

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



Université de Jijel

Faculté Sciences De la Nature et de La Vie

Département de Biologie Moléculaire et

Cellulaire

جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme  
Des Etudes Supérieures en Biologie*

جامعة محمد الصديق بن يحيى  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتبة  
رقم الجرد : 2.727

Option : Biochimie

Intitulé

*Effet des polyphénols de  
quelques plantes médicinales  
sur la prolifération cellulaire*

Membres de Jury :

Examinatrice : M<sup>me</sup> Kbsa Widad

Encadreur : M<sup>me</sup> Boutennoune Hanane

Présenté par :

Benayache Faris

Kissoum Mohamed

Benchaita Daoud

*Année Universitaire : 2012-2013*

# Remerciements

*Nous remercions Allah pour nous avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail et qui nous a éclairé les chemins par la lumière de son immense.*

*Nos remerciements s'adressent particulièrement à madame Boutennoune H., qui a accepté de diriger ce travail, ses critiques et ses remarques subtiles étaient d'un grand apport et ont orienté ce travail vers une thématique très prometteuses. Qu'elle soit assurée de notre reconnaissance et notre profond sympathique.*

*Que l'examinatrice M<sup>me</sup> Keba W., soit remerciée pour toute l'attention accordée à ce travail et du temps consacré à la lecture et au jugement de ce mémoire.*

*Nous remercions s'adressent aussi à toutes personnes, amis, collègues de loin et de proche et toute la promotion 2012/2013. Qui ont apporté leurs connaissances et leurs contributions à ce travail qu'ils trouvent en ces mots notre reconnaissance et notre gratitude.*

*Et en fin nous remercierons nos parents pour leur aide et leur soutien.*

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : Généralités sur les polyphénols</b>	
<b>I.1. Définition</b> .....	2
<b>I.2. Chimie et classification</b> .....	2
<b>I.2.1. Les acides phénols</b> .....	2
<b>I.2.1.1. Les acides hydroxybenzoïques</b> .....	2
<b>I.2.1.2. Les acides hydroxycinnamiques</b> .....	2
<b>I.2.2. Les flavonoïdes</b> .....	3
<b>I.2.3. Les tannins</b> .....	4
<b>I.2.4. Les lignanes</b> .....	5
<b>I.2.5. Les coumarines</b> .....	5
<b>I.2.6. Les stilbènes</b> .....	6
<b>I.3. Biosynthèse des polyphénols</b> .....	6
<b>I.3.1. La voie de shikimate</b> .....	6
<b>I.3.2. La voie de phénylpropanoïde</b> .....	7
<b>I.3.3. Biosynthèse des flavonoïdes</b> .....	8
<b>I.4. Pharmacocinétique des polyphénols</b> .....	9
<b>I.4.1. Absorption</b> .....	10
<b>I.4.2. Métabolisme</b> .....	10
<b>I.4.3. Distribution</b> .....	11
<b>I.4.4. Elimination</b> .....	11
<b>I.5. Les propriétés chimiques des polyphénols</b> .....	11
<b>I.5.1. Nucléophilie</b> .....	11
<b>I.5.2. Propriétés réductrices</b> .....	12
<b>I.5.3. Polarisabilité</b> .....	12
<b>I.5.4. Acidité</b> .....	12
<b>I.6. Activités biologiques des polyphénols</b> .....	12
<b>Chapitre II : Mécanismes anticancéreux des polyphénols</b>	
<b>II.1. Le cycle cellulaire</b> .....	14
<b>II.2. Régulation du cycle cellulaire</b> .....	14
<b>II.3. Anomalies de la régulation du cycle cellulaire : le Cancer</b> .....	16
<b>II.3.1. Inhibition des gènes suppresseurs des tumeurs</b> .....	16

II.3.2	Différents types d'activation des oncogènes.....	17
II.4.	<b>Les Polyphenols et signalisation cellulaire.....</b>	17
II.4.1.	Inhibition de NF-kB facteur d'activation de la transcription.....	18
II.4.2.	Inhibition d'AP-1 facteur d'activation de la transcription .....	19
II.4.3.	Inhibition de (MAPK) Mitogen a activé la protéine Kinases.....	20
II.4.4.	Inhibition de protéine Kinases (PKs).....	20
II.4.5.	Inhibition de récepteur du facteur de croissance (GFR).....	20
II.5.	<b>Induction de l'arrêt du cycle cellulaire.....</b>	21
II.6.	<b>L'activation d'apoptose par les polyphenols .....</b>	21
II.7.	<b>Angiogenèse.....</b>	22
<b>Chapitre III : Quelques plantes médicinales à activité antiproliférative</b>		
III.1.	<b><i>Rosmarinus officinalis</i>.....</b>	24
III.1.1.	Systématique de l'espèce.....	24
III.1.2.	Description botanique.....	24
III.1.3.	Principaux constituants.....	25
III.1.4.	Les propriétés thérapeutiques (Utilisation en médecine traditionnelle).....	25
III.1.5.	Etudes antérieures.....	25
III.2.	<b><i>Phyllanthus emblica</i>.....</b>	26
III.2.1.	Systématique de l'espèce.....	26
III.2.2.	Description botanique.....	26
III.2.3.	Principaux constituants.....	27
III.2.4.	Les propriétés thérapeutiques (Utilisation en médecine traditionnelle).....	27
III.2.5.	Etudes antérieures.....	27
III.3.	<b><i>Camellia sinensis</i>.....</b>	28
III.3.1.	Systématique de l'espèce.....	28
III.3.2.	Description botanique.....	28
III.3.3.	Principaux constituants.....	29
III.3.4.	Les propriétés thérapeutiques (Utilisation en médecine traditionnelle).....	29
III.3.5.	Etudes antérieures.....	30
III.4.	<b><i>Curcuma long</i> .....</b>	30
III.4.1.	Systématique de l'espèce.....	30
III.4.2.	Description botanique.....	30
III.4.3.	Principaux constituants.....	31

III.4.4.	Les propriétés thérapeutiques (Utilisation en médecine traditionnelle).....	31
III.4.5.	Etudes antérieures.....	32
III.5.	<b><i>Pistacia lentiscus</i></b> .....	33
III.5.1.	Systématique de l'espèce.....	33
III.5.2.	Description botanique.....	33
III.5.3.	Principaux constituants.....	33
III.5.4.	Les propriétés thérapeutiques (Utilisation en médecine traditionnelle).....	34
III.5.5.	Etudes antérieures.....	34
	<b>Conclusion</b> .....	36
	<b>Références bibliographiques</b> .....	37

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b>	Structure des acides phénoliques.....	3
<b>Figure 2 :</b>	Structure des principales classes des flavonoïdes.....	4
<b>Figure 3 :</b>	Structure des tanins.....	5
<b>Figure 4 :</b>	Structure d'un lignane ; secoisolariciresinol diglycoside.....	5
<b>Figure 5 :</b>	Structure d'un coumarine; esculetin.....	6
<b>Figure 6 :</b>	Structure d'un stilbène ; resveratol .....	6
<b>Figure 7:</b>	Schéma de voie shikimate.....	7
<b>Figure 8:</b>	La voie de phénylpropanoïde.....	8
<b>Figure 9 :</b>	Voie de biosynthèse des flavonoïdes.....	9
<b>Figure 10 :</b>	Les étapes du cycle cellulaire eucaryote.....	14
<b>Figure 11 :</b>	Vue d'ensemble de régulation du cycle cellulaire.....	15
<b>Figure 12 :</b>	Activation et inactivation de la protéine Rb.....	16
<b>Figure 13 :</b>	Action de la P53 dans l'arrêt du cycle cellulaire.....	17
<b>Figure 14 :</b>	Quelque signalent modifiant par les polyphénols.....	18
<b>Figure 15 :</b>	Initiation et règlement des deux voies de l'apoptose connues.....	22
<b>Figure 16 :</b>	<i>Rosemarinus officinalis</i> .....	24
<b>Figure 17 :</b>	Les feuilles du <i>Phyllanthus emblica</i> .....	26
<b>Figure 18 :</b>	Feuilles, fleures, et fruit du <i>Camellia sinensis</i> .....	29
<b>Figure 19 :</b>	<i>Curcuma longa L.</i> : 1- feuilles, 2- fleures, 3-rhizomes.....	31
<b>Figure 20 :</b>	<i>Pistacia lentiscus L.</i> .....	33

## Liste des abréviations

<b>AP-1 :</b>	Activator Protein-1
<b>ATF :</b>	Activating Transcription Factor
<b>Bcl -2 :</b>	B-cell lymphoma
<b>Bcl-xL :</b>	Bcl- extra Large
<b>Cdc :</b>	Cell division cycle
<b>CDDP :</b>	Cisplatine
<b>Cdk :</b>	Cyclin-dependent kinases
<b>Cip :</b>	Cdk interacting protein
<b>CKI :</b>	Cdk inhibitors
<b>CRE :</b>	Cyclic AMP Response Element
<b>DGA</b>	Digallic acid
<b>ECG :</b>	Epicatechin gallate
<b>EGCG :</b>	Epigallocatechin- 3-gallate
<b>EGF :</b>	Epidermal Growth Factor
<b>EGFR :</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>ERK :</b>	Extracellular Regulated Kinase
<b>GFR :</b>	Growth Factor Receptors
<b>IAP :</b>	Inhibitor of Apoptosis Proteins
<b>I-kB :</b>	Inhibitor kb
<b>IKK :</b>	I-kB Kinases
<b>iNOS :</b>	inducible Nitric Oxide Synthase
<b>JDP1/JDP2 :</b>	AP-1 Repressor Proteins
<b>JNK :</b>	c-Jun N-terminal Kinase
<b>Kip :</b>	Kinase inhibitor protein
<b>MAPK :</b>	Mitogen Activated Protein Kinases
<b>Mcl-1 :</b>	Myeloid cell leukaemia-1

<b>MMP :</b>	Matrix Metalloproteases
<b>NF-kB :</b>	Nuclear Factor-kappaB
<b>NHEK :</b>	Normal Human Epidermal Keratinocytes
<b>PARP :</b>	Poly ADP-Ribose Polymerase
<b>PCNA :</b>	Proliferating Cell Nuclear Antigen
<b>PDGFR :</b>	PDGF Receptor
<b>PKC :</b>	Protein Kinase C
<b>PMA :</b>	Phorbol 12-Myristate 13-Acetate
<b>PRb ou Rb :</b>	Retinoblastoma Protein
<b>PTK :</b>	Protein Tyrosine Kinase
<b>RE :</b>	Rosmarinic Extract
<b>ROS :</b>	Reactive Oxygen Species
<b>SRE :</b>	Serum Response Element
<b>TGF-<math>\beta</math> :</b>	Transforming Growth Factor $\beta$
<b>TNF-<math>\alpha</math> :</b>	Tumor Necrosis Factor alpha
<b>TPA :</b>	12-O-Tetradecanoyl-Phorbol-13-Acetate
<b>TRE :</b>	TPA Response Element
<b>VEGF :</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VEGFR :</b>	VEGF Receptor

# Introduction

## Introduction

Les plantes sont capables de produire de nombreux métabolites secondaires parmi lesquels on distingue les terpénoïdes, les alcaloïdes et les composés phénoliques. Avec leur diversité structurale remarquable, ces derniers, également appelés polyphénols, constituent une richesse déjà largement exploitée par les industries agro-alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques. Les polyphénols (principalement, les flavonoïdes, les acides phénoliques, et les tannins) sont présents dans toutes les parties de la plante. Ils sont impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. Les polyphénols entrent dans la composition des produits de consommation les plus courants, en particulier les fruits et les légumes mais également les produits transformés comme le chocolat, le thé et le vin rouge. Le régime méditerranéen, caractérisé par une consommation élevée et variée de légumes et de fruits, est associé à un allongement de l'espérance de vie. De récentes études épidémiologiques suggèrent que la protection qu'une alimentation riche en produits végétaux semble apporter contre le développement de diverses pathologies dégénératives associées au stress oxydant telles que divers cancers, serait due aux microconstituants des fruits et légumes dont les polyphénols sont les principaux représentants.

La chimioprévention du cancer essaie de perturber le progrès de la maladie en utilisant des substances naturelles ou synthétiques, et sa prévention à travers l'intervention diététique est devenue une question importante. Beaucoup de polyphénols à potentiel chimiopréventif peuvent interrompre ou renverser les carcinogénèses en agissant sur les molécules de signalisation intracellulaire impliquées dans l'initiation et/ou l'avancement du cancer, mais aussi des composés phénoliques peuvent arrêter ou renverser l'étape de la progression de cancer. Donc, l'activité anticarcinogénique de ces composants diététiques peut être attribuée à une combinaison de leur effet cytoprotectif sur les cellules normales et leurs effet cytotoxique exercé sur les cellules préneoplasiques ou néoplasiques.

L'objectif de ce travail est d'expliquer le mode d'action et les différents mécanismes antiprolifératifs des polyphénols de quelques plantes médicinales telles que *Rosmarinus officinalis*, *Phyllanthus emblica*, *Camellia sinensis* et *Curcuma longa* utilisées traditionnellement dans le traitement du cancer.

Ce mémoire est organisé selon trois parties. La première est un rappel des généralités sur les polyphénols, leur structure chimique, leur classification et biosynthèse ainsi que leurs propriétés chimiques et biologiques. Dans la deuxième partie on parlera des mécanismes moléculaires anticancéreux des polyphénols. La troisième est consacrée à l'étude de quelques plantes médicinales à activité antiproliférative.

# **Chapitre I :** **Généralités sur les polyphénols**

## I.1. Définition

Les polyphénols sont des métabolites secondaires synthétisés par l'ensemble des végétaux. Ces composés ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles (Urquiaga et Leighton, 2000). On les trouve, d'une manière générale, dans toutes les plantes, où ils peuvent être localisés dans divers organes: racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruit (Enkhili, 2009). Plus de 8000 structures phénoliques sont actuellement connues, et parmi eux plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés. Bien que les polyphénols sont chimiquement caractérisés comme des composés phénoliques, ce groupe de produits naturels est très diversifiée et comprend plusieurs sous-groupes de composés phénoliques (Tsao, 2010).

