des eucaryotes est divisé en deux événements majeurs, la réplication de l'ADN (phase S) et la mitose (phase M) avec des événements d'écart G1 et G2. Tous les événements sont corrélés de manière à assurer la régénération séquentielle du cycle cellulaire. Chez tous les eucaryotes, la kinase cyclin dépendante (CDK) est une molécule hautement conservée responsable du cycle cellulaire. La CDK contrôle à la fois la transition des phases du cycle cellulaire comme la transition G1/S et la transition G2/M. Les CDK nécessitent des régulateurs positifs appelés les cyclines qui sont identifiés comme des

protéines qui changent la masse via le cycle cellulaire lors du clivage progressif des cellules embryonnaires (Ahmad et al., 2019) .

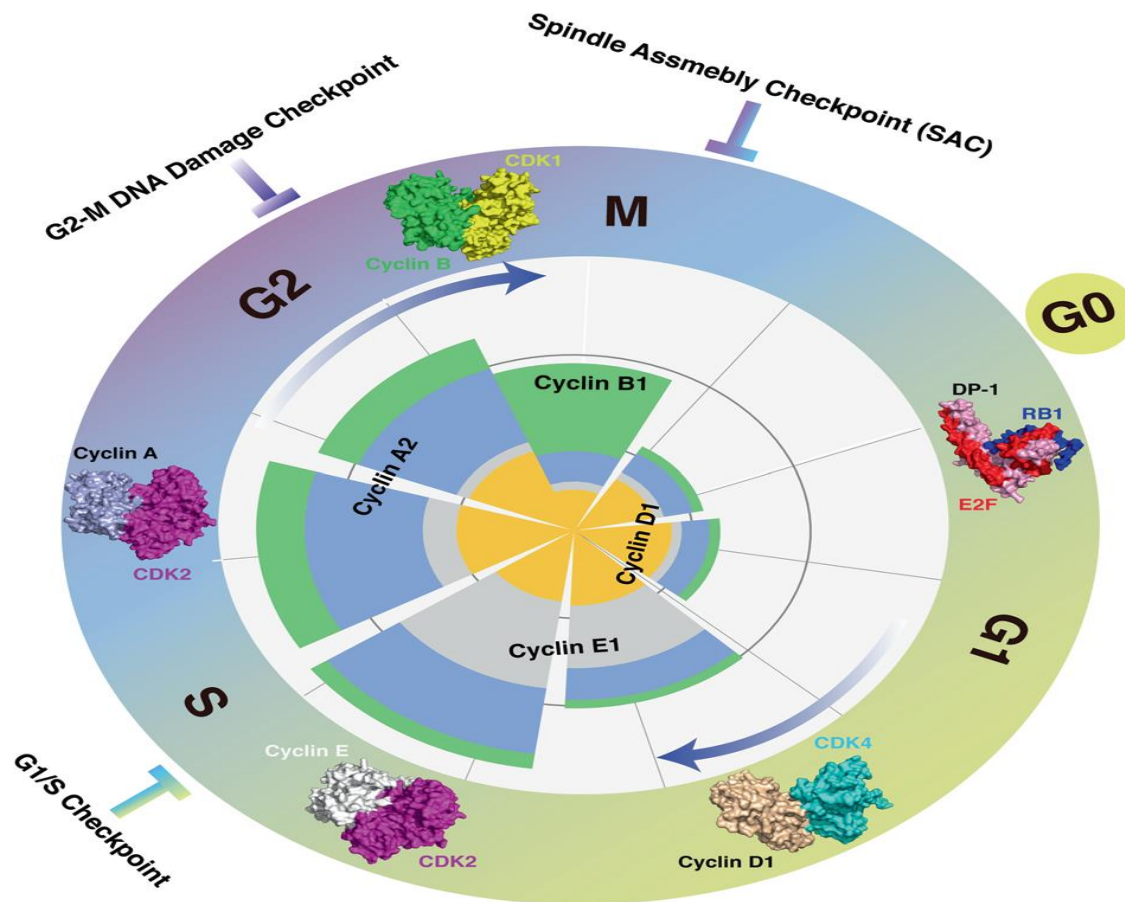


Fig. 17 Vue d'ensemble du cycle cellulaire des mammifères. Les étapes du cycle cellulaire sont divisées en quatre grandes phases : (1) Phase G1 , les cellules grossissent physiquement et dupliquent le contenu cellulaire pour se préparer aux étapes ultérieures; (2) phase S, les cellules synthétisent une copie complète de l'ADN et dupliquent le centrosome; (3) Phase G2, les cellules se développent davantage et se préparent pour la mitose ; (4) Phase M (mitotique) , les cellules divisent leur ADN copié et leurs composants cellulaires, formant deux cellules filles identiques. La phase G0 est une phase de repos qui se produit en dehors du cycle cellulaire. L'activation séquentielle des cyclines/CDK entraîne la progression du cycle cellulaire de manière opportune et orchestrée.

En 2022, Sharma et ses collaborateurs ont montré que le Thymol et isopulegol arrêtent le cycle cellulaire des cellules K-562 (*in vitro*) par l'inhibition de la transition G0/G1. De plus le carvéol induit l'effet cytotoxique en arrêtant la progression du cycle cellulaire en phase S.

Silva et al., ont suggéré que le carvacrol agit pour arrêter le cycle cellulaire de la lignée HeLa en augmentant l'expression de la protéine p21 et en réduisant la cycline D1, bloquant ainsi le cycle dans la transition G1/S (Silva et al., 2021).

Une autre étude de Sharma et ses collaborateurs a démontré que l'acétate de bornyle provoque l'arrêt de la croissance cellulaire en phase G2/M, le β -oxyde de caryophyllène provoque aussi la diminution de la cycline D1 avec une augmentation des caspases et le clivage de poly-ADP ribose polymérase (PARP), ainsi une réduction de la prolifération des cellules cancéreuses, un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et une induction de l'apoptose. Dans cette même étude, le Citronellol induit une diminution de l'expression des cyclines (E et D) et CDK2 aussi une inhibition de la transition de phase G1 à S (Sharma et al., 2022).

D'autres études ont illustré que la thymoquinone (TQ) du cumin noir (*Nigella sativa*) cible la voie AKT et provoque l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G1 (Ahmad et al., 2019 ; Pavithra et al., 2019). La thymoquinone dérégule l'expression de NF- κ B, ce qui explique leurs activités cellulaires diverses (Ounaissia et al., 2021). La thymoquinone inhibe la prolifération cellulaire dans les mélanomes, induit la chimiosensibilisation et active les voies de transcription de STAT. Il a également été rapporté qu'il inhibe la prolifération, l'accumulation de cellules cancéreuses dans la phase G1 et la phase apoptotique (Ahmad et al., 2019) via une voie de signalisation dépendante de P53 (Mahmoud et al., 2019) .

Il est rapporté que l'huile essentielle de Curcuma Rhizome pourrait également inhiber la prolifération cellulaire, induire l'apoptose cellulaire et arrêter le cycle cellulaire dans les cellules de carcinome cervical humain en réduisant la phosphorylation de PTEN, AKT et STAT3 et en diminuant la signalisation NF- κ B (Chen et al., 2021).

2. Les huiles essentielles et les ROS

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) interviennent dans l'homéostasie tissulaire, la signalisation cellulaire, la différenciation et la survie cellulaire. Les ROS et les antioxydants exercent à la fois des effets bénéfiques et nocifs sur le cancer selon ces concentrations, Cela crée la nécessité de comprendre la relation entre les ROS, les antioxydants et le cancer. Les ROS sont donc considérés comme un groupe diversifié de molécules qui exercent des effets distinctifs sur les composants cellulaires et sur les processus cellulaires et mènent à un effet pro-cancéreux ou anticancéreux (Fluorai et al., 2021).

2.1 Production d'espèces réactives de l'oxygène dans la cellule cancéreuse

Plusieurs constituants des HE peuvent induire spécifiquement la production des ROS dans les mitochondries des cellules cancéreuses sans altérer le statut du stress oxydatif dans les cellules normales (Bouyahya et al., 2018).

Plusieurs études ont montré que la production rapide de ROS est associée à la mort cellulaire par apoptose. Dans les mitochondries, les ROS peuvent induire une perméabilité membranaire, ce qui conduit à la libération du cyt c (cytochrome C). En effet, la voie d'apoptose intrinsèque induit par l'artémisinine (un sesquiterpène isolée de la plante *Artemisia annua*) semble être médiée par l'augmentation des dérivés ROS dans les mitochondries des cellules tumorales. En outre, La tomentosine est un sesquiterpène aussi qui génère des ROS dans les mitochondries des lignées cellulaires cancéreuses. Par la suite, l'excès de ROS provoque des dommages aux mitochondries, ce qui induit la diminution du potentiel membranaire mitochondriale ($\Delta\Psi_m$) et conduit éventuellement à la libération de cytochrome C. Cela indique que la tomentosine induit l'apoptose mitochondriale via la génération de ROS (Bouyahya et al., 2020).

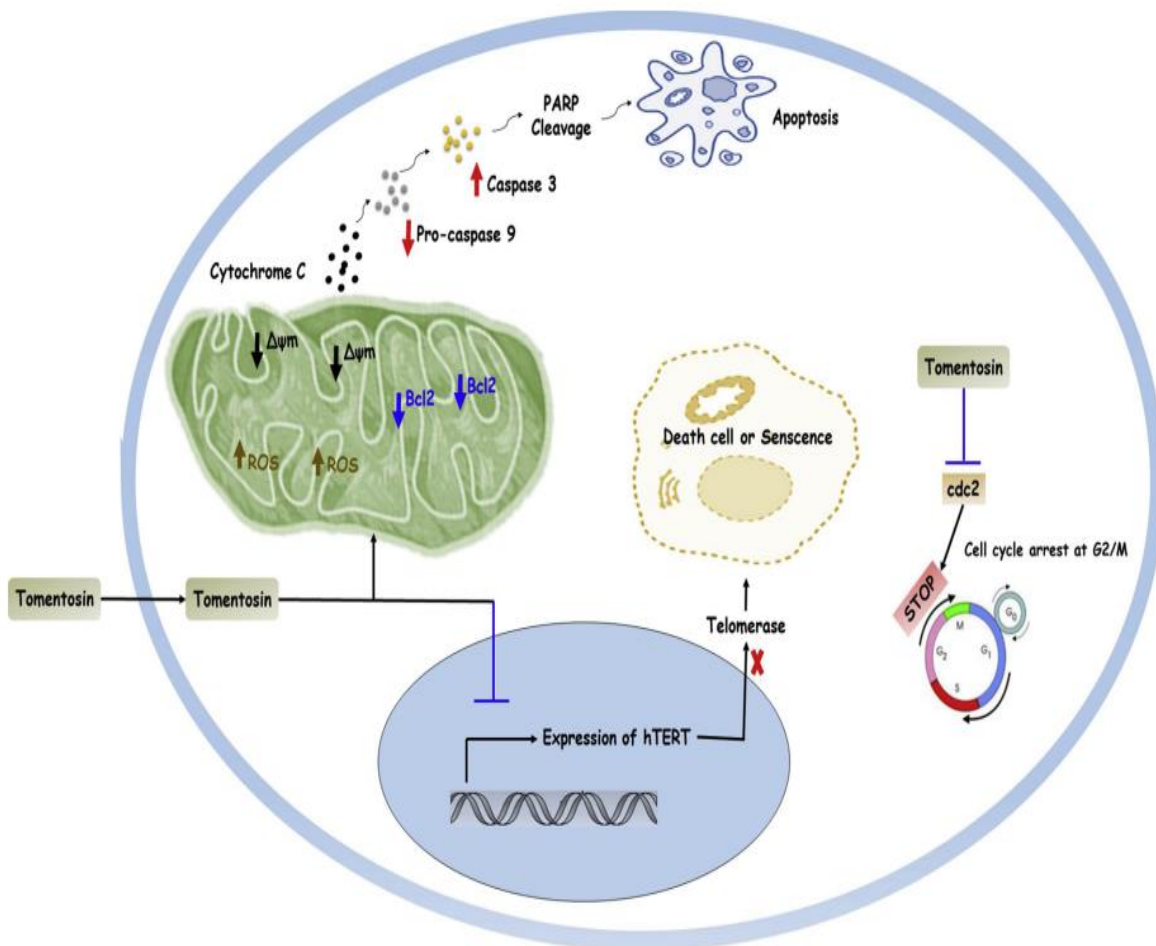


Fig.18 L'activité anticancéreuse de Tomentosin.. La tomentosine induit la mort cellulaire selon P53 par inhibition de l'expression de la télomérase. Il induit l'apoptose des lignées cellulaires cancéreuses en générant du ROS dans les mitochondries, ce qui induit la diminution du potentiel de la membrane mitochondriale ($\Delta\Psi_m$) donc la libération de cytochrome C, et diminue pro-caspase 9 et augmente la

caspase 3, qui est responsable de l'apoptose via les protéines de clivage PARP. Il La tomentosine induit aussi une diminution de l'expression de Bcl2 en fonction de la dose et du temps soutenant ainsi l'activation de la voie intrinsèque de l'apoptose (Bouyahya et al., 2020).

Dans une autre étude, Yoon et ses collaborateurs montrent que *trans*-Cinnamaldehyde (AC) et ses dérivés augmentent les niveaux intracellulaires d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) des cellules cancéreuses, ce qui déclenche la mort cellulaire apoptotique par l'activation des voies mitochondriales. En plus de la génération de ROS, l'AC et ses dérivés induisent un stress oxydatif en inhibant les enzymes antioxydantes et en perturbant ainsi l'homéostasie cellulaire (Yoon et al., 2021).

2.2 Activité antioxydantes des huiles essentielles

le stress oxydatif favorise la transformation néoplasique et la progression des cellules cancéreuses (Petrocelli et al., 2021). Mais sera aussi probablement associés la genèse du cancer (Bouyahya et al., 2018).

Les antioxydants sont définis comme des composés qui peuvent inhiber ou retarder l'oxydation des radicaux libres lorsqu'ils sont utilisés en petites quantités. La propriété antioxydante est considérée comme l'une des propriétés biologiques clés des HEs pour faire face au stress oxydatif (Sharma et al., 2022). L'endommagement de l'ADN mitochondrial peut résulter d'un stress oxydatif et des défauts sur la chaîne de transport des électrons (ETC) entraînent la libération de ROS et d'autres dommages à l'ADN, aux lipides et aux protéines (Blowman et al., 2018). Les ROS influencent également le microenvironnement tumoral, elles sont connus pour initier l'angiogenèse, la métastase et la survie des cellules cancéreuses (Aggarwal et al., 2019). Les propriétés antioxydantes des HEs peuvent donc contribuer aux mécanismes de prévention du cancer (Blowman et al., 2018).

Des composants spécifiques de l'HE comme l'eugénol, constituant principal de l'extrait de l'huile de girofle, peuvent réagir avec les ROS pour former des radicaux phénoxy réactifs, qui peuvent ensuite se combiner avec d'autres ROS et prévenir d'autres dommages (Blowman et al., 2018). Un autre mécanisme antioxydant induit par les HEs implique la régulation positive des enzymes antioxydantes (par exemple, le superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase) et des non-antioxydants (par exemple, le glutathion) (Sharma et al., 2022).

3. Induction de l'apoptose par les huiles essentielles

L'apoptose joue un rôle important dans la modulation de la compétence immunologique, dans le développement et de l'homéostasie tissulaire par des changements dans la morphologie de la cellule, la condensation de la chromatine, la fragmentation de l'ADN, l'activation du caspase-3, l'élévation de Bax et p53 (gène suppresseur de tumeur), la réduction de Bcl-2 et le clivage de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) (Ghaffari et al., 2021).

L'apoptose se déroule par deux différentes voies, intrinsèques et extrinsèques. La voie intrinsèque est initiée par la perméabilité de la membrane mitochondriale, qui est régulée par les membres protéines de la famille Bcl-2, y compris les protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2, Bcl-xL, et Mcl-1 et les protéines pro-apoptotiques telles que Bax, Bad, Bak, et Bid. L'inhibition des protéines anti-apoptotiques conduit à l'oligomérisation de Bax/Bak sur la membrane mitochondriale, provoquant une libération de protéines apoptogènes dans le cytosol (cytochrome c et SMAC/Diablo). Le cytochrome C libéré se lie spécifiquement à la protéine cytosolique APAF-1, facilitant l'assemblage de l'apoptosome qui induit par la suite l'activation de la Caspase-9 et Caspase-3, conduisant à la mort des cellules apoptotiques. Entre temps, la voie extrinsèque est associée à la trimérisation des ligands sur les récepteurs de mort cellulaire, qui active ensuite la Caspase-8, conduisant à un clivage des caspases 3 ou caspases 9, qui conduit à la mort des cellules (Boonyanugomol et al., 2021).

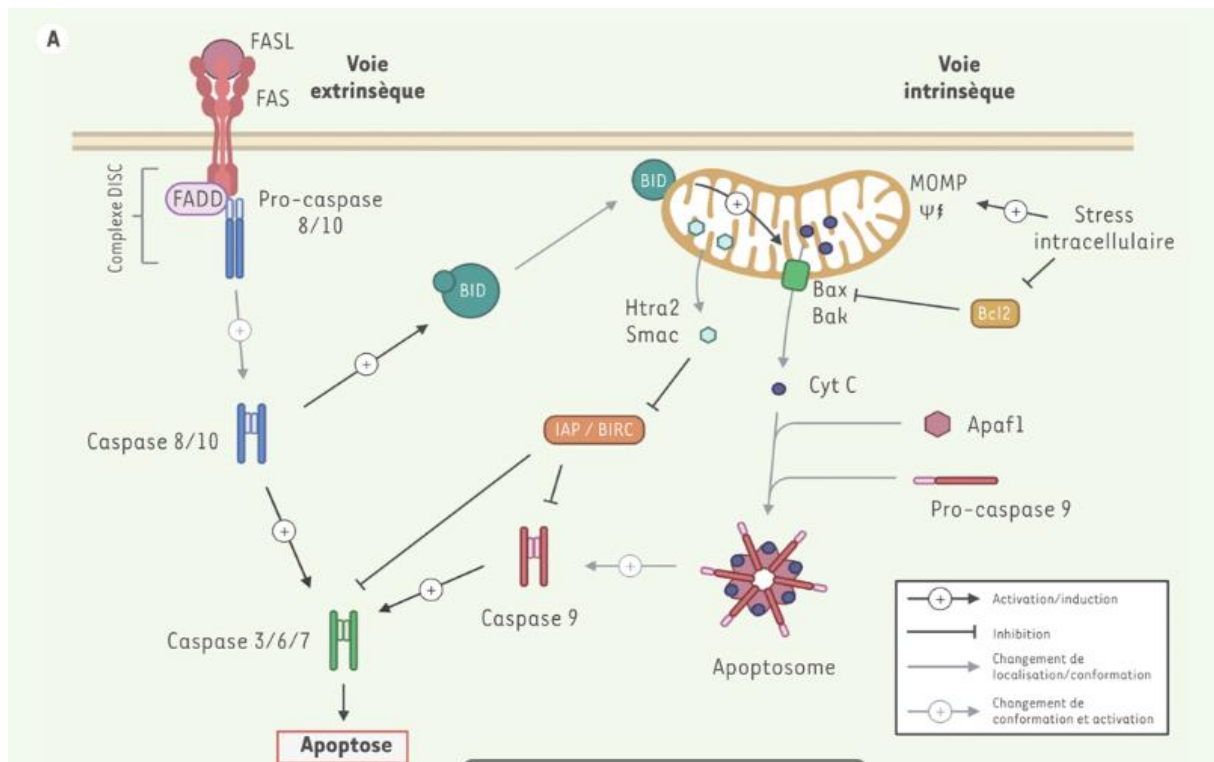


Fig. 19 Voies d'induction de l'apoptose (Vullien et al., 2021).

On outre, l'induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses par les substances bioactives peut être utilisée comme une stratégie efficace contre le développement des tumeurs (Boonyanugomol et al., 2021).

Girola et ses collègues en 2015 ont testé les propriétés antitumorales d'un camphène isolé de l'HE de *Piper cernuum* sur des cellules de mélanome. L'étude a démontré que ce composé était capable d'induire une apoptose par l'activation de la voie des caspase 3, ainsi par l'activation de la signalisation de stress du réticulum endoplasmique (RE). Une autre étude a été portée sur l'évaluation du mécanisme d'action du carvacrol, un monoterpénoïde phénolique abondant dans les HEs d'origan et de thym, dans la lignée métastatique des cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231, le carvacrol a induit une apoptose par la perméabilisation de la membrane mitochondriale entraînant la libération du cytochrome C, l'activation des caspases qui est indiquée par le clivage de la polymérase ribose ADP (PARP) et la fragmentation de l'ADN. Les HE d'essences obtenus à partir de *Boswellia sacra* induit un clivage de PARP activant l'apoptose dans les cellules MDA-MB-231. L'HE « Le citral » a également induit l'activation des caspases et l'induction subséquente de l'apoptose dans plusieurs types de cellules cancéreuses, y compris le cancer colorectal et le glioblastome (Blowman et al., 2018).