Les composés phénoliques en particulier les flavonoïdes sont impliqués dans un nombre des fonctions chez les plants : ils assurent la pigmentation des fleurs, des fruits et des graines pour attirer les pollinisateurs, ainsi représentent un système de défense contre les organismes micro pathogènes, aussi protègent les plantes contre les radiations UV en absorbant à la fois ces radiations et les espèces réactives de l'oxygène formées, et interviennent dans la fertilité des plantes et la germination du pollen (Kone, 2009).

## I.2. Chimie et classification

### I.2.1 Les acides phénoliques

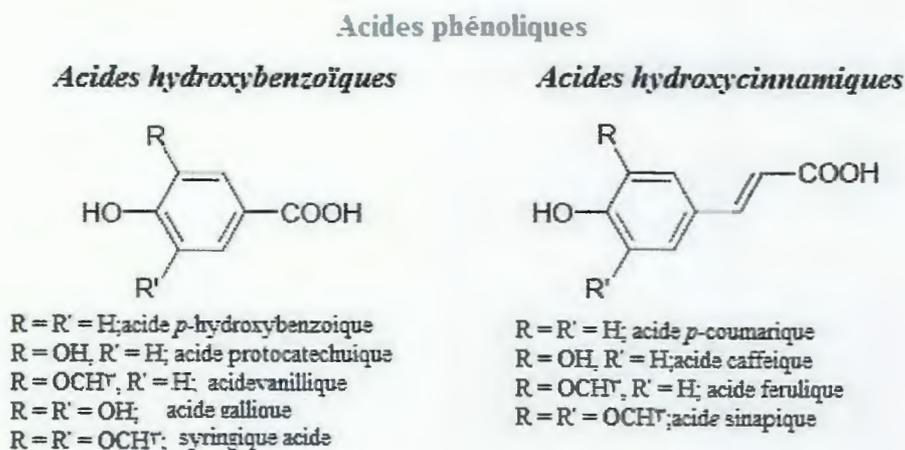
Les acides phénoliques sont des composés polyphénoliques non-flavonoïdes qui peuvent être divisés en deux classes (Tsao, 2010) (Figure 1) :

#### I.2.1.1 Les acides hydroxybenzoïques

Ils ont une formule de base de type C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>. Dérivés de l'acide benzoïque, leur diversité structurale est due aux hydroxylations et/ou méthyloxylation du noyau aromatique en diverses positions (2, 3 et 4) donnant ainsi les acides 4-hydroxybenzoïque, 3-hydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique, gallique, syringique, salicylique et gentisique (Tomas-Barberan *et al.*, 2000).

#### I.2.1.2 Les acides hydroxycinnamiques

L'acide cinnamique est un composé C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> qui est converti pour aligner l'hydroxycinnamate, parce qu'il est produit du chemin du phenylpropanoïde. Les hydroxycinnamates les plus connus sont des acides p-coumarique, caffeique et du ferulique (Crozier *et al.*, 2006).

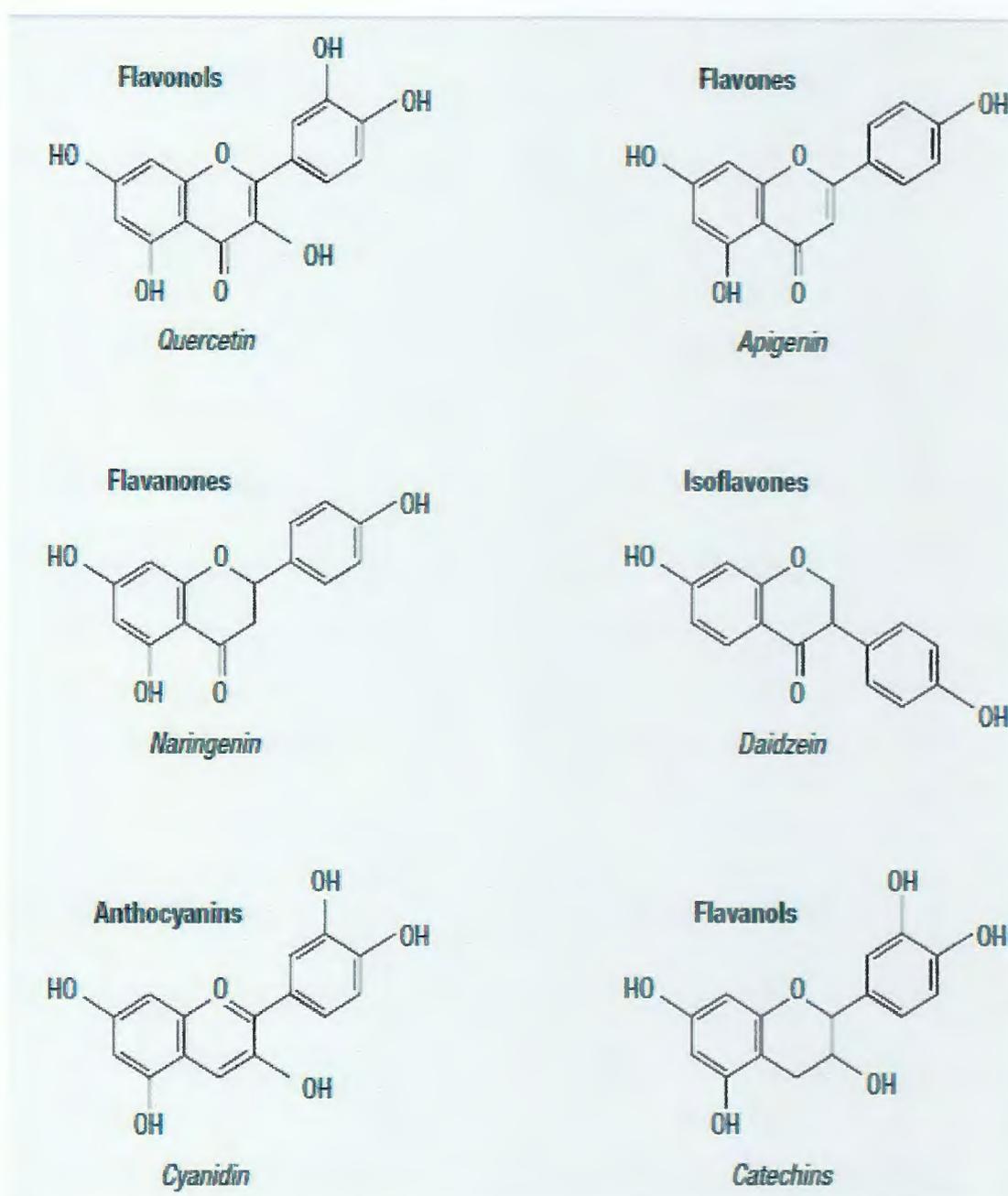


**Figure 1** : Structure des acides phénoliques(Pereira, 2009)

### I.2.2. Les flavonoïdes

Le nom flavonoïde est dérivé du mot latin « Flavus », qui signifie jaune (Kebieche, 2009). Les flavonoïdes appartiennent à une classe chimique de polyphénols qui présente une structure de base de 15 atomes de carbone, en comprenant deux anneaux aromatiques bornés à travers le troisième carbone qui peut faire finalement partie d'un troisième cycle (C6-C3-C6). Aussi bien que la configuration de la chaîne centrale, est responsable de la diversité chimique de ces composés. Dans la nature, les flavonoïdes peuvent se produire libre ou de forme conjugué, en étant souvent esterifié à un ou deux molécules de sucres, à travers au moins un groupement de l'hydroxyl (O-glucosides, O-Gluc) (Fresco, 2006).

Les flavonoïdes sont divisés en 6 sous-classes, selon l'état de l'oxydation de l'anneau du pyrène central: flavonols, flavones, flavanones, isoflavones, anthocyanidins et flavanols (catechins et proanthocyanidins). Plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés dans les plantes, et la liste est constamment en croissance (Archivio, 2007) (Figure 2).



**Figure 2 :** Structure des principales classes des flavonoïdes (Archivio, 2007)

### I.2.3. Les tannins

La désignation de tanin comprend les composés de deux groupes chimiques distincts: les tannins hydrolysables (polymères d'acide ellagique, ou acide gallique avec le glucose) et les tannins condensés qui résultent de la condensation de monomères d'unité du flavan-3-ol (Pereira, 2009) (Figure 3).

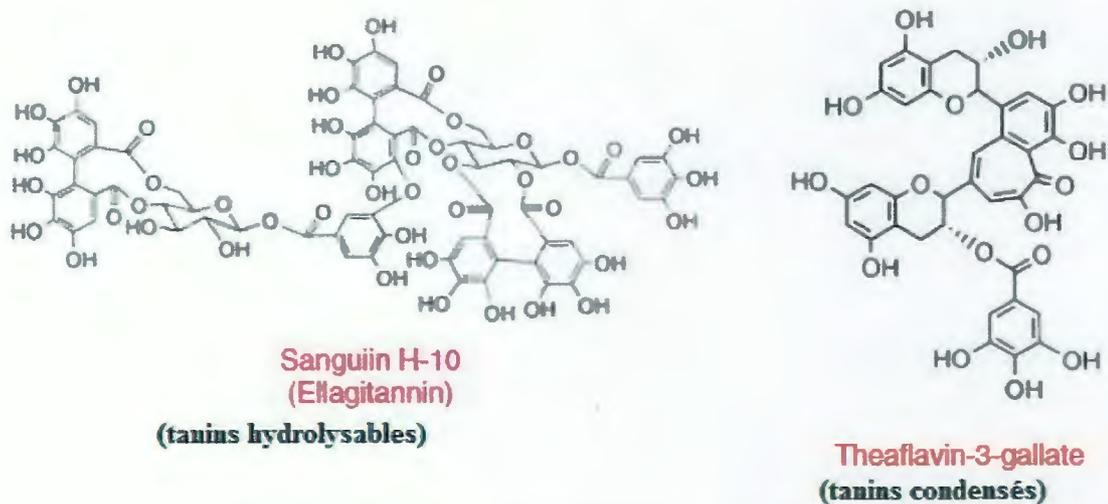


Figure 3 : Structure des tannins (Crozier et al., 2006).

#### I.2.4. Les lignanes

Les acides cinnamiques entrés aussi dans les voies des autres métabolites basés sur la construction de C6-C3. L'exemple important est du polymère de lignine de la plante. Les polymères de lignine est un matériau de renforcement de la paroi des cellules végétales. La lignine représente un vaste réservoir de matières aromatiques (Pereira, 2009).

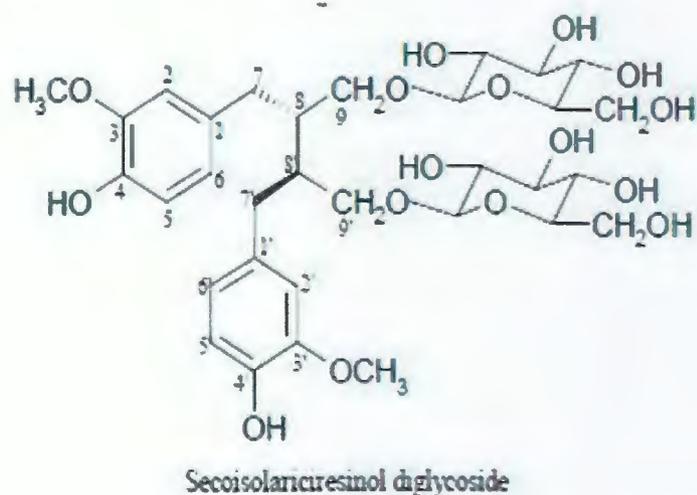


Figure 4 : Structure d'un lignane ; secoisolariciresinoldiglycoside(Pereira, 2009).

#### I.2.5. Les coumarines

Les Coumarines sont caractérisés par un squelette de benzo-[ $\alpha$ ]-pyrone, contient une fonction de lactone. La biosynthèse des coumarines dans les plantes se fait par cyclisation d'acide hydroxycinnamique. La plupart des coumarines sont trouvés dans la nature avec une fonction 7-

hydroxyl. Comme toute classe de polyphénols naturels, les coumarines sont distinguées en fournissant une grande gamme d'agents bioactives (Lamoral-Theys, 2010) (Figure 5).

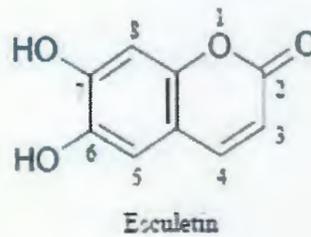


Figure 5 :Structure d'une coumarine ; esculetin(Pereira, 2009)

### I.2.6. Les stilbènes

La famille des stilbènes possède une structure C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, se sont des composés produits par les plantes en réponse à une attaque par les agents pathogènes fongiques, bactériens et viraux. Ils existent deux formes (*trans*-1,2-diphényléthylène (E-Stilbène) et *cis*-1,2-diphényléthylène (Z-stilbène)) Le resveratrol est le stilbène le plus connu, et présent dans les tissus comme *trans*-resveratrol-3-O-glucoside (Crozier *et al*, 2006) (Figure 6).

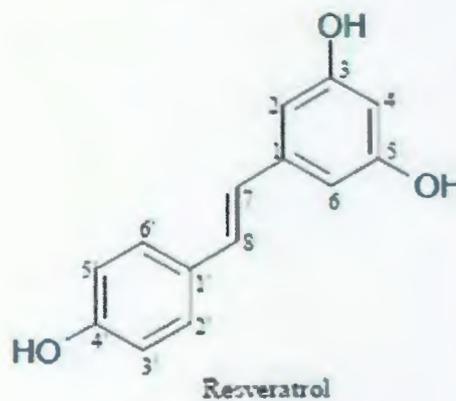


Figure 6 :Structure d'un stilbène ; resveratrol(Pereira, 2009).

### I.3. Biosynthèse des polyphénols

La biosynthèse des flavonoïdes, des stilbens, des hydroxycinnamates et des acides phénoliques implique un réseau complexe d'itinéraires basé principalement sur la voie de shikimate, de phenylpropanoïde et du flavonoïde (Crozier *et al*, 2006).

#### I.3.1. La voie de shikimate

L'acide shikimique synthèse à partir de molécules intermédiaires de la glycolyse ou de la voie des pentoses phosphate. Elle conduit à la formation du précurseur immédiat des phénols par

désamination de la phénylalanine. La séquence biosynthétique qui suit, dénommée séquence des phénylpropanoïdes, permet la formation des principaux acides hydroxycinnamiques. Les formes actives de ces derniers avec le coenzyme A permettent d'accéder aux principales classes des composés phénoliques.