En 2021, Boonyanugomol et ses collaborateurs réalisent un test qRT-PCR sur les cellules AGS (cellule humaine du cancer gastrique) traité par l'OTEO (L'huile essentielle d'*Ocimum tenuiflorum*). Dans cette étude, une diminution potentielle des niveaux d'expression génique de BCL-2 et BCL-xL (agents anti-apoptotiques), une augmentation significative de l'expression génique de TP53, BAX et le BAK (agents pro-apoptotique) a été enregistrée. Une expression génique accrue de Caspase-9 et Caspase-3, protéases liés à la phase d'exécution de l'apoptose, a été détectée dans les cellules AGS traitées avec OTEO,. Ces données suggèrent que l'OTEO pourrait être associé à un dysfonctionnement de la membrane mitochondriale et à l'induction ultérieure de l'apoptose dans les cellules AGS. De plus, l'étude a également montré que l'expression génique des composants de la voie extrinsèque médiée par la caspase-8 était significativement augmentée après le traitement par OTEO. Elle montre aussi que l'OTEO peut induire la mort cellulaire apoptotique dans les cellules cancéreuses gastriques par des voies intrinsèques et extrinsèques. En outre, Les cellules AGS traitées ont montré une morphologie irrégulière telle que le rétrécissement cellulaire, le saignement membranaire, la condensation de chromatine et la fragmentation de l'ADN, qui constituent la morphologie typique de la mort cellulaire apoptotique.

4. Activité anti-mutagène des huiles essentielles

Les mutagènes présents dans l'environnement ont des effets toxiques et sont considérés comme une menace sérieuse pour la santé humaine et les soins de santé (Malik et al., 2021). Les troubles sont causés par des agents exogènes et endogènes qui endommagent l'ADN au-delà du mécanisme de réparation normal (Asdaq et al., 2021).

Les HE présentent des propriétés antimutagéniques en diminuant les niveaux d'enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments (Magalhães et al., 2021). Les HE qui ont été identifiés pour exercer un effet anti-mutagène jouent un rôle primordial dans la prévention du cancer par l'inhibition directe du mutagène, par l'inactivation des mutagènes, par la captures des radicaux libres produits par les mutagènes, par l'inhibition de la conversion des pro-mutagènes en mutagènes par l'enzyme cytochrome P450. Les HE modulent l'activité des enzymes de la phase I (cytochrome P450) et de la phase II (glutathion-S-transférase ; GST, uridine 5-diphospho-glucuronosyltransférase ; UGT, quinone réductase ; QR et époxyde hydrolase ; EH), qui sont principalement impliquées dans la détoxification enzymatique des mutagènes (Blowman et al., 2018 ; Sharma et al., 2022).

La citral, le composant citrique de l'HE de la citronnelle, active les enzymes de la phase II. Son mécanisme d'action est dû à sa composante isoforme géraniale. Le citral inhibe la prolifération cellulaire et la croissance tumorale en augmentant les niveaux intracellulaires de radicaux d'oxygène ce qui induit à un stress oxydatif, conduisant à la réduction de la prolifération des cellules cancéreuses et aboutissant finalement à la mort cellulaire (Blowman et al., 2018 ; Sharma et al., 2022). Une autre étude *in vitro* menée sur les cellules d'adénocarcinome gastrique humain AGS traitées par le thymol (10–400 pM) dont $IC_{50} = 75.63 \pm 4.01$ pM montre que ce dernier induit une augmentation de la production de ROS et une diminution des niveaux de glutathione (GSH) (Günes-Bayir et al., 2019). Günes-Bayir et ces collaborateurs en 2017 montrent que le carvacrol induit *in vitro* une diminution de la teneur en GSH avec des concentrations croissantes (À 10–600 μ mole L⁻¹ carvacrol pendant 24 h) dont $IC_{50} = 82,57 \pm 5,58$ μ mole L⁻¹) sur des cellules AGS.

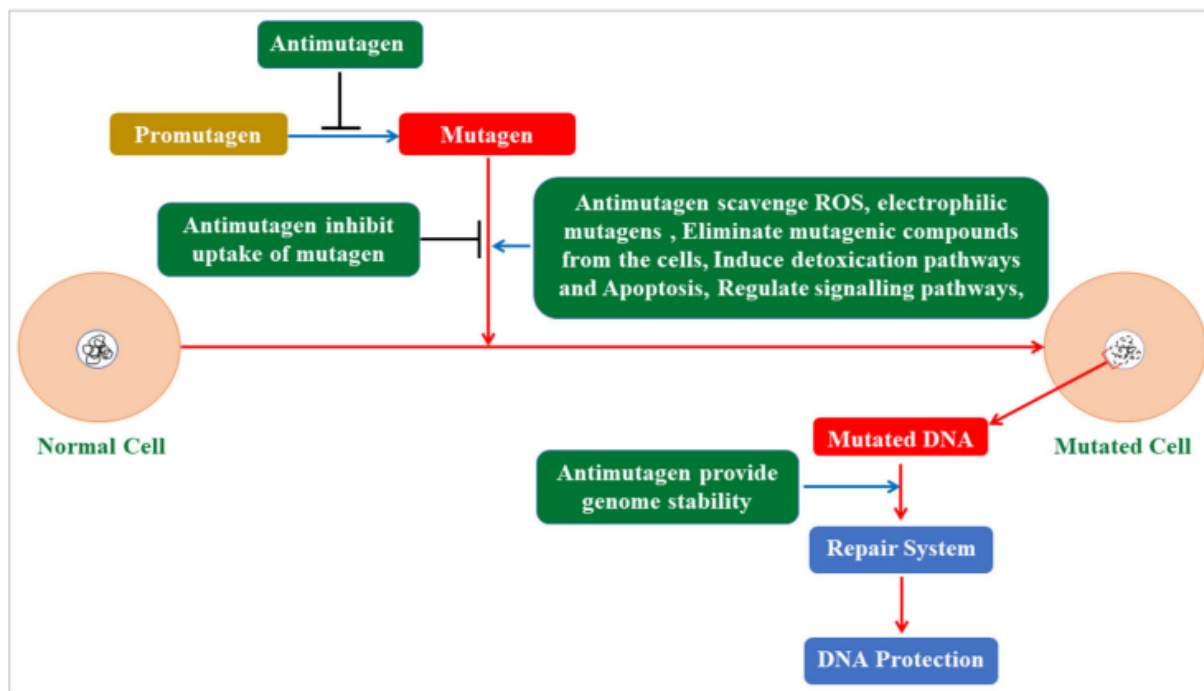


Fig20. Le mécanisme d'action antimutagène des huiles essentielles (Malik et al., 2021).

5. Effet antiangiogénique des huiles essentielles

Dans le cancer, l'angiogenèse est le mécanisme qui permet la création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants pour alimenter la croissance cancéreuse. De nombreuses études ont été menées afin de bloquer l'angiogenèse tumorale avec des approches différentes, comme le développement de molécules ciblant la survie des cellules endothéliales ou prévenant la dégradation de la matrice extracellulaire. Cependant, c'est l'approche visant à bloquer les facteurs anti-angiogéniques qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux (Magalhães et al., 2021 ; Clou et al., 2022). Les composés des HEs, tels que les terpènes et certains polyphénols, peuvent réduire et prévenir la formation de réseau alimentant la tumeur, c'est le cas du limonène (Sitarek et al., 2020).

Dans une étude de chen et al ont montré que le bêta-élémane inhibe la croissance du mélanome et les métastases en supprimant l'angiogenèse médiée par le facteur de croissance endothélial vasculaire (diminution de $357,1 \pm 79,5 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ à $139,2 \pm 38,1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ et $96,8 \pm 18,7 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ à 20 et 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ β -elemene, respectivement) (chen et al., 2011).

Une autre étude montre que À $0\text{--}1500 \mu\text{M}$ d'eugénol (pendant 48 heures) induit une apoptose due à la diminution la matrice métalloprotéinase (MMP) dans les lignes cellulaires de cancer du colon humain HCT-15 a 74% et dans HT-29 a 34% après 6h et une augmentation de la protéine P53 et activation des caspases, ce qui démontre clairement un effet antiangiogénique (Bouyahya et al., 2020 ; Sharma et al., 2022).

Dans une étude de Bouyahya et al ont montré que la densité de microvaisseaux était de $5,32 \pm 4,26$ dans le groupe supplémenté de limonène par rapport à $18,64 \pm 2,81$ pour le groupe témoin (Bouyahya et al., 2018).

6. Effet anti-métastatique des huiles essentielles

Actuellement, la métastase constitue un problème majeur du cancer. Les métalloprotéinases matricielle (MMP) et le VGEF sont les principaux régulateurs de l'invasion et des métastases. De plus, la suppression de ces deux facteurs peut être une cible importante contre l'invasion et les métastases (Bouyahya et al., 2020).

L'étude *in vitro* de Bouyahya et ses collaborateurs ont rapporté que l'artémisinine a la capacité d'inhiber le pouvoir invasif des cellules cancéreuses ce qui confère leurs effets anti-métastatiques. L'action de cette substance est médiée par l'inhibition de l'expression des gènes des métalloprotéinases et leur effet sur les intégrines $\alpha\beta3$. En effet, ils ont rapporté que l'artémisinine diminue l'expression de la MMP-2 et augmente l'expression des inhibiteurs des MMP-2 dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses telles que les lignées cellulaires HepG2 et SMMC772 du cancer du foie humain. Il est très clair que la différenciation cellulaire, la migration cellulaire et la mémoire cellulaire sont sous contrôle épigénétique (Bouyahya et al., 2020).

La thymoquinone (TQ) joue un rôle important dans la prévention de la prolifération, de l'invasion et de la migration des cellules A549. Il a été constaté que le traitement par TQ influence une sous-régulation du radical de la focal adhésion kinase (FAK), liée à une diminution de l'expression de ERK et de MMP-2 et MMP-9, empêchant par la suite la migration et l'invasion cellulaires. La fonction anti-métastatique de la TQ dans la régulation et l'inhibition du mélanome métastatique a été aussi identifiée (Alam et al., 2022). La même équipe de recherche a étudié les effets anti-métastatiques de la thymoquinone sur les lignées cellulaires de mélanome (A375 humain et B16F10 de souris) et a tenté d'évaluer si la TQ inhibe la métastase des cellules de mélanome en ciblant les sous-unités NLRP3 des inflammasomes. Leurs résultats suggèrent que la TQ pourrait s'avérer être un agent immunothérapeutique vital seul et en combinaison thérapeutique pour le traitement du mélanome pour contrôler et prévenir les métastases. Dans cette étude, 10 et 20 mg/kg de thymoquinone ont significativement inhibé la formation de nodules tumoraux métastatiques dans les poumons, par rapport au groupe traité par le véhicule témoin (Alam et al., 2022).

Une autre étude a évalué l'efficacité antimétastatique de la thymoquinone sur le cancer du pancréas *in vitro* et *in vivo*. Un modèle métastatique simulant un cancer du pancréas humain a été établi dans lequel un tissu tumoral pancréatique intact sur le plan histologique a été implanté orthotopiquement dans la paroi pancréatique de souris nude. Le traitement TQ a significativement diminué la métastase tumorale par rapport au contrôle normal. Cela a également conduit à la réduction de NF- κ B et MMP-9 dans les tissus tumoraux et établi le potentiel anti-métastatique de TQ sur le cancer du pancréas (Ahmad et al., 2019).

7. Modification des voies de signalisation par les huiles essentielles

Ces voies de signalisation sont mal réglementées à la suite de l'invasion du cancer et peuvent être contrôlées par l'action de produits naturels (Naeem et al., 2022).

7.1 Modulation de la voie de signalisation MAPK/ERK

La voie de signalisation MAPK/ERK définit comme une cascade moléculaire d'activation de plusieurs gènes dans le cancer. Ces gènes sont ERK 1/2 et JNK 1/2, qui jouent un rôle important dans la prolifération cellulaire en activant les facteurs de transcription. L'inactivation des gènes par des produits naturels comme les HE peut inhiber la croissance tumorale et l'invasion des mécanismes cancérogènes dans cette voie de signalisation. Les composés naturels ont montré leur capacité à interagir avec les facteurs de transcription MAPK/ERK, régulant ainsi la voie de signalisation (Naeem et al., 2022) (voir Figure 21).

Une étude récente montre que la delphinidine, un composé naturel possède une activité anticancéreuse, impliquée dans la suppression de la voie MAPK en inhibant la phosphorylation de JNK 1/2 et ERK dans les cellules MDA468 et MCF-7 (Imran et al., 2018). Une autre étude de Peng et ses collaborateurs en 2019 a montré que le protopanaxadiol (PPD) cible les lignées cellulaires en supprimant la voie MAPK par la désactivation de ERK1 et 2, p38 et JNK, le PPD montre une activité maximale contre la MDA-MB-231 en dessous de 20 μ M.

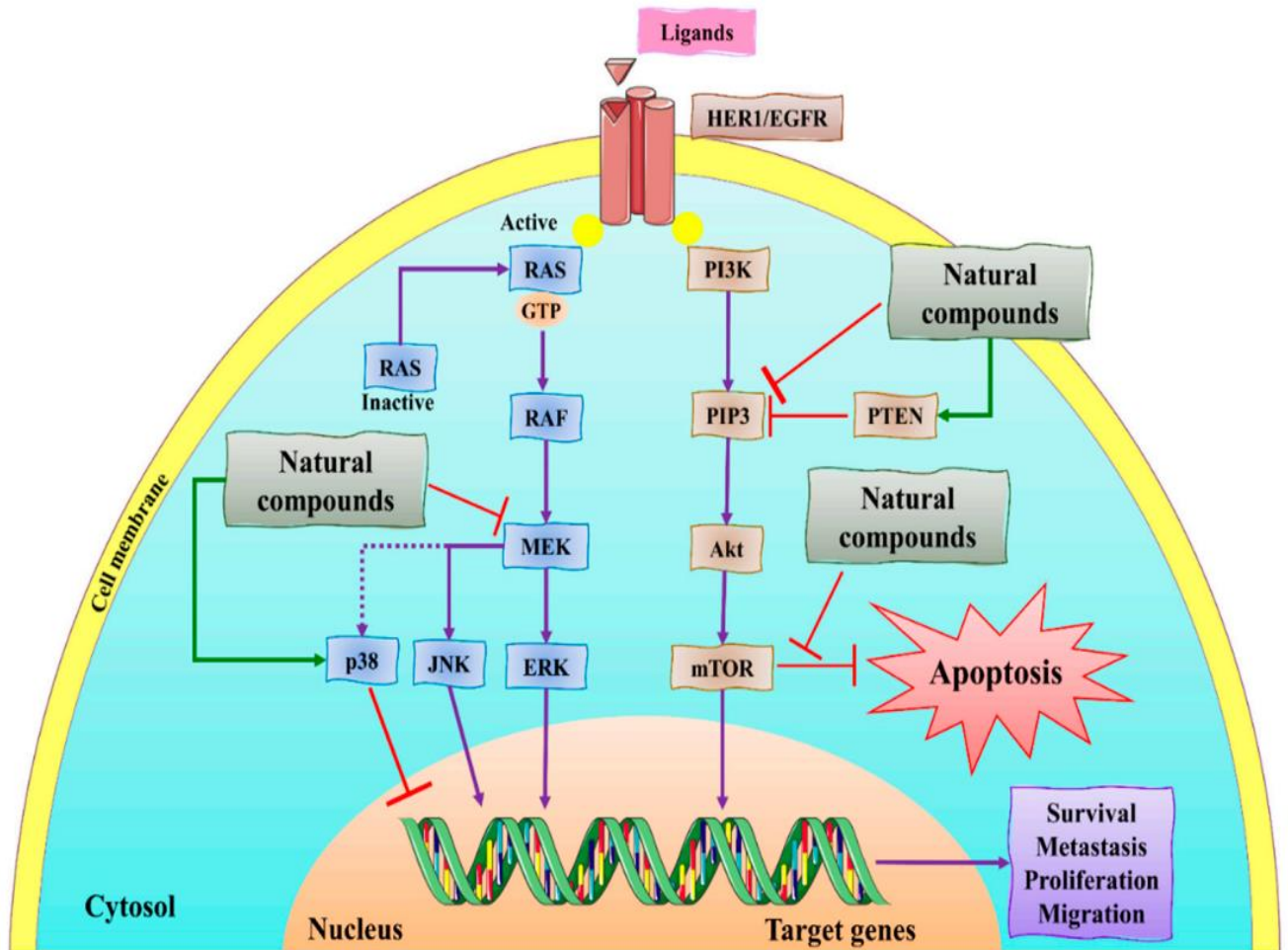


Figure 21 : Représentation schématique du mécanisme d'action des composés naturels (HE) sur les voies de signalisation MAPK/ERK et PI3K/Akt/mTOR : peut inhiber la migration, la survie, la prolifération cellulaire et les métastases. PTEN : phosphatase et homologue de tensine; MEK : protéine kinase activée par mitogène; JNK : c-Jun N-terminal kinase; Akt : protéine kinase B; ERK : kinase régulée par signal extracellulaire; mTOR : cible mammalienne de rapamycine; PIP-3 : phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate. Cette figure est reproduite par (Ganesan et al., 2022).

7.2 Inactivation de la voie PI3K/Akt/mTOR

La voie PI3K/AKT/mTOR est l'une des voies de signalisation les plus importantes dans la cancérogénèse, elle participe à des activités cellulaires comme la prolifération, l'invasion et la migration cellulaire (Alzahrani., 2019). Cette voie supprime l'apoptose et augmente ainsi la croissance des tissus mammaires anormaux. L'activation de PI3K favorise l'activation et la phosphorylation de l'AKT, qui est le constituant principal de la tumorigénèse. D'autre part, l'enzyme mTOR régule la prolifération cellulaire et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses exposées à la chimiothérapie (Dandoti., 2021). Cette voie est impliquée à la fois dans le métabolisme du glucose. Elle influence la synthèse des

protéines par l'intermédiaire de l'mTOR et aussi agit sur l'absorption et l'utilisation du glucose. L'activation de cette dernière rend les cellules cancéreuses dépendantes de niveaux élevés au flux de glucose (Bouyahya et al., 2018).

L'une des stratégies potentielles utilisées pour prévenir le cancer consiste à supprimer ou à sous-réguler la voie PI3K/Akt/mTOR au moyen de produits naturels (HE) (Dandoti., 2021).

Le géraniol peut affecter les aspects métaboliques du cancer, comme le cancer de la prostate, qui nécessite de grandes quantités de glucose pour produire de l'énergie. L'inhibition de mTOR par le géraniol dans les cellules cancéreuses peut également réactiver un processus appelé « autophagie », qui entraînera la mort de ces cellules (Bouyahya et al., 2018).

La voacamine (VOA) est un alcaloïde isolé de la plante *Voacanga africana*, il montre des activités anticancéreuses contre le cancer du sein (Bing et al., 2021). Zuo et al en 2022 ont mené une étude *in vitro* pour étudier le rôle de la VOA dans le traitement du cancer du sein en régulant la voie de PI3K/Akt/mTOR. La VOA a montré son utilité contre les cellules MCF-7 et 4T1 avec une valeur IC50 de 1,48 M. La VOA a également inhibé de manière significative les AKT phosphorylés et le mTOR dans les cellules du cancer du sein et a également diminué l'expression de CDK2 et de la cycline A/E. Elle a également induit l'apoptose et la mort cellulaire dans les cellules MCF-7 et 4T1 cellules en arrêtant la phase S du cycle cellulaire.

Le fisétin est un produit naturel à base de flavonoïdes qui a montré un potentiel anticancéreux contre le cancer du sein. Il a induit l'apoptose, inhibant les migrations cellulaires et supprimant la croissance tumorale. Il a également inhibé l'expression de Bcl-2 dans les lignées cellulaires (MDA-MB-231) (Imran et al., 2021). Sun et ses collaborateurs en 2018 ont mené des études *in vitro* et *in vivo* (souris BALB/c) pour étudier le rôle de la fisétine contre le cancer du sein. Ils ont constaté que l'apoptose provoquée par la fisétine dans le MCF-7, le 4T1 et le MDA-MB-231 à 40 et 80 M inhibe la signalisation de PI3K/Akt/mTOR.