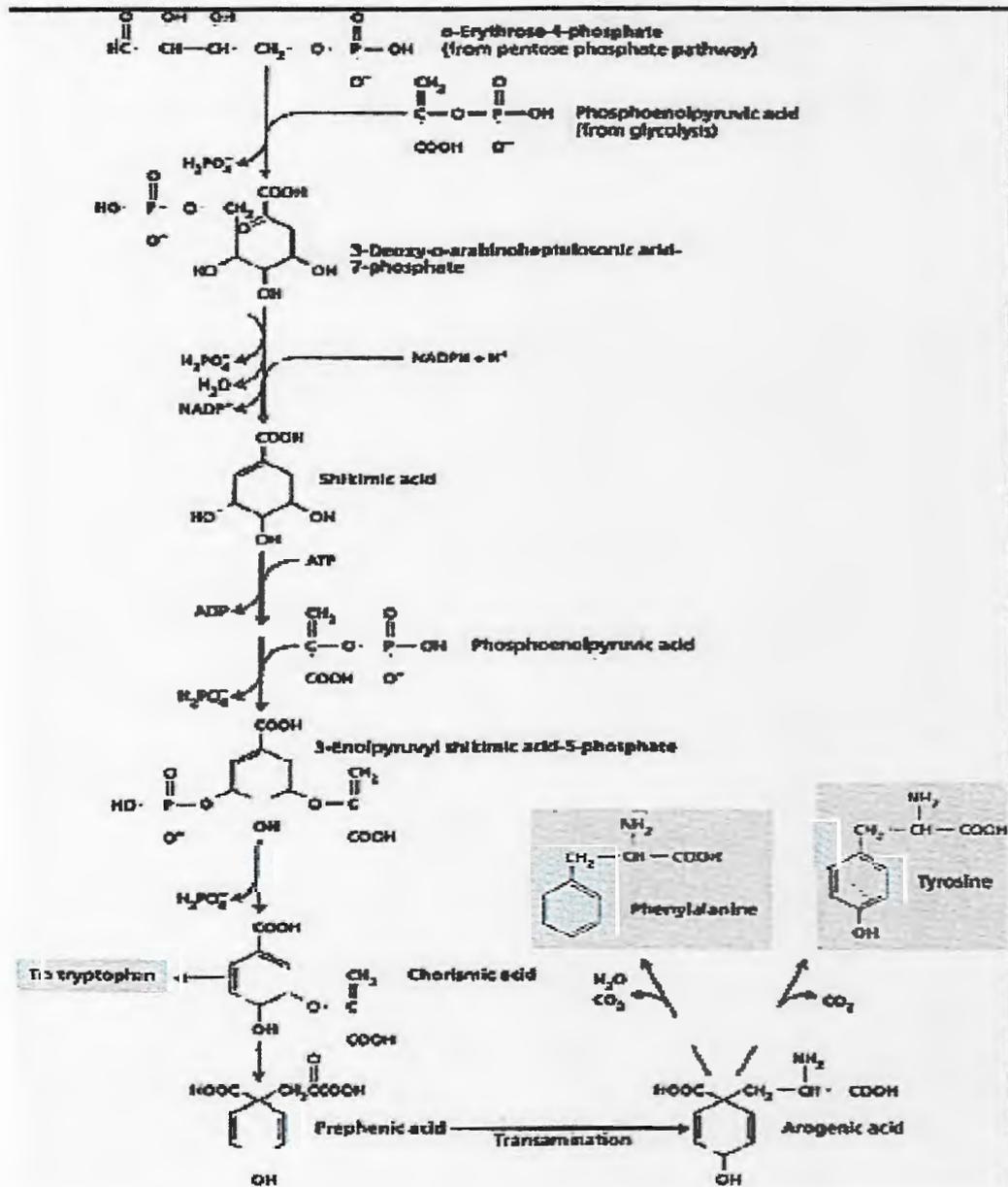


Figure 07 : Schéma de voie shikimate (Crozier *et al.*, 2006).

### I.3.2. La voie de phénylpropanoïde

La voie de phénylpropanoïde commence par la phénylalanine (Phe) qui fournit en plus des principaux acides phénoliques simples, isoflavonoïdes, flavonoïdes, acide salicylique, des précurseurs de lignine.

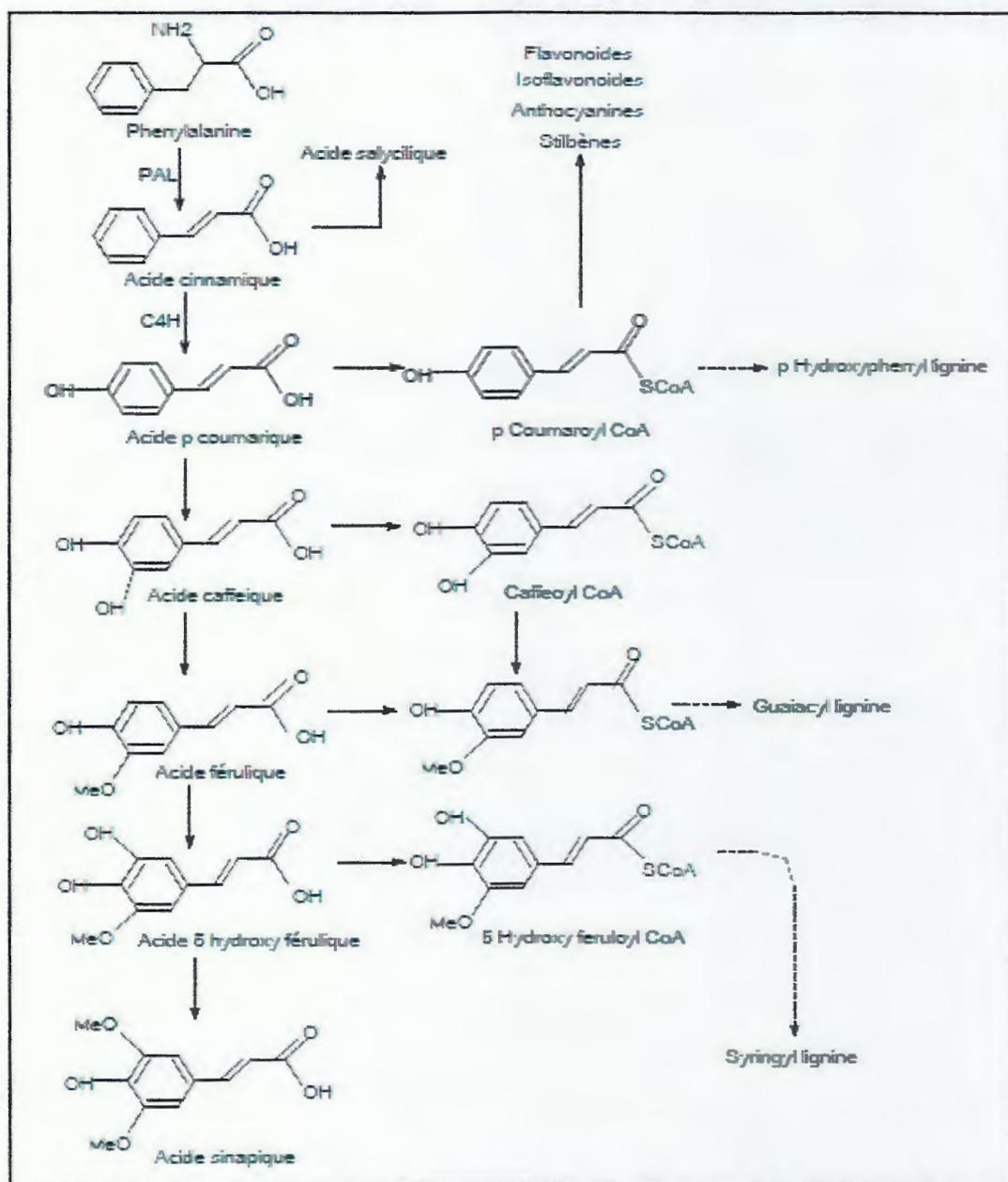


Figure 8: La voie de phénylpropanoïde(Hoffmann *et al.*, 2004)

### I.3.3. Biosynthèse des flavonoïdes

La biosynthèse des flavonoïdes se fait d'un précurseur commun : la 4, 2',4', 6'-tétrahydroxychalcone (Figure 9). La cyclisation de cette chalcone stéréospécifique par la chalcone isomérase forme la (S)-4', 5, 7-trihydroxyflavanone conduisant au squelette de base des flavonoïdes.

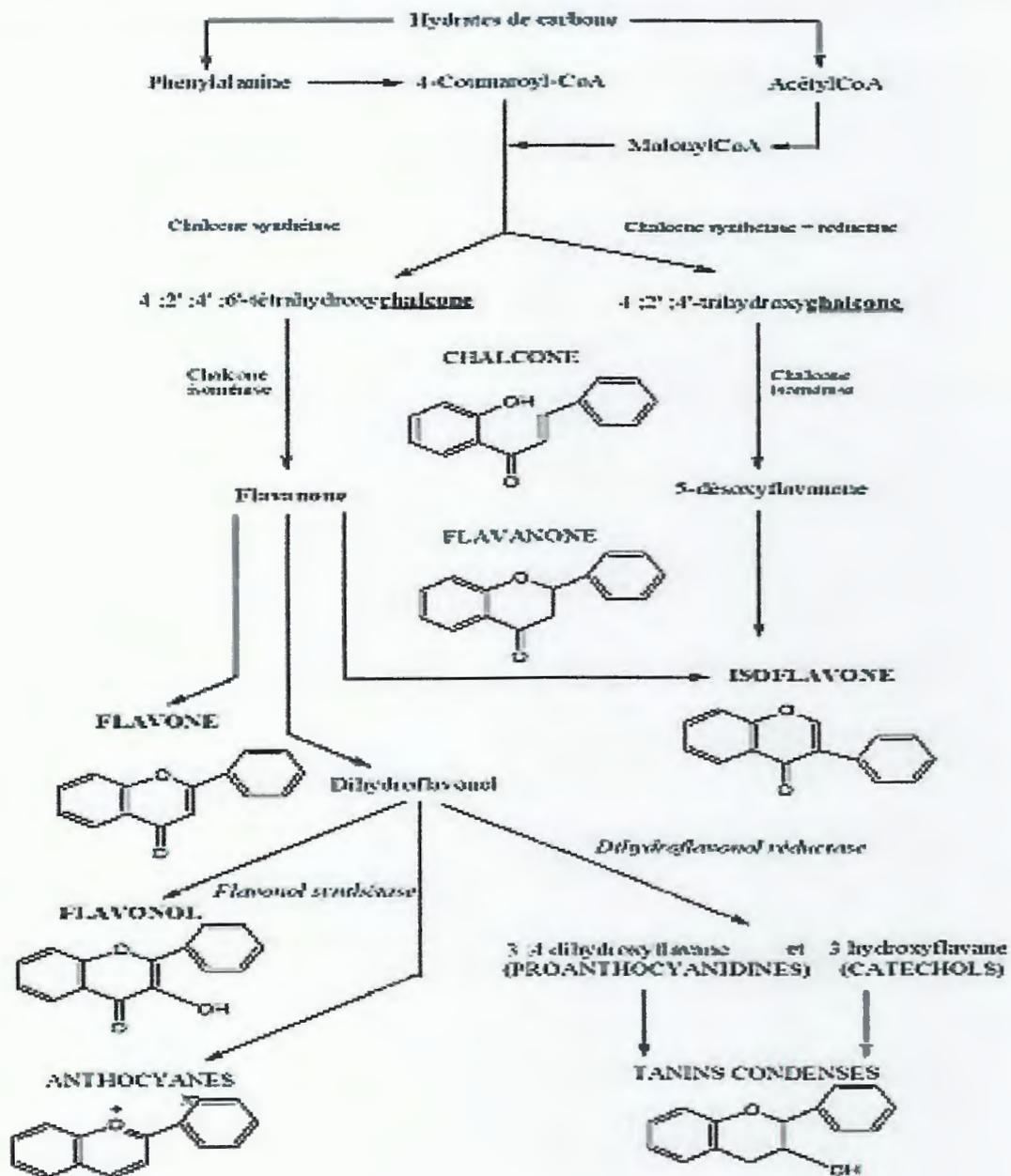


Figure 9 : voie de biosynthèse des flavonoïdes (Remesy1996)

#### I.4. Pharmacocinétique des polyphénols

Approximativement cent études ont été publiées pour dater sur la biodisponibilité et pharmacocinétique des polyphénols individuel qui suit une dose seule de composé pur, extrait de la plante ou nourriture / boisson entière aux volontaires sains, les données de la pharmacocinétique disponible pour chaque classe estimée des paramètres de la pharmacocinétique moyen y compris la concentration maximale dans le plasma ( $C_{max}$ ),  $T_{max}$ , la région sous la concentration du plasma contre courbe du temps, demi-vie de l'élimination ( $T_{1/2}$ ) et le pourcentage de la dose excrétée dans l'urine (crozieret *al.*, 2006).

### I.4.1. Absorption

La plupart des polyphénols sont présents dans la nourriture sous forme d'esters, glycosides ou polymères qui ne peuvent pas être absorbés dans la forme native. Avant l'absorption, ces composés doivent être hydrolysés par les enzymes intestinales ou par le microflora du côlon. Au cours de l'absorption, les polyphénols subissent des modifications étendues : ils sont conjugués dans les cellules intestinales.

Dans les nourritures, tous les flavonoïdes sauf les flavanols existent sous formes de glycosyl. Le devenir des glycosides dans l'estomac n'est pas encore clair. La plupart des glycosides résiste probablement à hydrolyse acide dans l'estomac et donc arrive intact dans l'intestin où seulement les aglycones et peu de glucosides peuvent être absorbés (Archivioetal.,2007).

Le type de sucre attaché au flavonoïde est le déterminant le plus important du site d'absorption, mais la place du sucre affecte les mécanismes impliqués dans l'intestin.

Les acides hydroxycinnamiques sont absorbés rapidement dans l'estomac ou l'intestin grêle et sont glucuronidés et sulfatés dans la même voie que celle des flavonoïdes. L'acide ferulique et l'acide caffeique sont rapportés pour être transportés à travers les cellules intestinales humaines par le transporteur d'acide monocarboxylique (Crozier *et al.*, 2006).