7.3 Inactivation de la voie NF- κ B

Le facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B) est l'un des facteurs de transcription les plus importants qui sont activés pendant l'inflammation, la croissance tumorale et la prolifération des cellules cancéreuses. Les huiles essentielles ont montré des activités anticancéreuses et anti-tumorales en régulant et en supprimant la voie NF- κ B (Naeem et al., 2022).

Des études ont montré que la génistéine et la quercétine peuvent inhiber la phosphorylation de I κ B α dans les lignées cellulaires MCF-7 HER2, elles jouent ainsi un rôle important dans la régulation de I κ B α à la p50 (voir figure 22). Ces composés ont également inhibé la voie NF- κ B en bloquant la phosphorylation du p65 dans le noyau et inhibant ainsi la

translocation nucléaire. Ces événements ont également inhibé les fonctions des gènes ciblés de NF- κ B (Naeem et al., 2022, Ganesan et al., 2022). Une autre étude a révélé que l'application de génistéine pouvait contrôler l'activation de NF- κ B et a montré un potentiel maximal à une valeur de IC50 de 20 M par rapport aux cellules MDA-MB-231 (Pons et al., 2019 ; Naeem et al., 2022).

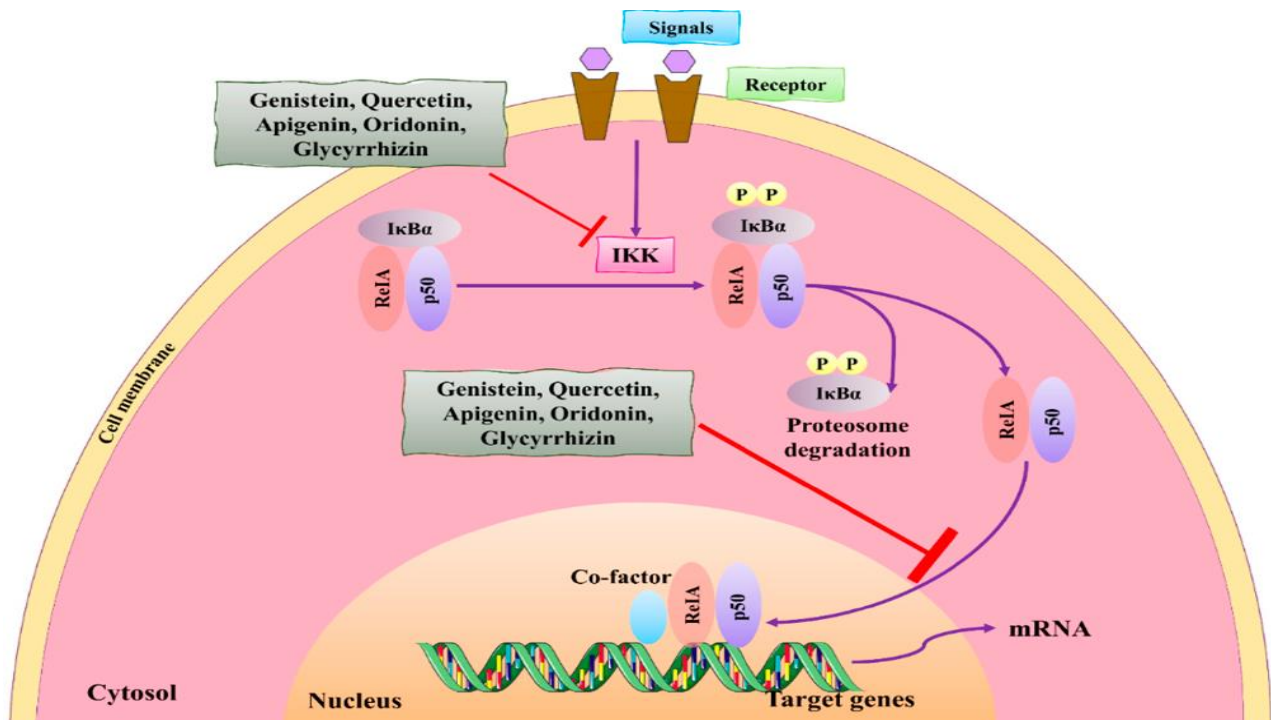


Fig.22 Rôle des huiles essentielles dans le traitement du cancer en régulant la voie de signalisation NF- κ B et en supprimant la transcription des gènes ciblés par NF- κ B. IKK : I κ B kinase (Ganesan et al., 2022).

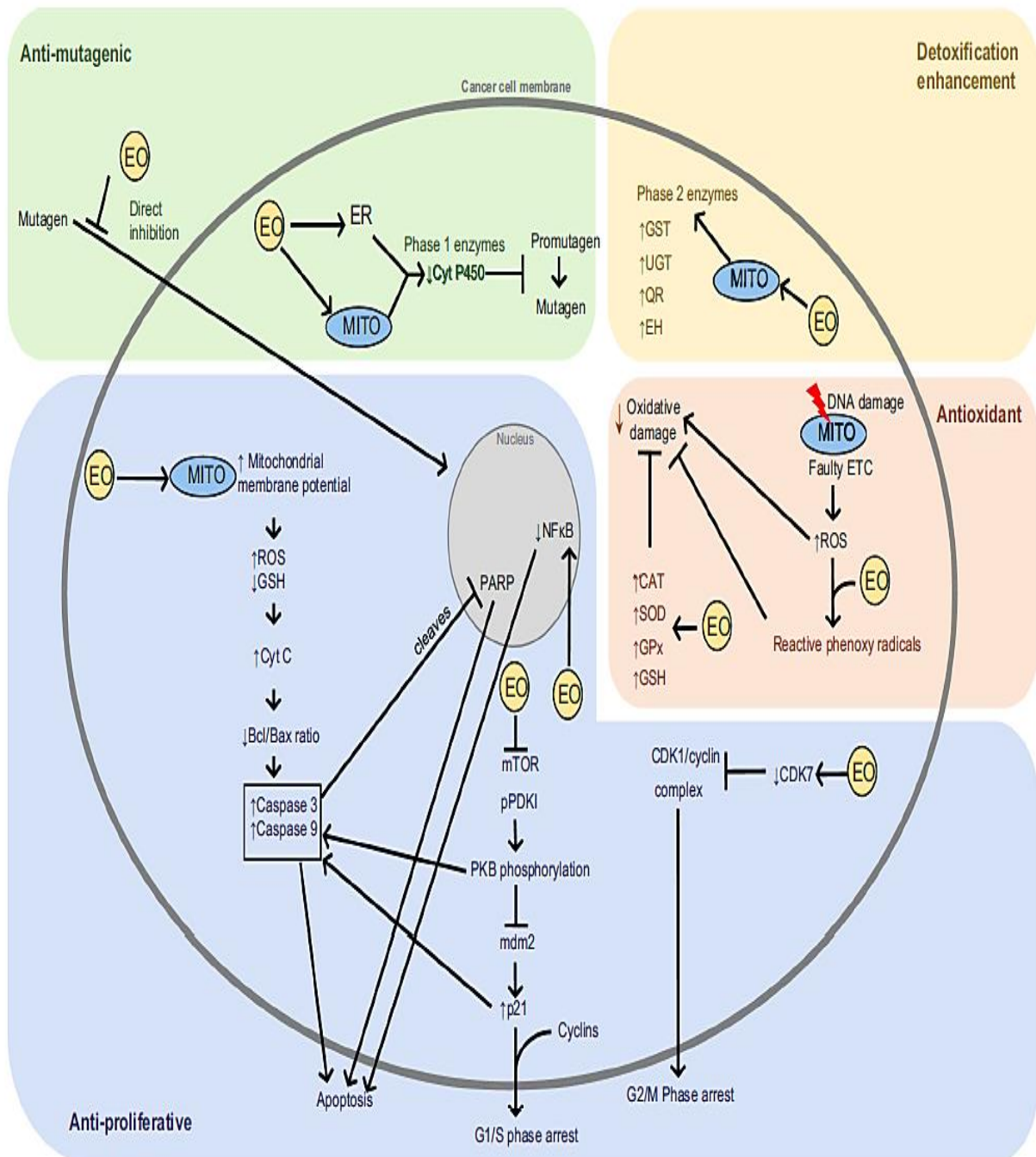
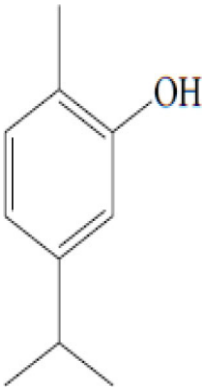
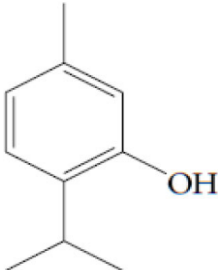
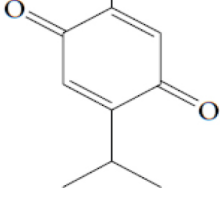
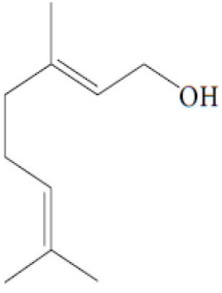
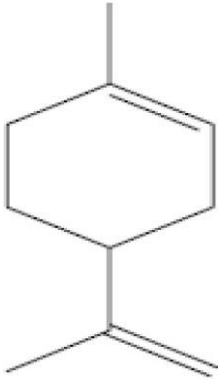


Fig.23 Mécanismes d'action anticancéreux des huiles essentielles. Les huiles essentielles possèdent des capacités antimutagènes, antiprolifératives, antioxydantes et détoxifiantes agissant sur plusieurs voies dans la cellule cancéreuse, ainsi que des capacités de prévention du cancer (Magalhães et al., 2021).