Les effets des polyphénols sur la santé dépendent essentiellement de leur biodisponibilité; cette dernière qui signifie la part d'un nutriment présent dans un aliment qu'elle est effectivement assimilée par l'organisme (Zeghad, 2009). La structure des molécules va en partie déterminer leur taux d'absorption ainsi que les métabolites qui sont retrouvés dans le plasma ou les urines. La majeure partie des polyphénols consommés n'est pas retrouvée sous forme native dans les urines, ce qui traduit à la fois l'absorption et le métabolisme des composés (Archivioetal.,2007).

### I.4.2. Métabolisme

Suite à leur absorption, les polyphénols vont subir trois types de conjugaison : méthylation, glucuronidation et sulfatation au niveau de l'intestin grêle puis du foie (Lenoir, 2011).

Au niveau des tissus (foie et les reins), des enzymes de biotransformation agissent directement sur les flavonoïdes aglycones ainsi que sur des métabolites coliques absorbés. Ces enzymes sont principalement localisés au niveau du foie, des reins, ainsi qu'au niveau de l'intestin grêle.

Au niveau du colon, la microflore colique dégrade les flavonoïdes aglycones libérés (après hydrolyse des glycosides) par ouverture de leurs hétérocycles aux différents endroits selon

le type de flavonoïde concerné : les flavonols sont dégradés en acides phénylacétiques et acides phénylpropioniques, les flavanols produisent les valerolactones (noyau benzénique avec une chaîne latérale de cinq atomes de carbones) et des acides phénylpropioniques, tandis que les flavones et les flavanones produisent des acides phénylpropioniques. Ces acides sont encore métabolisés aux dérivés des acides benzoïques et les groupements hydroxyles des métabolites générés subissent une conjugaison par acide glucuronique, sulfate, ou par glycine (Zeghad, 2009).

### **I.4.3. Distribution**

Les concentrations des polyphénols atteintes après leur consommation varient hautement selon la nature du polyphénol et la source de la nourriture. Les concentrations des flavonoïdes plasmatiques intacte dépassent rarement une mole et l'entretien d'une haute concentration du polyphénol dans le plasma exige l'ingestion répétée avec le temps, en fait les concentrations maximales sont atteintes plus souvent 1-2 h après ingestion (Archivioetal., 2007).

Les polyphénols sont capables de pénétrer dans les tissus, en particulier dans lesquels ils sont métabolisés (l'intestin et le foie). La détermination de la biodisponibilité des métabolites des polyphénols dans les tissus est beaucoup plus importante que la connaissance de leurs concentrations du plasma (Archivioetal., 2007).

### **II.4.4. Elimination**

Les polyphénols et leurs dérivés sont éliminés principalement dans l'urine et la bile. Il est plus possible que les grands métabolites conjugués sont éliminés dans la bile, alors que les petites, tel que les monosulfates, sont excrétées préférentiellement dans l'urine (Archivioetal., 2007).

## **I.5. Les propriétés chimiques des polyphénols**

Les propriétés chimiques des polyphénols sont essentiellement liées à celles des noyaux phénoliques, particulièrement des substituants à effet mésomère attracteur d'électrons (- M) et substituants à effet mésomère donneur (+M). La conjugaison d'une des deux paires libres de l'atome d'oxygène avec le cycle traduit l'effet (+M) du groupe OH. Ce phénomène augmente la délocalisation électronique et produit une charge négative partielle sur les atomes C2, C4, C6 (Nkhili, 2009).

**I.5.1. Nucléophilie :** La nucléophilie des composés phénoliques est portée par l'atome d'oxygène et les atomes de carbone en ortho et para du groupement OH (suite à l'effet (+M)).

Cette propriété est à l'origine des réactions de substituant électrophiles aromatique (alkylation, acylation, etc...)(Nkhili, 2009).

**I.5.2. Propriétés réductrices :** Le potentiel d'ionisation (PI) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui fournir pour lui arracher un électron. Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son PI est faible et plus son caractère réducteur est grand. La capacité du phénol à céder un atome H peut être quantifiée par l'énergie de dissociation homolytique de la liaison OH(Nkhili, 2009).

**I.5.3. Polarisabilité :** La polarisabilité des phénols leur permet de développer de fortes interactions moléculaires de dispersion (composante attractive des interactions de Vander Waals) avec d'autres composés polarisables(Nkhili, 2009).

**I.5.5. Acidité :** La coupure hétérolytique de la liaison OH (déprotonation) entraîne la formation d'un ion phénate dans lequel la délocalisation électronique de l'atome O vers le cycle (effet +M) est fortement augmentée. Les phénols sont des donneurs de liaison hydrogène (liaison H) en raison du caractère acide du proton du groupe OH. Ce sont aussi des accepteurs de liaison H. En fait, seule la paire libre de l'atome O qui n'est pas conjuguée avec le cycle est capable d'accepter une liaison H en provenance d'un donneur.

Les propriétés caractéristiques des phénols (nucléophilie, caractère réducteur, polarisabilité) sont amplifiées lors de la formation des anions phénates correspondants (Nkhili, 2009).

## I.6. Activités biologiques des polyphénols

Les polyphénols sont capables d'agir comme antioxydants dans plusieurs voies. Les groupes hydroxyles phénoliques sont de bons donateurs de l'hydrogène: des antioxydants peuvent réagir avec l'oxygène réactif et l'azote réactif dans une réaction qui casse le cycle de génération de nouveaux radicaux. La capacité antioxydante des composés phénoliques est aussi attribuée à leur capacité de chélation des métaux et les ions qui sont impliqués dans la production de radicaux libres (Pereira, 2009).

De nos jours, les propriétés des polyphénols sont largement étudiées dans le domaine médical où on leur reconnaît des activités anti-virales, anti-inflammatoires effectuées sous l'action de la cyclooxygénase et la lipooxygénase, l'acide arachidonique est métabolisé respectivement en prostaglandines et leucotriènes induisant ainsi des phénomènes inflammatoires, anti-allergiques. Ces effets sont attribués à l'influence des flavonoïdes sur la

production de l'histamine, l'effet anticancerdes polyphénols sur les lignées de cellules cancéreuses humaines est fréquemment protecteur et induit une réduction du nombre de tumeurs et de leur croissance et antiparasitaires les composés phénoliques manifestent des activités contre un spectre de parasites :le genre Leishmania,le genre Trypanosoma,le genre plasmodium (falciparum). Ils ont également des actions positives sur l'obésité, le diabète,les maladies d'Alzheimer et de Parkinson(Nkhili, 2009).

**Chapitre II :**  
**Mécanismes anticancéreux**  
**des polyphénols**

## II.1. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des quatre phases par lesquelles une cellule passe entre deux divisions successives (Figure 10). La première phase G<sub>1</sub> (G = gap, intervalle), la deuxième phase S ou phase de synthèse où la réplication de l'ADN s'effectue grâce à l'ADN polymérase de type III, la troisième phase; G<sub>2</sub> ou pré-mitotique, et quatrième phase; M (mitotique) ou de division cellulaire proprement dite. Cette phase se compose d'une prophase où les chromosomes se condensent et s'éloignent l'un de l'autre et le fuseau mitotique se forme puis la membrane nucléaire disparaît et d'une prométaphase où les chromatides-sœurs de chaque chromosome sont capturées par des microtubules des pôles opposés au niveau de leur kinétochore, aussi d'une métaphase où l'attachement bipolaire des chromosomes, par leurs kinétochores, est terminé. Ils sont tous situés dans le plan équatorial de la cellule (plaque métaphasique), en plus l'anaphase où les deux chromatides-sœurs de chaque chromosome se séparent. Chaque chromatide devient ainsi un chromosome "fils" indépendant. Un lot de chromatides migre vers un pôle, pendant que l'autre lot (portant la même information génétique) migre vers l'autre pôle et à la fin de la télophase où les enveloppes nucléaires se reforment autour des deux lots de chromosomes, et la cytokinèse, processus long et complexe, permet d'obtenir deux nouvelles cellules distinctes (Hartwell *et al.*, 1974; Nurse *et al.*, 1980).

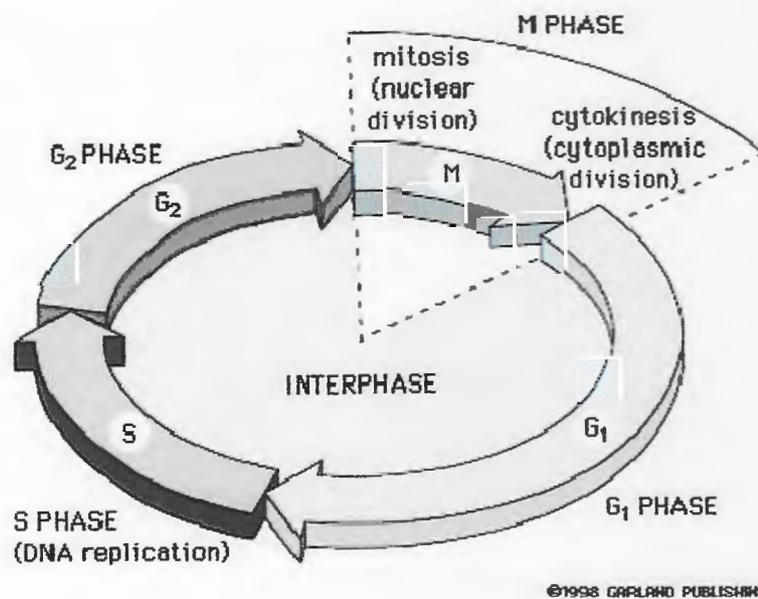


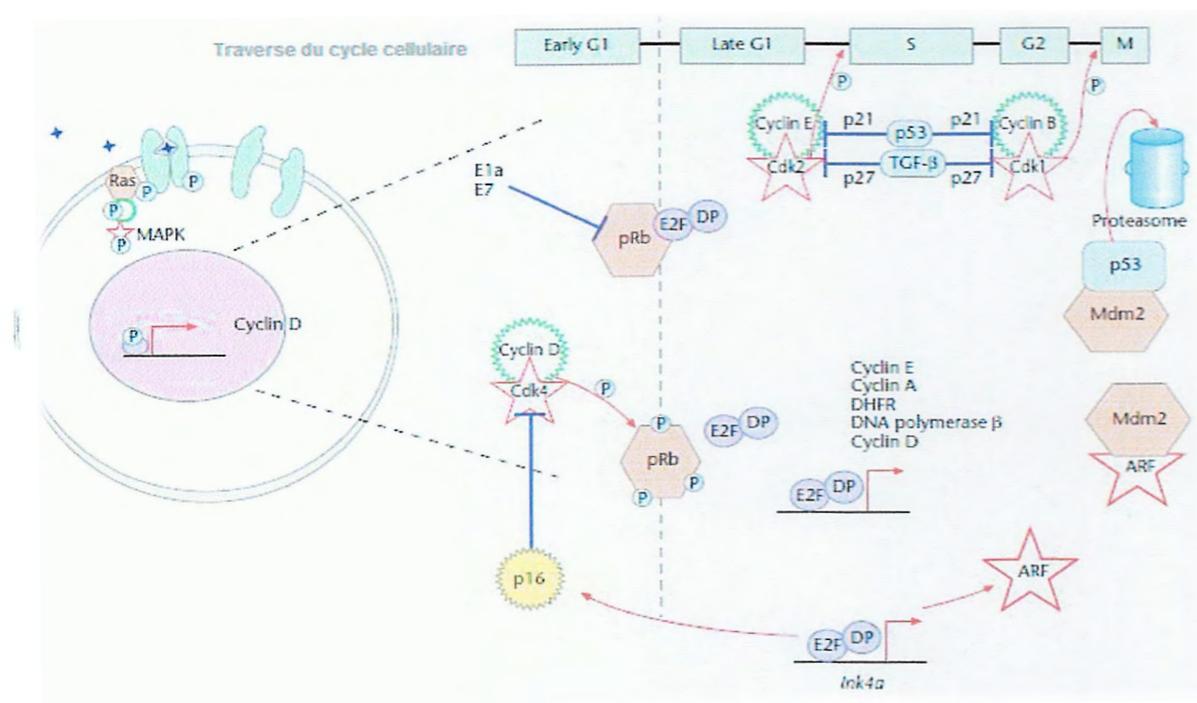
Figure 10 : Les étapes du cycle cellulaire eucaryote

## II.2. Régulation du cycle cellulaire

L'occupation des récepteurs liés à la membrane plasmique par le ligand provoque l'activation du récepteur, communément à travers la phosphorylation des résidus de la tyrosine, qui déclenche les chemins de la transduction du signal produisant des molécules phosphorylées

pour agir comme facteurs de transcription qui modulent l'expression des gènes (Figure 11). L'activation mutationnelle de chacune des molécules composante dans ces cascades peut mener à une signalisation constitutive dans l'absence de ligand lié, et ainsi contribuer au développement de la tumeur. Le cycle cellulaire des eucaryotes est régulé par l'activation périodique de différentes protéines kinases cycline-dépendantes (Cdks), hétérodimers de la sous-unité catalytique d'une protéine kinase. Différents complexes Cdk-cycline sont exigés pour catalyser la phosphorylation des protéines qui régulent le cycle cellulaire. La cycline D joue un rôle central (Figure 11); son expression est régulée par les facteurs de croissance, et une fois la protéine rétinoblastoma (Rb) est phosphorylée par la cycline D-Cdk4, les facteurs de transcription E2F-DP peuvent déclencher la transcription de plusieurs gènes qui codent pour des protéines qui conduisent le cycle cellulaire. Donc une fois la cycline D est activée, elle agit comme un démarreur du cycle cellulaire (Malcolm, 2001).

Les freins sur le cycle cellulaire sont fournis par les inhibiteurs des Cdk (CKIs), sept protéines qui appartiennent soit à la famille de Kip / Cip (kinase inhibitor protein/Cdk interacting protein) ou la famille Ink4 (inhibiteur de Cdk4). Les protéines Ink4, en particulier  $p16^{Ink4A}$ , compétent avec cycline D pour lier Cdk4/6 et donc bloquer la phosphorylation de pRb. Donc, le chemin de Rb-cycline D-Cdk4-p16 est une boîte à fusibles majeure du contrôle de la croissance. Les freins sur le cycle cellulaire sont aussi fournis par le facteur de la transcription p53, réglé par une variété de stress cellulaires, induisant le  $p21^{Cip1}$ , un inhibiteur puissant des complexes cyclin-Cdk, et TGF- $\beta$  qui induit le  $p27^{Kip1}$  (Malcolm, 2001).



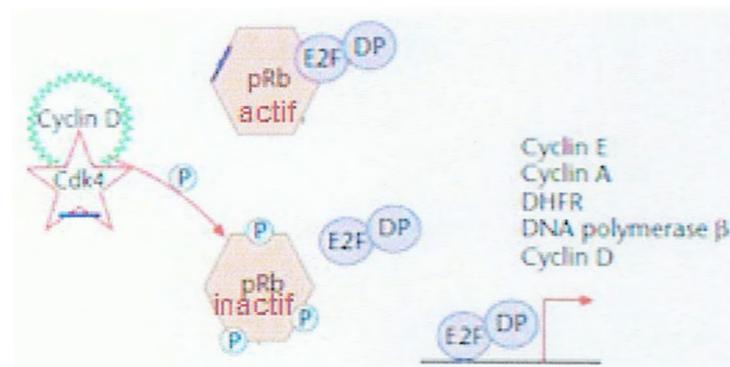
**Figure 11** : Vue d'ensemble de régulation du cycle cellulaire (Malcolm, 2001).

### II.3. Anomalies de la régulation du cycle cellulaire : le Cancer

Les cancers sont caractérisés par une prolifération anarchique due au dérèglement du système de contrôle du cycle cellulaire. Le cancer résulte de l'activation des gènes poussant la prolifération cellulaire, les oncogènes et l'inhibition de gènes contrôlant de façon négative cette prolifération, les gènes suppresseurs de tumeurs dont les protéines P53 et Rb en sont les produits(Vassilakos, 1992; Miller *et al.*, 2000).

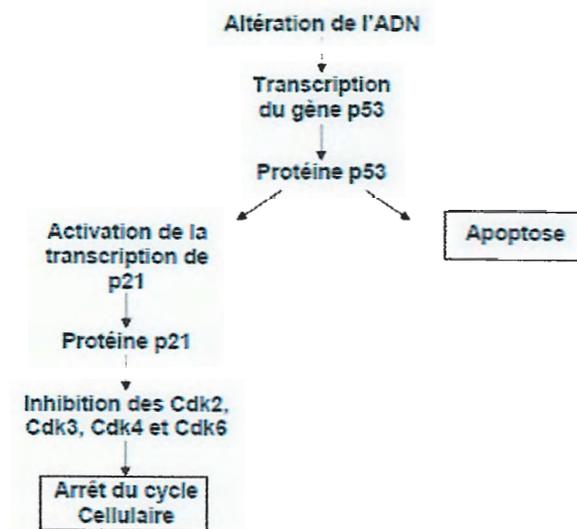
#### II.3.1 Inhibition des gènes suppresseurs des tumeurs

Cette inhibition est faite par les protéines Rbet P53. La protéine Rb freine la prolifération en séquestrant le facteur de transcription E2F, quand la protéine Rb est absente, le facteur E2F est en permanence activé, les cycles se succèdent sans arrêt, et sans possibilité de réparation de l'ADN. La perte ou l'inactivation de la Rb est très fréquente dans les cancers humains. Certaines protéines virales (protéines de papillomavirus, de SV40, ...) se lient à Rb et font libérer E2F, ce qui a pour conséquence d'induire une prolifération anarchique incontrôlable. C'est le cas des papillomavirus humains dans le cancer du col utérin(Vassilakos, 1992; Miller *et al.*, 2000).



**Figure 12 :** Activation et inactivation de la protéine Rb(Malcolm, 2001).

La P53 freine la prolifération en stimulant la synthèse d'un inhibiteur du complexe Cycline/Cdk et P21. Quand la P53 est non fonctionnelle, la P21 est alors absente et le cycle n'est pas arrêté par l'inhibition des Cyclines/Cdk, la prolifération s'effectue sans arrêt. De plus, le nombre de cellules augmentent parce que sans P53 les cellules qui présentent des anomalies et qui ne peuvent pas être réparées ne sont pas dirigées vers une mort par l'apoptose(Vassilakos, 1992 ; Miller *et al.*, 2000).



**Figure 13** : Action de la P53 dans l'arrêt du cycle cellulaire(Vassilakos, 1992; Miller *et al.*, 2000).

### II.3.2. les Voies d'activation des oncogènes

L'étude moléculaire des oncogènes a permis de découvrir plusieurs types d'activation pouvant correspondre à plusieurs étapes de la carcinogénèse :

La carcinogénèse chimique qui correspond à une activation par mutation dans l'oncogène. Elle se caractérise par deux stades successifs : l'initiation et la promotion ;

La carcinogénèse virale qui comprend deux sortes d'activations. La première implique des virus lents qui, par insertion de leur matériel génétique dans le génome cellulaire, active un oncogène. La seconde concerne des virus qui portent un gène transformant, capable de transformer la cellule en cellule tumorale.

L'amplification d'un oncogène qui correspond à une activation par multiplication du nombre de copies de l'oncogène à l'intérieur de la cellule. L'amplification de l'ADN ou de l'ARN d'un oncogène conduit à l'augmentation d'une protéine pouvant lutter contre le produit d'un autre gène, un gène suppresseur de la transformation tumorale. Le taux de la protéine oncogène serait alors supérieur à celle de la protéine suppresseur de tumeurs, provoquant ainsi le cancer(Chiaho *et al.*, 1979; Bishop, 1981; Weinberg, 1982).

### II.4. Les Polyphénols et la signalisation cellulaire

Les voies de la signalisation cellulaire qui régulent la prolifération, la survie et la transformation des cellules ont un intérêt particulier dans la biologie du cancer actuelle. Beaucoup de modifications moléculaires associées à la carcinogénèse se produisent dans les voies de la signalisation cellulaires qui régule la prolifération et la différenciation cellulaire. Les

composants de ces voies incluent plusieurs kinases tel que la protéine kinases mitogène-activé (MAPK) et d la protéine kinase C (PKC) qui contribue à l'entretien d'homéostasie de la cellule. Une activation anormale de ces kinases ou leurs facteurs de la transcription peut résulter en l'augmentation des cellules incontrôlées. Cette section décrira les effets des composés phénoliques sur les voies de la transduction du signal en rapport avec les processus de la carcinogenèse. La figure 14 représente quelque mécanisme possible de la chimioprévention par polyphénols.

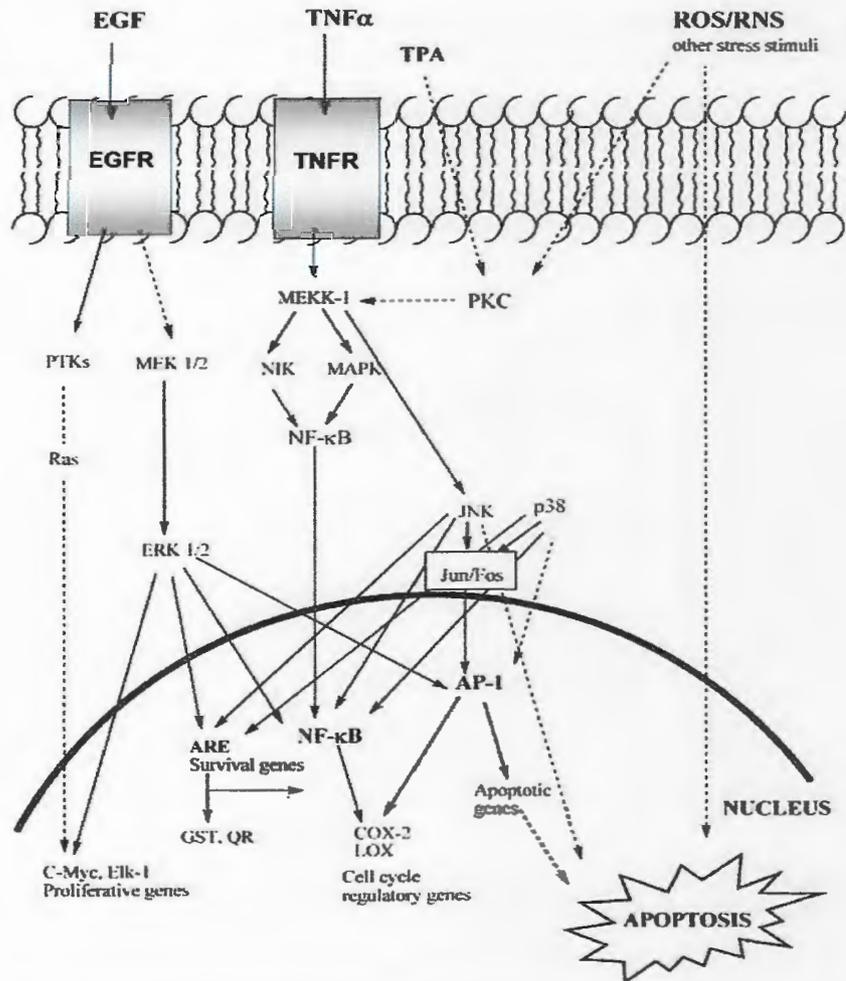


Figure 14 : Quelques signaux modifiés par les polyphénols (Fresco et al., 2006).

#### II.4.1. Inhibition de NF- $\kappa$ B : facteur d'activation de la transcription

Le facteur nucléaire (NF- $\kappa$ B) est un facteur de la transcription nucléaire qui régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans l'inflammation et la carcinogenèse, se trouvant normalement inactif dans le cytosol associé à l'inhibiteur  $\kappa$ B (I $\kappa$ B). La phosphorylation de I $\kappa$ B par I $\kappa$ B kinases (IKK) mène à sa dégradation qui libère NF- $\kappa$ B qui pénètre dans le noyau et active l'expression de c-myc, iNOS et d'autres gènes prolifératifs (Fresco et al., 2006)

Le traitement par ECGC a diminué les niveaux de NF- $\kappa$ B dans le cancer (A431) et les keratinocytes épidermiques normales humaines (NHEK), bien que ces effets sont produits à doses

élevée des polyphénols diététiques dans les cellules NHEK comparées à la lignée cellulaire A431. EGCG a aussi inhibé la croissance et provoqué l'apoptose à travers une réduction des niveaux des sous unités NF- $\kappa$ B p65 et/ou p50, l'activation de la protéine inhibitrice  $\kappa$ B (I- $\kappa$ B) ou inhibition de kinase I- $\kappa$ B (IKK) dans les différentes cellules cancéreuses. De façon intéressante, les aflavines ont aussi induit l'apoptose par l'inhibition de l'activité de NF- $\kappa$ B, l'expression des ERK et p38 phosphorylés.

La curcumine a inhibé le NF- $\kappa$ B, la phosphorylation d'I- $\kappa$ B et IKK, menant à la suppression d'activation AKT, l'induction d'apoptose et l'arrestation du cycle cellulaire en G1-S. De la même façon, les genisteines ont inhibé la croissance cellulaire et provoqué l'apoptose des cellules du cancer du sein à travers l'inhibition d'AKT, ERK, NF- $\kappa$ B et AP-1 ce qui a suggéré que l'inactivation de NF- $\kappa$ B est partiellement médiée par AKT et a démontré la diaphonie entre AKT et les voies NF- $\kappa$ B (Ramos, 2008).

#### II.4.2. Inhibition d'AP-1 ; facteur d'activation de la transcription

La protéine activatrice -1 (AP -1) est un facteur de la transcription transcrit par plusieurs agents oncogènes. L'AP-1 peut être produit par différentes combinaisons dimérique de protéines des familles Jun et Fos, la dimerisation Jun (JDP1 et JDP2) et les sous familles des facteurs de transcription (ATF2, LRF1/ATF3 et B-ATF) qui sont des protéines bZIP. Les protéines Jun peuvent former des dimères stables qui se lient à une cible spécifique d'ADN (5'-TGAG / CTCA-3') connu comme élément de réponse TPA (TRE) dans les promoteurs de plusieurs gènes, modérant l'expression de ces gènes impliqués dans plusieurs processus de la régulation de la transcription. Il a aussi été montré qu'il joue un rôle critique dans la prolifération cellulaire. Les protéines de famille Fos ne forment pas un dimère stable, mais peuvent former des hétérodimères avec les protéines Jun capables de se lier à l'ADN à l'élément majeur sensible à MAPK dans le promoteur c-Fos, élément de la réponse du sérum (SRE). Les protéines ATF sont capables de former à la fois des homo et des hétérodimères avec la protéine Jun, en se liant préférentiellement à 5'-TGACGTCA-3', connu comme élément de la réponse AMP cyclique (CRE). Dans la plupart des lignées cancéreuses, AP-1 est très activé, et les polyphénols (theaflavine, EGCG et resveratrol) ont été décrits pour inhiber l'activité transcriptionnelle d'AP-1 par le TNF- $\alpha$ , la PMA, et les radiations UV. De plus, le mécanisme de diminution de l'activité paraît être le blocage d'ERK2 et de JNK-1 et l'activation du p38 MAPK, qui sont les kinases qui règle l'activation de NF- $\kappa$ B et d'AP -1 (Fresco et al., 2006).

### II.4.3. Inhibition de MAPK

Quelques composés phénoliques, en plus d'autres facteurs, peuvent activer les voies MAPKs (ERK2, JNK1, et/ou p38). Ces cascades de signalisation peuvent servir comme un mécanisme commun d'interaction avec d'autres voies de signalisation, en vue de contrôler les réponses des cellules à diverses stimulations. La modulation de l'activité de MAPK est dépendante du type cellulaire et des doses des composés phénoliques : par exemple, l'apigénine et l'EGCG inhibent ERK1/2, JNK et p38 MAPK dans le cancer de la prostate. Autres polyphénols, tel que le flavonoïde silibinine, inhibent la signalisation par ERK1/2 dans la tumeur de la peau (Fresco et *al.*, 2006).