Tableau 2 Exemples de quelques chémotypes des huiles essentielles et leurs mécanismes d'action antitumorale (Bouyahya et al., 2018)

Chémotypes	Activité antitumorale et/ou mécanisme	Animal/lignée cellulaire testée	IC50
<p>Carvacrol</p> 	<p>Arrêt du cycle cellulaire et induction d'apoptose</p> <p>Activité antioxydante</p> <p>Inhibition de synthèse d'ADN Prévention de la carcinogenèse hépatocellulaire</p>	<p>Adénocarcinome humain du sein (MCF-7)</p> <p>Lignée cellulaire leucémique chez la souris</p> <p>Lignée cellulaire maligne du côlon (Caco-2)</p> <p>Tumeur induite chez le rat</p> <p>Lignée cellulaire adénocarcinomique hépatocellulaire (HepG2)</p>	<p>2,5 % v/v 10⁻²</p> <p>ND</p> <p>ND</p> <p>0,1 mg/kg</p> <p>53,09 µg/ml</p>
<p>Thymol</p> 	<p>Arrêt du cycle cellulaire et induction d'apoptose</p> <p>Activité antioxydante</p>	<p>L'adénocarcinome des seins humains (MCF-7)</p> <p>Lignée de mélanome (B16-F10)</p> <p>Lignée cellulaire de mastocytes (P815)</p> <p>Lignée cellulaire intestinale humaine (Caco-2) et les hépatocellulaires humaines (HepG2)</p>	<p>0,48 µM</p> <p>9,28 µg/ml</p> <p>0,15 µM</p> <p>ND</p>
<p>Thymoquinone</p>	<p>Inhibition de la phosphorylation d'Akt, induction d'apoptose et inhibition de protéine HDAC2</p>	<p>Cellules humaines du cancer colorectal (HT29)</p>	<p>50–78 µM</p>

 <p>Géraniol</p>	<p>Induction d'apoptose</p> <p>Arrêt du cycle cellulaire et induction d'apoptose via la modulation de la voie Akt</p> <p>Modulation de l'activation de la voie PPAR-γ</p> <p>Arrêt du cycle cellulaire</p> <p>Blocage morphologique et fonctionnel de différenciation cellulaire</p> <p>Effet du géraniol sur les acides gras et le métabolisme de mévalonate dans les lignées humaines</p> <p>Induction d'apoptose ; inhibition d'activation de RhoA</p> <p>Induction d'apoptose et effet antiangiogénique</p> <p>Induction des enzymes de détoxification (glutathion-S-transférase [GST] et uridine Diphosphate glucuronosyltransférase [UDPGT])</p>	<p>Lignée cellulaire du mélanome (51L8A)</p> <p>L'adénocarcome des mammaires humaines (MDA-MB-468)</p> <p>Lignée cellulaire du cancer du sein (MDA-MB-231)</p> <p>Lignée cellulaire cancéreuse du côlon (Caco-2)</p> <p>Colonies cellulaires du cancer humain</p> <p>Lignée cellulaire hépatocellulaire carcinomique humaine (HepG2)</p> <p>Hépatocarcinogénèse chez le rat</p> <p>L'adénocarcome du cancer colorectal humain</p> <p>Induction de la cancérogenèse dans les mammaires du rat (DMBA)</p>	<p>28,3 μM</p> <p>12,30 μM</p> <p>11–24 μM</p> <p>70 %</p> <p>30 %</p> <p>≥ 90 %</p> <p>25 mg/100 g</p> <p>ND</p> <p>ND</p>
			

<p>Limonène</p> 	<p>Forte affinité avec HMG-CoA réductase</p> <p>Effets sur la jonction gap de communication intracellulaire</p> <p>Augmentation des ROS et diminution de l'ATP</p> <p>Induction d'apoptose via l'activation de p53 et CDKIs</p>	<p>Approches in silico</p> <p>Cellules humaines de carcinomes pancréatiques (PaCa)</p> <p>Carcinome hépatocellulaire (HepG2)</p> <p>Lymphome humain (Raji)</p>	<p>ND</p> <p>ND</p> <p>0,4–2 μM</p> <p>49,53– 127,14 μM</p>
--	---	--	---

*Conclusion générale
et perspectives*

Conclusion générale et perspectives

Depuis longtemps, l'être humain cherche des nouvelles stratégies des traitements naturels pour lutter contre le cancer et plus particulièrement par l'utilisation des extraits des plantes comme les huiles essentielles. Ces recherches sont en cours de développement dans ce domaine, car le nombre de molécules différentes retrouvées dans chaque huile essentielle ne les facilite pas.

L'activité anti-cancéreuse des HE est liée à l'activation des cibles moléculaires menant à la mort de la cellule cancéreuse sans altérer les cellules normales. Certaines huiles essentielles ont déjà montré leur effet synergique, seule ou en association avec d'autres composants notamment des médicaments conventionnels. La structure d'une huile essentielle étant complexe, et pour cela l'huile possède des propriétés thérapeutiques distinctes à différents niveaux, ce qui rend la rationalisation de l'effet obtenu difficile, et par conséquent, leur action sur la cellule cancéreuse est l'effet de chaque composé individuel modulé par l'action de l'effet synergique potentiel. Malgré ces difficultés, cela est très important et la recherche liée aux effets synergiques de la chimiothérapie conventionnelle devrait être encouragée, car ces mélanges pourraient être une source prometteuse de nouveaux médicaments antitumoraux. L'analyse des composants actifs des huiles essentielles et ces propriétés antitumorales est un axe de recherche d'actualité qui doit être mis en avant parallèlement avec la chimiothérapie conventionnelle.

Les recherches dans ce domaine sont à poursuivre et restent primordial pour mieux comprendre tous les mécanismes d'actions qui entrent en jeux.

Nous recommandons les populations à une utilisation raisonnable des huiles essentielles, car un usage abusif de ces derniers conduira sans doute à des effets secondaires néfastes pour la santé humaine.

*Références
bibliographiques*

Référence bibliographique :

- Aboughe Angone, S., Aworet Samseny, R. R. R., & Eyele Mve Mba, C. (2015). Quelques propriétés des huiles essentielles des plantes médicinales du Gabon. *Phytothérapie*, 13(5), 283-287.
- Adams.RP, 2001. Identification of essential oils components by gaschromatography/quadrupole mass spectroscopy. 4th ed. Allured Publ.Corp., Carol stream, IL. p445.
- Aggarwal, V., Tuli, H. S., Varol, A., Thakral, F., Yerer, M. B., Sak, K., ... & Sethi, G. (2019). Role of reactive oxygen species in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules*, 9(11), 735.
- Ahmad, A., Mishra, R. K., Vyawahare, A., Kumar, A., Rehman, M. U., Qamar, W., ... & Khan, R. (2019). Thymoquinone (2-Isopropyl-5-methyl-1,4-benzoquinone) as a chemopreventive/anticancer agent: Chemistry and biological effects. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(8), 1113-1126.
- Alam, M., Hasan, G. M., Ansari, M. M., Sharma, R., Yadav, D. K., & Hassan, M. I. (2022). Therapeutic implications and clinical manifestations of thymoquinone. *Phytochemistry*, 113213.
- Alzahrani, A. S. (2019, December). PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 59, pp. 125-132). Academic Press.
- Arpino.P, Prévôt.A, Serpinet.J, Tranchant.J, Vergnol.A, Witier.P, 1995. Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse. Ed Masson, Paris.
- Asdaq, S. M. B., Rabbani, S. I., Imran, M., Alanazi, A. A., Alnusir, G. Y., Al-Shammari, A. A., ... & Als Salman, A. J. (2021). A Review on Potential Antimutagenic Plants of Saudi Arabia. *Applied Sciences*, 11(18), 8494.
- Autard, M. (2017). Place et intérêt de l'aromathérapie en cancérologie.
- Aziz, Z. A., Ahmad, A., Setapar, S. H. M., Karakucuk, A., Azim, M. M., Lokhat, D.,... & Ashraf, G. M. (2018). Essential oils: extraction techniques, pharmaceutical and therapeutic potential-a review. *Current drug metabolism*, 19(13), 1100-1110.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
- Béliveau, R., & Gingras, D. (2007). Role of nutrition in preventing cancer.

Canadian Family Physician, 53(11), 1905-1911.

- Bhardwaj, K., Islam, M. T., Jayasena, V., Sharma, B., Sharma, S., Sharma, P., ... & Bhardwaj, P. (2020). Review on essential oils, chemical composition, extraction, and utilization of some conifers in Northwestern Himalayas. *Phytotherapy Research*, 34(11), 2889-2910.
- Bhavaniramy, S., Vishnupriya, S., Al-Aboody, M. S., Vijayakumar, R., & Baskaran, D. (2019). Role of essential oils in food safety: Antimicrobial and antioxidant applications. *Grain & oil science and technology*, 2(2), 49-55.
- Bing, Z. H. A. N. G., Shi-ke, Y. A. N., Chun-ling, B. A. O., & Ning, L. I. U. (2021). Research progress of natural products targeting tumor angiogenesis. *NATURAL PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT*, 33(3), 510.
- Blenau, W., Rademacher, E., & Baumann, A. (2012). Plant essential oils and formamidines as insecticides/acaricides: what are the molecular targets?. *Apidologie*, 43(3), 334-347.
- Blowman, K., Magalhães, M., Lemos, M. F. L., Cabral, C., & Pires, I. M. (2018). Anticancer properties of essential oils and other natural products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Boonyanugomol, W., Rukseree, K., Prapatpong, P., Reamtong, O., Baik, S. C., Jung, M., ... & Lee, W. K. (2021). An In Vitro Anti-Cancer Activity of *Ocimum tenuiflorum* Essential Oil by Inducing Apoptosis in Human Gastric Cancer Cell Line. *Medicina*, 57(8), 784.
- BOUKHATEM, M. N., FERHAT, A., & KAMELI, A. (2019). Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles: revue de littérature. *Une*, 3(4), 1653-1659.
- Boukhatem, M. N., Ferhat, M. A., Kameli, A., Saidi, F., Taibi, H., & Djamel, T. (2014). Valorisation de l'essence aromatique du Thym (*Thymus vulgaris* L.) en aromathérapie anti-infectieuse [Potential application of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil as antibacterial drug in aromatherapy]. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 8(4), 1418.
- Bousbia, N. (2011). Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- Bouyahya, A., Abrini, J., Bakri, Y., & Dakka, N. (2018). Les huiles

essentielles comme agents anticancéreux: actualité sur le mode d'action. *Phytothérapie*, 16(5), 254-267.4

- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., ... & Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 1-11.
- Bouyahya, A., Belmehdi, O., Benjouad, A., El Hassani, R. A., Amzazi, S., Dakka, N., & Bakri, Y. (2020). Pharmacological properties and mechanism insights of Moroccan anticancer medicinal plants: what are the next steps?. *Industrial Crops and Products*, 147, 112198.
- Burgot, G., & Burgot, J. L. (2011). Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications: Méthodes chromatographiques, électrophorèses, méthodes spectrales et méthodes thermiques. Lavoisier.
- Chen, W., Lu, Y., Wu, J., Gao, M., Wang, A., & Xu, B. (2011). Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor- mediated angiogenesis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67(4), 799-808.
- Chen, Y., Zhu, Z., Chen, J., Zheng, Y., Limsila, B., Lu, M., ... & Liao, W. (2021). Terpenoids from *Curcumae Rhizoma*: Their anticancer effects and clinical uses on combination and versus drug therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111350.
- Clavel, J. (2016). Facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant. *Oncologie*, 18(11-12), 579-582.
- Clou, E., & Luque, Y. (2022). Anti-angiogéniques: mécanisme d'action et néphrotoxicité. *Néphrologie & Thérapeutique*, 18(1), 1-6.
- Couic-Marinier, F. (2018). Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d'emploi. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(580), 26-29.
- Couic-Marinier, F., & Lobstein, A. (2013). Les huiles essentielles gagnent du terrain à l'officine. *Actualités pharmaceutiques*, 52(525), 18-21.
- Couic-Marinier, F., & Lobstein, A. (2013). Les huiles essentielles gagnent du terrain à l'officine. *Actualités pharmaceutiques*, 52(525), 18-21.
- Cussenot, O., & Cancel-Tassin, G. (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *médecine/sciences*, 20(5), 562-568.
- Dandoti, S. (2021). Mechanisms adopted by cancer cells to escape

apoptosis—A review. *Biocell*, 45(4), 863.