### II.4.4 Inhibition des PKs

La protéine sérine-thréonine kinase C (PKC) comprend plusieurs isoformes, c'est un composant principal des cascades de la signalisation cellulaires, régulant la transduction du signal pour la promotion de la tumeur, la différenciation et le contrôle de la croissance qui a un rôle majeur dans la carcinogenèse. PKC et IKK peuvent activer le NF- $\kappa$ B, menant à l'amélioration d'expression de c-myc, iNOS et d'autres gènes prolifératifs. Les flavonoïdes tels (apigénine, quercétine et silibinine) et les analogues des acides phénoliques (ex., curcumine) ont un effet inhibiteur sur le signal de transduction, tel que PKC ou la tyrosine kinase (PTK). Le resvératrol est aussi impliqué dans la régulation d'apoptose, probablement en inhibant l'activité du PKC dans l'adénocarcinome gastrique humaine. L'acide caféique, plus spécifiquement, inhibe directement la kinase Fyn, une des membres des PKC (Fresco et *al.*, 2006; Lamoral-Theys et *al.*, 2010).

### II.4.5. Effet sur les récepteurs du facteur de croissance (GFR)

Les voies du récepteur du facteur de croissance favorisent la prolifération cellulaire et la progression de la tumeur qui peuvent être médiées par l'expression des récepteurs de croissance, l'abondance des facteurs de croissance et/ou l'augmentation de l'activité des PTKs associées.

L'EGCG peut bloquer la liaison du facteur de croissance épidermique (EGF) à son récepteur EGFR dans les cellules de carcinome épidermoïde, le resvératrol inhibe l'expression d'EGF dans la cellule du cancer de l'endomètre et l'activité de la tyrosine kinase dans le placenta. Luteoline, quercétine, extrait du jus de la pomme et les polyphénols du vin rouge ont inhibé EGFR et ont des effets antiprolifératifs (Fresco et *al.*, 2006; Ramos, 2008).

## II.5. Induction de l'arrêt du cycle cellulaire

La dérégulation du cycle cellulaire et la sur-expression des kinases promoteurs de la croissance (exp ; la cycline D1 les kinases dépendantes de la cycline (CDK)) sont associées à la carcinogenèse. Des études récentes ont montré que les polyphénols peuvent inhiber la différenciation cellulaire à différentes phases: G1, S, S/G2 et G2. Néanmoins, les effets sur l'arrestation du cycle cellulaire peuvent être directs ou indirects (Fresco et al., 2006).

L'EGCG inhibe CDKs directement, ou indirectement en induisant l'expression des gènes p21 et p27 et en inhibant l'expression de la cycline D1 et la phosphorylation de Rb. Il a été montré que le resveratrol peut arrêter les cellules HL-60 dans la phase de transition S/G2 et par la suite augmente le nombre des cellules dans la phase G1/S, dû à une sur expression des cyclines A et E sans modification d'expression du p21 (Fresco et al., 2006).

De plus il a été trouvé que CAPE (cafféic acid phenethyl ester) est aussi capable de causer l'arrestation cellulaire dans la leucémie humaine HL-60. Plus récemment, il est montré que le resveratrol peut induire l'apoptose, préférentiellement dans les cellules arrêtées dans la phase G0/G1. Cet effet est probablement dû à une baisse dans l'expression de Bcl-2. Par conséquent, l'arrestation du cycle cellulaire peut représenter un mécanisme de chimioprévention par induction subséquente d'apoptose (Fresco et al., 2006).

## II.6. L'activation d'apoptose par les polyphénols

L'apoptose est un processus complexe qui mène à la mort programmée de la cellule impliquant soit dans la mitochondrie (la voie intrinsèque) ou l'activation des récepteurs de la mort dans (la voie extrinsèque) (Figure 15). Les chemins intrinsèques et extrinsèques induisent l'activation des caspases qui sont classées comme caspases initiateuses (caspase-2, -8, -9 et -10) et caspases effectrices (caspase-3, -6 et -7). Les deux chemins convergent alors pour induire l'activation de la caspase-3, menant à l'apoptose. L'altération d'ADN et le stress oxydatif sont les signaux communs qui activent le chemin mitochondrial de l'apoptose, en menant à rupture de la membrane mitochondriale et la libération du cytochrome C (Miao-Lin, 2011).

De nombreuses études ont suggéré que la capacité anticancéreuse de quelque polyphénols diététique telle que la quercétine, la luteoline, la genistéine, l'apigénine et le resveratrol, est attribuée à l'induction d'apoptose dans plusieurs types de cellules cancéreuses. Dans le même contexte, l'effet inducteur d'apoptose d'EGCG dans nombreuses lignes cellulaires a été montré qu'il résulte de l'augmentation de l'expression des Fas et des caspases-3, -9 et -8, aussi bien que de l'inhibition des protéines suppresseurs d'apoptose, Bcl-2 (B-cell lymphoma), Bcl-xL (Bcl-extra large). Dans le même axe, il a été trouvé que l'acide ellagique induit l'apoptose dans les

cellules Caco-2 du cancer du côlon par le chemin intrinsèque (Fas-indépendant, caspase 8-indépendant) par la régulation négative de Bcl-xL et la libération de cytochrome C. De façon intéressante, l'acide ellagique et la quercétine synergiquement induisent l'apoptose dans divers lignés cellulaires (Miao-Lin, 2011).

De façon importante, beaucoup de polyphénols diététiques ont été montrés pour être cytotoxiques dans plusieurs cellules cancéreuses que dans les cellules normales. Certaines études ont trouvé même que les polyphénols tels que l'EGCG et l'agenisteine causent la mort cellulaire par apoptose dans le cancer mais pas dans les cellules normales (Miao-Lin, 2011).

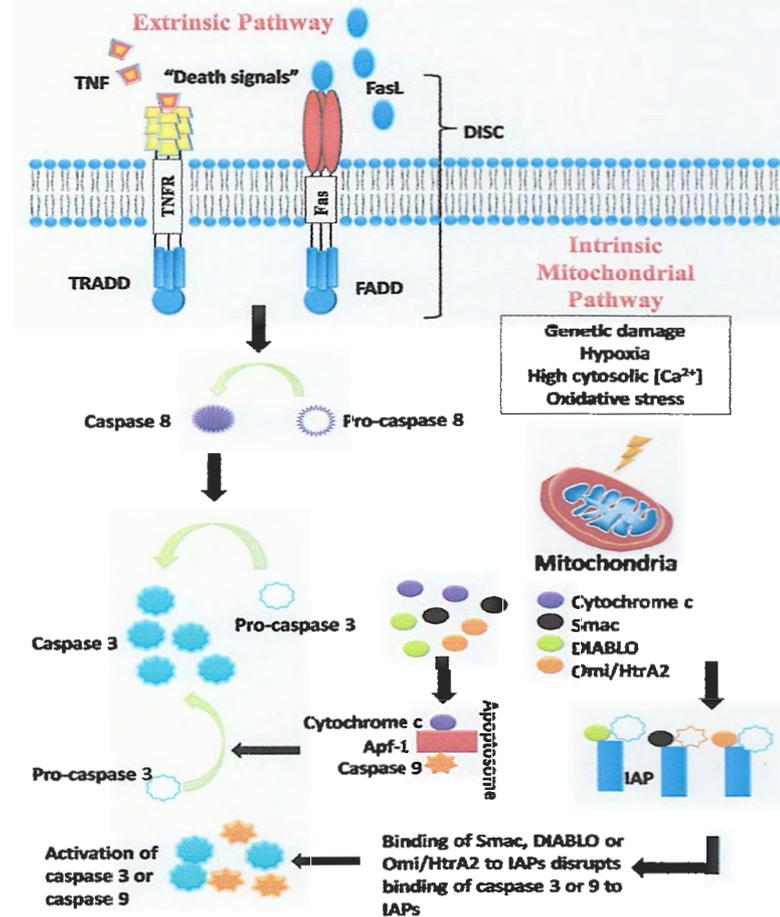


Figure 15 : Les voies intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose (SY Wong, 2011).

## II.7. Angiogenèse

L'angiogenèse est caractérisée par la formation de nouveaux vaisseaux à partir d'un réseau microvasculaire préexistant, ces nouveaux vaisseaux agissent comme des passerelles pour les cellules cancéreuses pour entrer dans la circulation sanguine et s'étendre aux organes distants (contribuant à la formation de métastase). Ce processus est médié par modulation de la prolifération et l'expression des gènes par les cellules endothéliales. L'inhibition d'angiogenèse est reconnue comme un approche thérapeutique prometteuse pour le contrôle d'augmentation de la tumeur, sa progression, son invasion et ses métastases. Mais leurs mécanismes moléculaires ne

sont pas encore claires. Il a été rapporté des effets antiangiogénique pour l'acide ellagique, l'EGCG, la genisteine et l'anthocyanine à travers la régulation négative de VEGF (vascularendothelialgrowth factor), récepteur-2 du VEGF (VEGFR -2), PDGF, le récepteur du PDGF (PDGFR) et la métalloproteases matricielle (MMPs), aussi bien l'inhibition de la phosphorylation d'EGFR, VEGFR et PDGFR. La quercetine est un polyphenol capable d'inhiber la prolifération, la migration et la formation des cellules endothéliales microvasculaires dermiques humaines. Ces effets ont été supposés être dus à une baisse dans l'expression et l'activité de la metalloproteinase-2 matricielle. Leresveratrol, inhibe le VEGF. Le delphinidine aussi inhibe la migration et la prolifération provoquée par VEGF à travers le blocage du cycle cellulaire en phase G0/G1 (expression augmentée de p21et p27 et niveaux réduits de cycline D1et cycline A) (Fresco et *al.*, 2006;Ramos, 2008 ).

**Chapitre III :**  
**Quelques plantes médicinales**  
**à activité antiproliférative**

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Dans cette chapitre en étude quelques plantes médicinales à activité antiproliférative à savoir : *Rosmarinus officinalis*, *Phyllanthus emblica*, *Camellia sinensis*, *Curcuma longa*, *Pistacia lentiscus*.

### III.1. *Rosmarinus officinalis*

III.1.1. **Systématique de l'espèce** : la systématique de cette plante est la suivant :

<b>Règne :</b>	Plantae
<b>Division :</b>	Magnoliophyta
<b>Classe :</b>	Magnoliopsida
<b>Ordre :</b>	Lamiales
<b>Famille :</b>	Lamiaceae
<b>Genre :</b>	<i>Rosmarinus</i>
<b>Espèce :</b>	<i>Rosmarinus officinalis</i> (Cheung <i>et al.</i> , 2007).

### III.1.2. Description botanique

Le romarin (Figure 16) est un arbrisseau de la famille des labiées, peut atteindre jusqu'à 1,5 mètre d'hauteur, il est facilement reconnaissable en toute saison à ses feuilles persistantes sans pétiole, coriaces beaucoup plus longues que larges, aux bords légèrement enroulés, vert sombre luisant sur le dessus, blanchâtres en dessous. La floraison commence dès le mois de février (ou janvier parfois) et se poursuit jusqu'au avril – mai. La couleur des fleurs varie du bleu pâle au violet (on trouve plus rarement la variété à fleurs blanches *Rosmarinus officinalis albiflorus*). Le calice velu à dents bordés de blanc, ils portent deux étamines ayant un petit dent vers leur base. Comme pour la plupart des Lamiacées, le fruit est un tetrakène (de couleur brune) (Ibañez *et al.*, 2000).



Figure 16 : *Rosmarinus officinalis* (Delaveau *et al.*, 1985).

### III.1.3.Principaux constituants

Les principaux constituants du romarin responsables des différentes propriétés sont les huiles essentielles, les terpénoïdes, et les alcaloïdes. L'huile essentielle du romarin contient 14,1% pinène, 11,4%camphane, 12,02%myrcène, 30,31%phéllandrène, et 7,87% eucalyptol. Il contient aussi des camphre, d'isoborneole, d'acide butilinique, d'ursolique, d'acide rosmarinique, d'acide carnosique, et de carnosol (Joseph et *al.*, 2012; Martinez et *al.*, 2012; Mahmoud et *al.*, 2005).

### III.1.4.Propriétés thérapeutiques et utilisation en médecine traditionnelle

Le romarin est utilisé en médecine en raison de ses différentes propriétés thérapeutiques : il est anti-spasmodiques, diurétiques, hépato-protecteur, et il soulage les troubles respiratoires (Lemonica et *al.*, 1996; Souza et *al.*, 2008). Il est aussi antibactérien, antimutagénique, antioxydant, et chimiopréventif (Ibañez et *al.*, 2000; Pérez et *al.*, 2007 ; Wang et *al.*, 2008). Il possède un effet d'anti-inflammatoires, et anti-métastatiques (Cheung et *al.*, 2007). Le romarin a un rôle comme inhibiteur de la genèse des tumeurs mammaires (Singletary et *al.*, 1991) et la prolifération des tumeurs cutanées (Huang et *al.*, 1994). D'autres études montrent que les composants du romarin inhibent les phases d'initiation et de promotion de cancérogénèse (Offord et *al.*, 1995). Le carnosol du romarin possède une activité antivirale contre le virus du SIDA (HIV) (Aruoma et *al.*, 1996) alors que l'acide carnosique a un effet inhibiteur très puissant contre la protéase de HIV-1 (Paris et *al.*, 1993).

### III.1.5.Etudes antérieures

Des études récentes ont montré que le romarin a des activités pharmacologiques dans la chimio-prévention et la thérapie du cancer. L'extrait méthanolique du romarin (RE) a une activité antiprolifératif importante contre les cellules cancéreuses d'ovaire humain. Les composants actifs de l'extrait du romarin qui peuvent améliorer l'activité antiprolifératif du cisplatine (CDDP) sont le carnosol, l'acide carnosique, et l'acide rosmarinique. L'étude du RE a montré qu'il a inhibé la prolifération de la lignée cellulaire du cancer ovarien en affectant le cycle cellulaire à plusieurs phases. Le RE induit l'apoptose en modifiant l'expression de plusieurs gènes régulateurs, et il détient un potentiel comme un complément de la chimiothérapie (Joseph et *al.*, 2012). L'extrait méthanolique du romarin exerce chez les rats une activité cytotoxique sur les cellules tumorales du pancréas (insulinome) en induisant l'apoptose. Cette cytotoxicité est probablement due à la présence de l'acide bétulinique ainsi qu'une concentration élevée de l'acide carnosique dans le profil phytochimique de l'extrait méthanolique du romarin (Vassiliki et *al.*, 2013).