- Dang, F., Nie, L., & Wei, W. (2021). Ubiquitin signaling in cell cycle control and tumorigenesis. *Cell Death & Differentiation*, 28(2), 427-438.
- de Matos, SP, Teixeira, HF, de Lima, Á. A., Veiga-Junior, VF, & Koester, LS (2019). Huiles essentielles et terpènes isolés dans des nanosystèmes destinés à une administration topique : une revue. *Biomolécules*, 9 (4), 138.
- DenysenkoT, Gennero L, Roos M.A, Melcarne A, Juenemann C, Faccani G, Morral L, Cavallo G, Raguzzi S, Pescarmona G, PonzettoA. (2010). Glioblastoma Cancer Stem Cells : Heterogeneity, Microenvironment And RelatedTherapeuticStratrgies. *CellBiochemFunct*, 28(5) :343-51.
- Fluorai, S., Subramaniyan, V., Karupiah, S., Kumari, U., Sathasivam, K., Meenakshi,D. U., ... & Fuloria, N. K. (2021). Comprehensive review of methodology to detect reactive oxygen species (ROS) in mammalian species and establish its relationship with antioxidants and cancer. *Antioxidants*, 10(1), 128.
- Fouad, Y. A., & Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *Americanjournal of cancer research*, 7(5), 1016.
- Ganesan, K., Du, B., & Chen, J. (2022). Effects and mechanisms of dietary bioactive compounds on breast cancer prevention. *Pharmacological Research*, 178, 105974.
- Gao, Y., Bado, I., Wang, H., Zhang, W., Rosen, J. M., & Zhang, X. H. F. (2019). Metastasis organotropism: redefining the congenial soil. *Developmental cell*, 49(3), 375-391.
- Geweely, N. S. (2022). A Novel Comparative Review between Chemical, Natural Essential Oils and Physical (Ozone) Conservation of Archaeological Objects against Microbial Deterioration. *Geomicrobiology Journal*, 1-10.
- Ghaffari, T., Asnaashari, S., Irannejad, E., Delazar, A., Farajnia, S., Hong, J. H., ... & Kim, K. H. (2021). Comparative Evaluation of Apoptosis Induction Using Needles, Bark, and Pollen Extracts and Essential Oils of *Pinus eldarica* in Lung Cancer Cells. *Applied Sciences*, 11(13), 5763.
- Guan, X. (2015). Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta pharmaceutica sinica B*, 5(5), 402-418.
- Günes-Bayir, A., Kiziltan, H. S., Kocyigit, A., Güler, E. M., Karataş, E., & Toprak, A. (2017). Effects of natural phenolic compound carvacrol on the

human gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro. *Anti-cancer drugs*, 28(5), 522-530.

- Günes-Bayir, A., Kocyigit, A., & Kiziltan, H. S. (2019). Effects of thymol, a natural phenolic compound, on human gastric adenocarcinoma cells in vitro. *Alternative therapies in health and medicine*, 25(2), 12-21.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.
- Hatanpaa K.j, Burma S, Zhao D, Habib A.A. (2010). Epidermal Growth Factor Receptor in Glioma: Signal Transduction, Neuropathology, Imaging, And Radioresistance. *Neoplasia*, 12 (9) :675-84.
- Heghes, S. C., Vostinaru, O., Rus, L. M., Mogosan, C., Iuga, C. A., & Filip, L. (2019). Antispasmodic effect of essential oils and their constituents: A review. *Molecules*, 24(9), 1675.
- Iarmarcovai, G. (2008). Mutagenèse et cancérogenèse. Sens public.
- Imran, M., Rauf, A., Khan, I. A., Shahbaz, M., Qaisrani, T. B., Fatmawati, S., ... & Gondal, T. A. (2018). Thymoquinone: A novel strategy to combat cancer: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 390-402.
- Imran, M., Saeed, F., Gilani, S. A., Shariati, M. A., Imran, A., Afzaal, M., ... & Anjum, F. M. (2021). Fisetin: An anticancer perspective. *Food Science & Nutrition*, 9(1), 3-16.
- Kennedy, L. B., & Salama, A. K. (2020). A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(2), 86-104.
- Kim C.W, Choi K.C. (2021). Effects of anticancer drugs on the cardiac mitochondrial toxicity and their underlying mechanisms for novel cardiac protective strategies. *Life Sci*, 277:119-607.
- Kim C.W, Choi K.C. (2021). Effects of anticancer drugs on the cardiac mitochondrial toxicity and their underlying mechanisms for novel cardiac protective strategies. *Life Sci*, 277:119-607.
- Kontomanolis E.N, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, Diakosavvas M, Angelou K, Tsatsaris G, Pagkalos A, Ntounis T, Fasoulakis Z. (2020). Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Res*, 40(11) :6009-6015.

- Lammari, N., Louaer, O., Meniai, A. H., & Elaissari, A. (2020). Encapsulation of essential oils via nanoprecipitation process: Overview, progress, challenges and prospects. *Pharmaceutics*, 12(5), 431.
- Lardry, J. M., & Haberkorn, V. (2007). L'aromathérapie et les huiles essentielles. *Kinésithérapie, la revue*, 7(61), 14-17.
- Lardry, J. M., & Haberkorn, V. (2007). Les huiles essentielles: principes d'utilisation. *Kinesitherapie, la revue*, 61(7), 18-23.
- Lee, K. W., Bode, A. M., & Dong, Z. (2011). Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention. *Nature Reviews Cancer*, 11(3), 211-218.
- Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020). Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1148-1160.
- Lucchesi M.E. (2005). Extraction sans solvant assistée par micro-ondes conception et application à l'extraction des huiles essentielles. Thèse de Doctorat en Sciences, discipline : Chimie. Université de la Réunion, Faculté des Sciences et Technologies.
- Lucchesi, M. E. (2005). Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes Conception et Application à l'extraction des huiles essentielles (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).
- Lucchesi.M. E, Smadja.J, Bradshaw.S, Louw.W, &Chemat.F, 2007. Solvent free microwave extraction of *Elletaria cardamomum* L.: A multivariate study of a new technique for the extraction of essential oil. *Journal of Food Engineering*, 79(3), 1079- 1086.
- Maes, C., Bouquillon, S., & Fauconnier, M. L. (2019). Encapsulation of essential oils for the development of biosourced pesticides with controlled release: A review. *Molecules*, 24(14), 2539.
- Magalhães, M., Manadas, B., Efferth, T., & Cabral, C. (2021). Chemoprevention and therapeutic role of essential oils and phenolic compounds: Modeling tumor microenvironment in glioblastoma. *Pharmacological Research*, 169, 105638.
- Mahato, N., Sharma, K., Koteswararao, R., Sinha, M., Baral, E., & Cho, M. H. (2019). Citrus essential oils: Extraction, authentication and application in

food preservation. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(4), 611-625.

- Mahmoud, Y. K., & Abdelrazek, H. M. (2019). Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108783.
- Malik, S., Kaur, K., Prasad, S., Jha, N. K., & Kumar, V. (2021). A perspective review on medicinal plant resources for their antimutagenic potentials. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-16.
- Marino, N., Woditschka, S., Reed, L. T., Nakayama, J., Mayer, M., Wetzel, M., & Steeg, P. S. (2013). Breast cancer metastasis: issues for the personalization of its prevention and treatment. *The American Journal of Pathology*, 183(4), 1084-1095.
- Masson, V., De La Ballina, L. R., Munaut, C., Wielockx, B., Jost, M., Maillard, C., ... & Werb, Z. (2005). Contribution of host MMP-2 and MMP-9 to promote tumor vascularization and invasion of malignant keratinocytes. *The FASEB Journal*, 19(2), 1-17.
- Meunier, M. E., Blanchet, P., Neuzillet, Y., Le Bret, T., & Brureau, L. (2021). A review of new hormonal therapies for prostate cancer in black men: is there enough data. *BMC cancer*, 21(1), 1-5.
- Naeem, M., Iqbal, M. O., Khan, H., Ahmed, M. M., Farooq, M., Aadil, M. M., ... & Tsai, W. C. (2022). A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer. *Molecules*, 27(11), 3412.
- Nazzaro, F., Fratianni, F., Coppola, R., & Feo, V. D. (2017). Essential oils and antifungal activity. *Pharmaceuticals*, 10(4), 86.
- Ounaissia, K., Bechiri, R., Snani, M., & Naoun, L. (2021). Plantes médicinales utilisées contre le cancer du sein par la population d'Algérie de l'Est. *Phytothérapie*, 19(5-6), 379.
- Pahle, J., & Walther, W. (2016). Vectors and strategies for nonviral cancer gene therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 16(4), 443-461.
- Pavithra, P. S., Mehta, A., & Verma, R. S. (2019). Essential oils: from prevention to treatment of skin cancer. *Drug discovery today*, 24(2), 644-655.
- Pelosi, E., Castelli, G., & Testa, U. (2019). Understanding mechanisms of

cancer initiation and development supports the need for an implementation of primary and secondary cancer prevention. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 55(4), 371-379.