### III.2. *Phyllanthus emblica*

III.2.1. **Systématique de l'espèce** : la systématique de cette plante est la suivants :

- Règne :** Plantae
- Sous-règne :** Tracheobionta
- Division :** Magnoliophyta
- Classe :** Magnoliopsida
- Sous-classe :** Rosidae
- Ordre :** Euphorbiales
- Famille :** Euphorbiaceae
- Genre :** *Phyllanthus*
- Espèce :** *Phyllanthus emblica* (Jari, 1999).

### III.2.2. Description botanique :

*Phyllanthusemblica* (Figure 17) est un arbre de petite taille ou modérée avec un tronc tordu et branches long, une écorce verdâtre-grise et des fleurs jaune-verdâtre, qui se rassemblent sous forme de la grappe axillaires. Les feuilles plumeuses sont linéairesallongées, avec une base arrondie et un apex obtus ou aigu. Les fruits immatures sont verts, charnus, globuleux et brillants, ils changent leur couleur au jaune claire ou rouge brique à la maturation. Il se développe dans les parties tropicales et subtropicales de la Chine, l'Inde, et l'Indonésie (Jari, 1999).

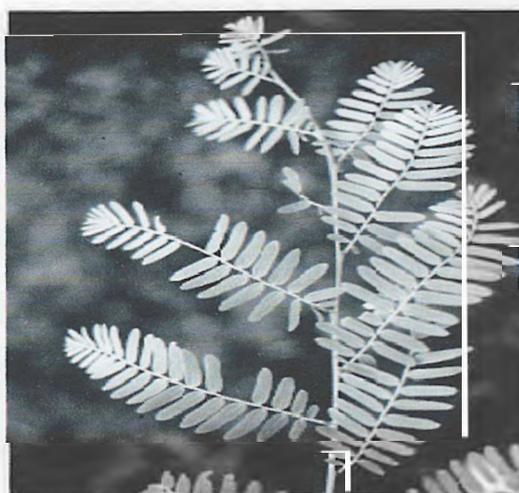


Figure 17 : Les feuilles du *Phyllanthus emblica* (Jari, 1999).

### III.23.Principaux constituants

Les principaux constituants de *P.emblica* sont les flavonoïdes (la quercétine), les catéchines, les proanthocyanidines (Xiaoli et al., 2008 ), les acides phénoliques tel que l'acide gallique, l'acide ellagique, l'acide mucique (1,4-lactone 3-o-gallate), l'acide chebulagique, et d'autres composants comme l'isocorilagine, la chebulanine, et la mallotusinine (Wei et al., 2011). *P.emblica* contient aussi des alcaloïdes, des tannins, des coumarines, des stérols, des terpènes, et des saponines (Malik et al., 2011 ).

### III.2.4. Propriétés thérapeutiques et utilisation en médecine traditionnelle

*Phyllanthusemblica* a des propriétés antibactériennes vis-à-vis d'*Escherichia coli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Salmonella typhi* (Saeed et al., 2007). Elle a une action sur l'ostéoporose par induction de l'apoptose des ostéoclastes (Penolazzi et al., 2008 ), inhibe la transcriptase inverse du virus HIV (El-makkawy et al., 1955), réduit la dysfonction rénale liée à l'âge induite par le stress oxydatif, et un effet anti-inflammatoire (Yokozawa et al., 2007). *P.emblica* est un cardioprotecteur (Bhattacharya et al., 2002) et hypocholestérolémiant. Elle joue un rôle dans la prévention de l'athérosclérose, la réduction de l'hypertriglycéridémie, et l'élévation des transaminases (Quereshi et al., 2009). Elle a aussi un effet antioxydant au niveau cérébral (striatum), et inhibiteur de la dyskinesie tardive induite par les neuroleptiques (Bhattacharya et al., 2000).

### III.2.5. Etudes antérieures

A cause de sa richesse en composants phénoliques, *Phyllanthus emblica* est la cible de plusieurs recherches scientifiques. Une étude antérieure de leur activité antiproliférative a été réalisée *in vitro*, par le traitement de la lignée cellulaire du cancer du sein MCF-7 avec des polyphénols isolés et purifiés à partir des feuilles du *P.emblica*, qui sont l'acide gallique, l'acide ellagique, l'acide mucique (1,4-lactone 3-o-gallate), l'isocorilagine, la chebulanine, l'acide chebulagique, et le mallotusinine. L'activité antiproliférative a été déterminée par le 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium bromide (MTT), le paclitaxel qui est un médicament anticancéreux a été utilisé comme un contrôle positif. Les résultats de cette étude ont montré que tous les composants phénoliques testés avaient des capacités apparentes de l'inhibition de la survie des cellules MCF-7, mais cette capacité est moins que celle de paclitaxel (Wei et al., 2011).

Les travaux qui ont étudiés les effets anticancéreux des composants phénoliques de *P. emblica* montrent que le geraniine et l'isocorilagine ont une très forte activité anticancéreuse au

MCF-7 (cancer du sein) avec  $IC_{50}$  de 13,2 et de 80,9  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement. L'isocorilagine présente une cytotoxicité élevée aux cellules de HELF (human embryonic lung fibroblast cell) avec  $IC_{50}$  de 51,4  $\mu\text{g/ml}$ . La Geraniine, la quercétine, et le kaempferol ont une faible cytotoxicité contre les cellules de HEMF. L'activité anti-tumorale de ces composés pourrait être réalisée par les propriétés immunomodulatrices qui pourraient être partiellement attribuées à leur activité antioxydante (Xiaoli et al., 2012).

### III.3. *Camellia sinensis*

III.3.1. **Systématique de l'espèce** : la systématique de cette plante est la suivante :

<b>Règne :</b>	Plantae
<b>Division :</b>	Magnoliophyta
<b>Classe :</b>	Magnoliopsida
<b>Ordre :</b>	Ericales
<b>Famille :</b>	Theaceae
<b>Genre :</b>	Camellia
<b>Espèce :</b>	<i>Camellia sinensis</i> (Parmentier et al., 2012).

### III.3.2. Description botanique

Le théier (Figure 18) est un arbre à feuilles persistantes, pouvant atteindre de 10 m à 15 m, jusqu'à 20 m pour certaines variétés. Sa hauteur est limitée par la taille en culture. Les feuilles sont alternes, persistantes, ont une forme allongée, elliptique longues de 4 à 15 cm, sur 2 à 7 cm de large. Elles sont brillantes, vert foncé, relativement coriaces, avec une texture assez épaisse. Le pétiole est court, de 4 à 10 mm. Les fleurs du théier sont blanches à jaune clair, et mesurent entre 2,5 et 4 cm de diamètre, et elles sont solitaires ou en petits groupes de 3 à 4, elles comptent cinq sépales persistants, et cinq pétales, parfois plus jusqu'à 7 ou 8, de couleur jaune clair ou blanc-crème, et de très nombreuses étamines jaunes souvent soudées entre elles. L'ovaire est trilobulaire. Les fruits sont des capsules à déhiscence loculicide de 1,5 à 3 cm de diamètre environ. Les graines peuvent être pressées pour donner une huile. Le théier pousse sur les sols acides entre 1 000 et 2 000 mètres d'altitude, sous climat chaud et humide (Parmentier et al., 2012).



**Figure 18** : Feuilles, fleurs, et fruit du *Camellia sinensis* (Alshuler, 1998).

### III.3.3. Principaux constituants

Les feuilles du théier sont riches de composants phénoliques dont la classe majoritaire est celle des catéchines tel que l'épicatechine gallate, l'acide gallique, et l'épigallocatechine gallate, et la classe des flavonoïdes représentée par la famille des flavonols comme la quercétine, la myricétine, et le kaempferol. Le théier est considéré comme une très importante source naturelle de la théophylline, la caféine, et la théobromine, qui sont des alcaloïdes et une quantité de la vitamine C (Parmar et al., 2012; Ziyin et al., 2009). Il contient aussi de la Béta-carotène, la lutéine, et les theaflavines (Trina et al., 2005; Xin-Chao et al., 2010).

### III.3.4. Propriétés thérapeutiques et utilisation en médecine traditionnelle

En outre de leur effet stimulant, le thé joue un rôle majoritaire dans la médecine traditionnelle grâce à ses grandes propriétés thérapeutiques, il exerce des plusieurs activités différentes : il est un anti-âge, anti-caries, antidiabétique, et il a une activité contre les maladies neurodégénératives tels que l'Alzheimer et le Parkinson. Il a aussi une utilisation esthétique dans le traitement des troubles de la peau, et la protection contre les maladies cardiovasculaires (Parmar et al., 2012). Le thé a une activité antioxydante, (Chul et al., 2012 ; Ziyin et al., 2009) hypoglycémisante (Abeywickrama et al., 2011), et anticancéreuse. Le thé traite aussi les maladies respiratoires, l'arthrite, et protège contre l'affection hépatique (Shringi, 2009).

### III.3.5. Etudes antérieures

Les études expérimentales sur les animaux du laboratoire tels que les rats et les souris ont démontré que les phénols du thé ont une activité anti-carcinogénique sur les tumeurs transplantables, les tumeurs carcinogène induites dans les organes digestifs, les glandes mammaires, les hépato-carcinomes, les cancers du poumon, les tumeurs de la peau, la leucémie, la promotion tumorale, et les métastases.

L'activité anti-carcinogénique des polyphénols du thé et due aux mécanismes extracellulaires et intracellulaires comprenant la modulation métabolique, le blocage ou la suppression, la modulation de la réplication d'ADN, l'inhibition de l'invasion de la métastase, et l'induction de nouveaux mécanismes comme la mort cellulaire programmé (l'apoptose) (Yukiaki et Yukihi, 1999).

Les phénols du théier ont un effet inhibiteur sur le phénomène de la résistance au multimédicament anticancéreux (MDR) exercée par la P-glycoprotéine (Aizhiet *al.*, 2001). La comparaison entre la cytotoxicité de l'epigallocatechine extraite à partir du thé vert et le theaflavine extraite du thé noir exercée sur la leucémie a montré que les deux composants ont inhibé la prolifération tumorale, avec une efficacité du theaflavine (Trina et *al.*, 2005).

### III.4. *Curcuma longa* L.

**III.4.1. Systématique de l'espèce :** la systématique de cette plante est la suivant :

<b>Règne :</b>	Plantae
<b>Division :</b>	Magnoliophyta
<b>Classe :</b>	Magnoliopsida
<b>Ordre :</b>	Zingibérale
<b>Famille :</b>	Zingibéraceae
<b>Genre :</b>	Curcuma
<b>Espèce :</b>	<i>Curcuma longa</i> L (Hombourger, 2010).

### III.4.2. Description botanique

Le curcuma ou *Curcuma longa* L. (Figure 19) est une plante herbacée vivace à rhizome de la famille des Zingibéracées. Originaire d'Asie, il est surtout cultivé en Inde et de façon moins intensive en Chine. Sa hauteur peut atteindre 1 mètre. Ses feuilles vertes sont oblongues, pointues et portées par un long pédoncule. Les fleurs, de couleur jaune, rose pâle et blanche, sont regroupées en épis qui naissent près du sol, au cœur de la plante (Kumar, 2008).



Figure 19: *Curcuma longa* L. : 1- feuilles, 2- fleurs, 3-rhizomes (Monfroy, 2011).

#### III.4.3. Principaux constituants

La poudre de curcuma issue du rhizome séché est constituée chimiquement de deux fractions, volatile et non volatile. La fraction volatile représente environ 6 à 7% de l'ensemble. Elle est composée d'huiles essentielles volatiles, dont les principaux composés chimiques sont essentiellement des monoterpènes et des sesquiterpènes dont les  $\alpha$ - et  $\beta$ -turmerones et ar-turmerone pour environ 60% de l'huile et le zingiberène pour 25%. La fraction non volatile est constituée de principes pigmentaires : les curcuminoïdes (environ 5 à 8%) riches en molécules phénoliques dont 50 à 60% sont représentés par le mélange de curcumine (70-76%), de monodéméthoxycurcumine (16%) et de bisdéméthoxycurcumine (8%) (Prucksunand et al., 2001; Vaquier, 2010).

#### III.4.4. Propriétés thérapeutiques et utilisation en médecine traditionnelle

Plusieurs données dans la littérature indiquant une grande variété d'activités pharmacologiques de *Curcuma longa* L., qui a des effets anti-inflammatoires, anti-VIH, antibactériens et antioxydants. Il est utilisé également dans le traitement de maladie d'alzheimer, la sclérose en plaques et l'arthrite rhumatoïde (Araujo et Leon, 2001).

Le rhizome, séché puis réduit en poudre, était utilisé pour le traitement des voies respiratoires (asthme, allergie, hyperactivité bronchique et problèmes pulmonaires), des troubles hépatiques et de vésicule biliaire (jaunisse), des douleurs abdominales, de l'anorexie et des rhumatismes. Il était absorbé par voie orale ou parfois posé en cataplasmes pour soulager la douleur des entorses, l'oedème de plaies récentes ou de piqûres d'insectes, et pour traiter les problèmes de peau (Vaquier, 2010).

### III.4.5. Etudes antérieures

Au cours de la dernière décennie, des enquêtes approfondies ont révélé que la curcumine a sensibilisée divers agents chimio-thérapeutiques dans le sein humain, le colon, le pancréas, l'estomac, le foie, le cerveau... et dans les troubles hématologiques malignes *in vivo* et *in vitro*. Plusieurs voies et des cibles spécifiques, y compris la résistance au multimédicament ont été identifiées pour faciliter la curcumine en tant que chimio-sensibilisant.

Pour montrer le mécanisme de base de la curcumine comme un chimio-sensibilisant dans le cancer du poumon, une étude des effets de la curcumine sur l'HIF-1alpha (facteur inducteur de l'hypoxie, qui participe dans le développement de la résistance au multi-médicament dans les cellules cancéreuses) dans des lignées cellulaires du cancer du poumon A549 cis-platine sensibles et des lignées cellulaires A549 cis-platine résistantes a été réalisée par la méthode du RT-PCR et Western blot. La combinaison de la curcumine avec le traitement par le cis-platine inhibe nettement la prolifération cellulaire du A549 cis-platine sensible et inverse la résistance au cis-platine, et déclenche l'apoptose par la promotion de la dégradation de l'HIF-1alpha et l'activation de la caspase 3 respectivement. L'expression du HIF-1alpha p-glycoprotéine dépendante semble également diminuer comme résultante à la réponse à la curcumine de la manière dose-dépendante. Ces résultats mettent en lumière l'effet de l'inversion de la résistance au multi-médicament de la curcumine dans le cancer du poumon en inhibant l'expression de HIF-1alpha et l'activation de la caspase 3 (Ming *et al.*, 2012).