- Peng, B., He, R., Xu, Q., Yang, Y., Hu, Q., Hou, H., ... & Li, J. (2019). Ginsenoside 20 (S)-protopanaxadiol inhibits triple-negative breast cancer metastasis in vivo by targeting EGFR-mediated MAPK pathway. *Pharmacological Research*, 142, 1-13.
- Polyak K, Hahn W.C. (2006). Roots and stems: stem cells in cancer. *Nat Med*, 12 : 296-300. proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes & development*, 14(2), 163-176.
- Pons, D. G., Vilanova-Llompart, J., Gaya-Bover, A., Alorda-Clara, M., Oliver, J., Roca, P., & Sastre-Serra, J. (2019). The phytoestrogen genistein affects inflammatory- related genes expression depending on the ER α /ER β ratio in breast cancer cells. *International journal of food sciences and nutrition*, 70(8), 941-949.
- Reyes-Jurado, F., Navarro-Cruz, A. R., Ochoa-Velasco, C. E., Palou, E., López-Malo, A., & Ávila-Sosa, R. (2020). Essential oils in vapor phase as alternative antimicrobials: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(10), 1641- 1650.
- Samseny, R. R. R. A., Mengome, L. E., & Angone, S. A. (2021). LES HUILES ESSENTIELLES.
- Sharma, M., Grewal, K., Jandrotia, R., Batish, D. R., Singh, H. P., & Kohli, R. K. (2022). Essential oils as anticancer agents: Potential role in malignancies, drug,delivery mechanisms, and immune system enhancement. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112514.
- Sharma, S., Barkauskaite, S., Jaiswal, A. K., & Jaiswal, S. (2021). Essential oils as additives in active food packaging. *Food Chemistry*, 343, 128403.
- Silva, B. I., Nascimento, E. A., Silva, C. J., Silva, T. G., & Aguiar, J. S. (2021). Anticancer activity of monoterpenes: a systematic review. *Molecular Biology Reports*, 48(7), 5775-5785.
- Sitarek, P., Merecz-Sadowska, A., Śliwiński, T., Zajdel, R., & Kowalczyk, T. (2020). An in vitro evaluation of the molecular mechanisms of action of medical plants from the Lamiaceae family as effective sources of active

compounds against human cancer cell lines. *Cancers*, 12(10), 2957.

- Stratakos, A. C., & Koidis, A. (2016). Methods for extracting essential oils. In *Essential oils in food preservation, flavor and safety* (pp. 31-38). Academic Press.
- Sun, X., Ma, X., Li, Q., Yang, Y., Xu, X., Sun, J., ... & Wang, X. (2018). Anti-cancer effects of fisetin on mammary carcinoma cells via regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway: In vitro and in vivo studies. *International Journal of Molecular Medicine*, 42(2), 811-820.
- Talvas, J., Gitenay, D., & Rock, E. (2008). Fruits et cancer: de la cancérogène à l'épidémiologie. *Phytothérapie*, 6(2), 96-101.
- Touboul, A. (2021). Précautions et sécurité d'emploi des huiles essentielles. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(604), S17-S19.
- Turpin, A. (2013). *Cancérologie: module 10*. Vernazobres-Grego.
- Ulus, G. (2021). Antiangiogenic properties of lichen secondary metabolites. *Phytotherapy Research*, 35(6), 3046-3058.
- Vullien, A., Röttinger, É., Vervoort, M., & Gazave, E. (2021). Un trio de mécanismes au cœur de l'initiation de la régénération chez les animaux. *médecine/sciences*, 37(4), 349-358.
- Walcher, L., Kistenmacher, A. K., Suo, H., Kitte, R., Dluczek, S., Strauß, A., ... & Kossatz-Boehlert, U. (2020). Cancer stem cells—origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Frontiers in Immunology*, 1280.
- Wang, X., Lu, H., Urvalek, A. M., Li, T., Yu, L., Lamar, J., ... & Zhao, J. (2011). KLF8 promotes human breast cancer cell invasion and metastasis by transcriptional activation of MMP9. *Oncogene*, 30(16), 1901-1911.
- Waseem, R., & Low, K. H. (2015). Advanced analytical techniques for the extraction and characterization of plant-derived essential oils by gas chromatography with mass spectrometry. *Journal of separation science*, 38(3), 483-501.
- Xu, Z., Jiang, Y., Steed, H., Davidge, S., & Fu, Y. (2010). TGF β and EGF synergistically induce a more invasive phenotype of epithelial ovarian cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 401(3), 376-381.

- Yaacoubé, R., & Tlidjane, I. (2018). Caractérisation physico-chimiques et analyses biologiques de l'huile essentielle des grains de *Cuminum cyminum* L. et de *Foeniculum vulgare* Mill. extraite par hydrodistillation et CO₂ supercritique: Etude comparative.
- Yadav, A. K., & Desai, N. S. (2019). Cancer stem cells: acquisition, characteristics, therapeutic implications, targeting strategies and future prospects. *Stem Cell Reviews and Reports*, 15(3), 331-355.
- Yahya E.B, Alqadhi A.M. (2021). Recent trends in cancer therapy: A review on the current state of gene delivery. *Life Sci*, 269 :119087.
- Yang, Y. (2015). Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *The Journal of clinical investigation*, 125(9), 3335-3337.
- Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & James Kang, Y. (2021). Cancer and stem cells. *Experimental Biology and Medicine*, 246(16), 1791-1801.
- Yoon, Y. J., & Kwon, B. M. (2021). Cinnamomum cassia, apoptosis, STAT3 inactivation and reactive oxygen species in cancer studies. *Cancer*, 323-336.
- Yu, Q., & Stamenkovic, I. (2000). Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9
- Yudha, M. B., & Makiyah, S. N. N. (2021). Effectiveness of Aromatherapy Against Nausea and Vomiting in Patients Cancer Undergoing Chemotherapy: Literature Review. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6(4), 693-700.
- Zahra, Q. U. A., Khan, Q. A., & Luo, Z. (2021). Advances in Optical Aptasensors for Early Detection and Diagnosis of Various Cancer Types. *Frontiers in Oncology*, 11, 632165-632165.
- Zuo, Y., Zhang, C. Z., Ren, Q., Chen, Y., Li, X., Yang, J. R., ... & Lu, J. (2022). Activation of mitochondrial-associated apoptosis signaling pathway and inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by voacamine suppress breast cancer progression. *Phytomedicine*, 99, 154015.



Résumé

Le cancer est une maladie complexe qui présente un véritable problème de santé publique dans le monde, tuant environ 7 millions de personnes chaque année. Il n'existe pas un mais plusieurs types de cancer, de plus chaque patient est unique, il existe donc différents types de traitements, différents protocoles anticancéreux qui peuvent être prescrits seuls ou de manière associée. L'utilisation des huiles essentielles (HE) en combinaison avec des drogues synthétiques ou l'aromathérapie continue d'être populaire dans de nombreux contextes. Les huiles essentielles et leurs constituants présentent une puissante activité anticancéreuse à la fois *in vitro* et *in vivo*. Le but de cette recherche est de faire un aperçu général sur les HE, leurs applications actuelles dans les traitements du cancer et leurs mécanismes d'action actuelles contre les différentes lignées cellulaires cancéreuses. Nous avons trouvé que les HE peuvent arrêter le cycle cellulaire, déclencher un processus apoptotique, modifier quelques voies de signalisations tels que MAPK/ERK ; PI3K/Akt/mTOR ; NF- κ B et produire des espèces réactives de l'oxygène. Nous avons mentionné aussi que ces substances ont des effets anti-angiogénique, anti-mutagénique, anti-métastatique et anti-oxydante. Cette recherche nous a permis de montrer que les huiles essentielles sont considérées comme un agent anti-cancéreux et comme un traitement efficace contre le cancer.

Mots clés : cancer, huiles essentielles, activité anti-cancéreuse, aromathérapie.

Abstract

Cancer is a complex disease that presents a real public health issue worldwide, killing around 7 million people every year. There is no one but several types of cancer, adding the fact that each patient is unique, it takes us to different types of treatments, different cancer protocols that can be prescribed alone or in combination. The use of essential oils (EO) in combination with synthetic drugs or aromatherapy continues to be popular in many contexts. Indeed, Essential oils and their constituents have a powerful anticancer activity both *in vitro* and *in vivo*. The purpose of this work is to conduct a general research on EO, their current applications in cancer treatments, and their mechanisms of action against different cancer cell lines. We mentioned that EO could stop the cell cycle, trigger an apoptotic process, modify some signaling pathways such as MAPK/ERK; PI3K/Akt/mTOR; NF- κ B and produce reactive oxygen species. It was also mentioned that these substances have anti-angiogenic, anti-mutagenic, anti-metastatic and anti-oxidant effects. This research allowed us to show that essential oils are considered as an anti-cancer agent and as an effective treatment against cancer.

Keywords : cancer, essential oils , anti-cancer activity, aromatherapy,

ملخص

السرطان مرض معقد يمثل مشكلة صحية عامة حقيقية في العالم، ويقتل 7 ملايين شخص كل عام. لا يوجد نوع واحد فقط من السرطان بل هناك عدة أنواع، علاوة على أن كل مريض فريد من نوعه، لذلك هناك أنواع مختلفة من العلاجات وبروتوكولات الأدوية الاصطناعية والعلاج بها مختلفة مضادة للسرطان يمكن وصفها بمفردها أو مجتمعة. لا يزال استخدام الزيوت الأساسية شائعاً في العديد من الأماكن. تُظهر الزيوت الأساسية ومكوناتها نشاطاً قوياً مضاداً للسرطان في المختبر وفي الجسم الحي الغرض من هذا العمل هو إجراء بحث عام حول الزيوت الأساسية وتطبيقاتها الحالية في علاجات السرطان وآليات عملها الحالية ضد سلالات الخلايا السرطانية المختلفة ذكرنا أن هذه الزيوت يمكن أن توقف دورة الخلية، وتحفز عملية موت الخلايا المبرمج، يمكن أيضاً أن تعدل بعض مسارات الإشارات مثل MAPK / ERK؛ PI3K / Akt / mTOR؛ NF-Kb . كما تم ذكر أن هذه المواد لها تأثيرات مضادة لتولد الأوعية، ومضادة للطفرة، تنتج كذلك أنواع الجذور الحرة الاكسجينية ومضادة للتكاثر، ومضادة للاكسدة سمح لنا هذا البحث بإظهار أن الزيوت الأساسية تعتبر عاملاً مضاداً للسرطان وعلاجاً فعالاً ضد السرطان.

الكلمات المفتاحية: السرطان، الزيوت الأساسية، النشاط المضاد للسرطان، العلاج بالزيوت