La curcumine, un polyphénol naturel dérivé du rhizome de *Curcuma longa* L. est un agent anticancéreux puissant, qui limite la croissance cellulaire des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*. Une étude rapporte l'induction de sénescence des cellules cancéreuses du colon humain HCT116 lors du traitement par la curcumine a été réalisée, les résultats montrent que la curcumine induit la sénescence des cellules HCT116 accompagnant par une autophagie, qui a été confirmée par l'observation en microscope électronique des autophagosomes. Une nouvelle activité anti-tumorale de la curcumine conduisant à la sénescence des cellules cancéreuses a été démontré, et révélé la présence d'un lien fonctionnel entre la sénescence cellulaires et l'autophagie dans les cellules traitées par la curcumine (Grazyna *et al.*, 2012).

### III.5. *Pistacia lentiscus*

III.5.1. **Systématique de l'espèce** : la systématique de cette plante est la suivant :

<b>Règne :</b>	Plantae
<b>Division :</b>	Magnoliophyta
<b>Classe :</b>	Magnoliopsida
<b>Ordre :</b>	Sapindales
<b>Famille :</b>	Anacardiaceae
<b>Genre :</b>	<i>Pistacia</i>
<b>Espèce :</b>	<i>Pistacialentiscus L</i> (Belfadel, 2009; Lahsisseneet <i>al.</i> , 2009).

### III.5.2. Description botanique

*Pistacialentiscus L.* (Figure 20) est un arbrisseau thermophile de 1 à 3 mètres, à odeur résineuse forte et à écorce lisse et grise. Ces feuilles sont persistantes, composées, alternes pourvues d'un pétiole ailé, paripennées à 4-10 petites folioles elliptiques-obtuses, mucronulées, coriaces, luisantes en dessus, mates et pâles en dessous. Les fleurs en grappes spiciformes denses, naissant 1 ou 2 à l'aisselle d'une feuille et égalant au plus la longueur d'une foliole. Le fruit est petit, subglobuleux, apiculé, rouge puis noir à la maturité (Albaladejo *et al.*, 2008).

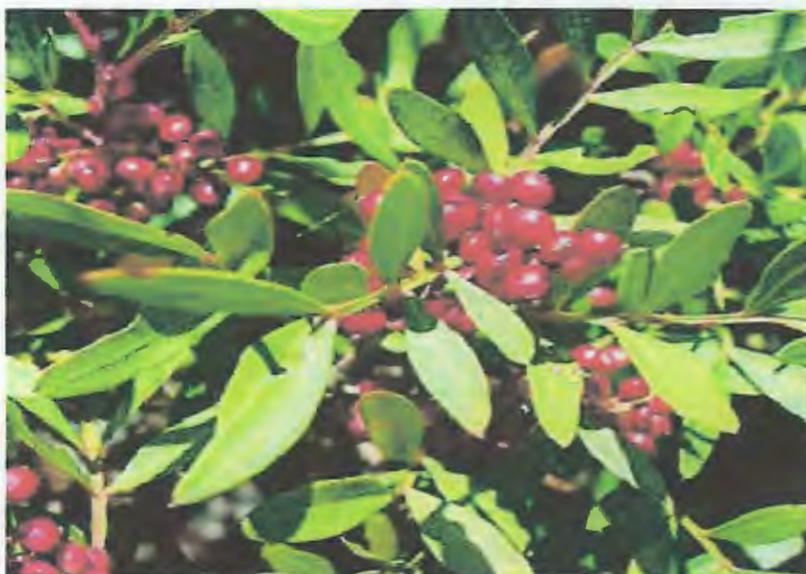


Figure 20 : *Pistacialentiscus L.* (Albaladejo *et al.*, 2008)

### III.5.3. Principaux constituants

La plante est connue pour contenir une huile essentielle, une huile grasse, des tanins condensés et hydrolysables, des glycosides flavonoïques, des anthocyanes, d'une résine, et des

triterpènes. De la résine extraite du tronc et des tiges de *Pistacialentiscus*, une huile essentielle a été isolée, riche en monoterpènes en quantité majoritaire, en monoterpénols et en sesquiterpènes en quantité moyenne, et en esters terpéniques en quantité mineure.

Beaucoup de composés phénoliques ont été isolés à partir des feuilles du *P. lentiscus* comme les tanines, les flavonoïdes glycosidiques, les anthocyanes, les proanthocyanidines, et des dérivés à noyau gallique et quinique (Iserin, 2001; Benhammou *et al.*, 2008 ; Orhan *et al.*, 2006).

#### III.5.4. Propriétés thérapeutiques et utilisation en médecine traditionnelle

Les études expérimentales effectuées sur cette plante ont mis en évidence différentes activités biologiques et pharmacologiques comme l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique, hypoglycémique et insecticide. La résine obtenue de *Pistacialentiscus* est connue par son effet analgésique, expectorant, stimulant, diurétique et spasmolytique. Par conséquent, cliniquement, le mastic est souvent cité comme un remède efficace contre certaines maladies telles que l'asthme, la diarrhée, les infections bactériennes, les ulcères et comme un agent du système respiratoire (Djenane *et al.*, 2011; Bachrouh *et al.*, 2010).

La décoction des racines séchées est efficace contre l'inflammation intestinale et d'estomac ainsi que dans le traitement de l'ulcère. La partie aérienne de *Pistacialentiscus L.* est largement utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement de l'hypertension artérielle grâce à ses propriétés diurétiques. Les feuilles et l'écorce sont employées, en décoction, ou en poudre, dans le traitement des maux de ventre, de l'intestin, de diarrhée et de diabète. Elles sont également utilisées dans le traitement d'autres maladies telles que l'eczéma, les infections buccales, les lithiases rénales, la jaunisse, les maux de tête, les ulcères, les maux d'estomac, l'asthme et les problèmes respiratoires (Ljubuncic *et al.*, 2005; Kivcak *et al.*, 2005 ; Janakat *et al.*, 2002).

#### III.5.5. Etudes antérieures

L'acide digallique (DGA) est un polyphénol purifié à partir des fruits du *Pistacialentiscus L.*, le DGA a été étudié pour ses activités antiproliférative et apoptotique sur les cellules lymphoblastoïdes cancéreuses humaines TK6. Le but de cette étude est de caractériser la voie d'activation de l'apoptose induite par le DGA. L'apoptose a été détectée par la fragmentation de l'ADN, le clivage des poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) impliquant dans la mort cellulaire programmée, et par l'évaluation des activités des caspases. L'évaluation de l'activité antiproliférative est basée sur la réduction du MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium) par la déshydrogénase mitochondriale des cellules viables donnant un produit formazan bleu qui peut être mesuré par le spectrophotomètre, après le traitement avec divers

concentration du composant testé (DGA). Les résultats ont montrés que l'inhibition de la prolifération des cellules lymphoblastoïdes TK6 été noté à une concentration de 8.5ug/ml du DGA, et il a été confirmé que l'induction de l'apoptose est due de la fragmentation d'ADN et le clivage de PARP. Ces résultats ont démontré que le DGA induit l'apoptose par l'activation de la voie extrinsèque du caspase-8. La caspase-3 a également été activé d'une manière dose-dépendante. L'acide digallique a révélé son potentiel en tant qu'agent de la prévention du cancer (Wissem et *al.*, 2012).

**Conclusion**

## **Conclusion**

Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses dues à la présence des métabolites secondaires notamment les polyphénols. Les polyphénols des plantes médicinales telles que *Rosmarinus officinalis*, *Phyllanthus emblica*, *Camellia sinensis* et *Curcuma longa* peuvent perturber l'initiation, le développement et la progression de cancer à travers la modulation de différents processus cellulaires. Il a été démontré que les polyphénols peuvent agir sur plusieurs éléments clés dans les voies de transduction du signal associées à la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse.

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

- Abeywickrama, K.R.W., Ratnasooriya, W.D. and Amarakoon, A.M.T. 2011. Oral hypoglycaemic, antihyperglycaemic and antidiabetic activities of Sri Lankan Broken Orange Pekoe Fannings (BOPF) grade black tea (*Camellia sinensis L*) in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 135, 278-286.
- Aizhi, Z., Xiangyun, W. and Zhenquan, G. 2001. Study of tea polyphenol as a reversal agent for carcinoma cell lines' multidrug resistance (study of TP as a MDR reversal agent). *Nuclear Medicine and Biology*. 28, 735-740.
- Albaladejo, G., Sebastiani, F., Aparicio, A., Buonamici, A., gonzalez., Martinez, S.G. and Vendramin, G.G. 2008. Development and characterization of eight polymorphic microsatellite loci from *Pistacia lentiscus L.* (anacardiaceae). *Molecular Ecology Resources*. 8, 904-906.
- Alshuler, L. and Gren, T. 1998. Healing tannin. *Am J Natur Med*. 5, 28-31.
- Araújo, C. and leon, L. 2001. Biological Activities of *curcuma longa L.* *Men Inst Oswaldo cruz, Rio de Janeiro*. 96, 723-728.
- Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, G. and Masella, R. 2007. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanità*. 43, 348-361
- Aruoma, O. I., Spencer, J. P., Rossi, R., Aeschbach, R., Khan, A., Mahmood, N., Munoz, A., Murcia, A., Butler, J. and Halliwell, B. 1996. An evaluation of the antioxidant and antiviral action of extracts of rosemary and provençal herb. *Food and Chemical Toxicology*. 34 (5), 449-456.
- Bachrouch O., Jemaa M., Chaieb I., Talou T., Marzouk B. and Abderraba M. (2010). Insecticidal activity of *Pistacia lentiscus* essential oil on *Tribolium castaneum* as alternative to chemical control in storage. *Tunisian Journal of Plant Protection*., 5: 63-70.
- Bahorun, T. 1997. Substances Naturelles Actives : La Flore Mauricienne, Une Source D'approvisionnement Potentielle. *Food and Agricultural Research Council, Réduit, Mauritius*. 83-94
- Belfadel, F. 2009. Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* Carateristiques physico-chimique et effets biologiques (Effet cicatrisant chez le rat). *Université Mentouri, Constantine*. 19-21.
- Benhammou, N., Bekkara, F. and Pnovska, T. K. 2008. Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *African jornal of pharmacy and pharmacology*. 22, 22-28.

- Besseau, S., Geoffroy, P., Rizenthaler, C., Meyer, D., Lepierre, C., Pollet, B et Legrand, M. 1994. Silencing of Hydroxycinnamoyl transferase affects phenylpropanoid biosynthesis. *Plant cell*. 16 (4), 1446-1465.
- Bhattachary, S. K., Bhattacharya, D. and Muruganandam, A. V. 2000. Effect of *Embllica officinalis* tannoids on a rat model of tardive dyskinesia. *Indian J Exp Biol*. 38 (9), 7-945.
- Bhattacharya, S. K., Bhattacharya, A., Sairam, K. and Ghosal, S. 2002. Effect of bioactive tannoid principles of *Embllica officinalis* on ischemia-reperfusion-induced oxidative stress in rat heart. *Phytomedicine*. 9 (2), 4-171.
- Bishop j, M. 1981. Enemies Within : The Genesis of Retrovirus Oncogenes. *Cell*. 23, 5-6.
- Cheung, S et Tai, J. 2007. Anti-proliferative and antioxidant propeties of rosmary *Rosmarinus officinalis*. *Oncology reports*. 17 (6), 1525-1531.
- Chiaho, S., BEN-ZION., Mitchell, P., Goldfard, A., Dannenberg. and Weinberg, R.A. 1979. Passage of chemically transformed cells via transfection of DNA and chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 76, 5714-5718.
- Chul, G.J., Keun, H.L., Chung, P., Tae, B.C. and Lee, B.C. 2012. Correlation of increased antioxidation with the phenolic compound and amino acids contents of *Camellia sinensis* leaf extracts following ultra high pressure extraction. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 18, 623-628.
- Crozier, A., Michael, N. and Hiroshi Ashihara, C. 2006. Plant Secondary Metabolites Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. *Blackwell Publishing Ltd*.
- Delaveau, P., Lorrain, M., Mortier, F., Rivolier, C., Rivolier, G. et René, A. 1985. Secrets et vertus des plantes médicinales. 2<sup>ème</sup> édition. Reader's Digest, Paris. 13-200.
- Djenane, D., Yanguela, J., Montanés, L., Djerbal, M. and Roncalés, P. 2011. Antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* and *Satureja Montana* essential oils against *Listeria monocytogenes* CECT 935 using laboratory media: Efficacy and synergestic potential in minced beef. *Food Control*. 22, 1046-1053.
- El-Mekrawy, S., Meselhy, M.R., Kusumoto, I.T., Kadota, S., Hattori, M. and Namba, T. 1995. Inhibitory effects of Egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase. *Chem Pharm Bull*. 43(4), 8- 641.
- Fresco, P., Borges, F., Diniz, C. and Marques, M. 2006. New Insights on the Anticancer Properties of Dietary Polyphenols. *Medicinal Research Reviews*. 26, 747-766
- Grazyna, M., Adamowicz, M., Olga, A, Jaskowiak, H., Andrzej, A., Szczepankiewicz., Grzegorz, M., Wilczynski., Iwona, A., Ciechomska. and Ewa, S. 2012. Curcumin induces permanent growth arrest of human colon cancer cells: Link between senescence and autophagy. *Mechanisms of Ageing and Development*. 133, 444-455.

- Hartwell, H., Culotti, J., Pringle, J.R. and Reid, B.J. 1974. Genetic control of the cell division cycle in yeast. *Science*. 183, 46-51.
- Hoffman, L., Besseau, S., Geoffroy, P., Rizenthaler, C., Meyer, D., Lepierre, C., Pollet, B. and Legrand, M. 1994. Silencing of Hydroxycinnamoyl transferase affects phenylpropanoid biosynthesis. *Plant cell*. 16 (4) . 1446-1465.
- Hombourger, C. 2010. Le curcuma de l'épice au médicament. *Université Henri Poincaré*. 5-8
- Huang, M. T., Ho, C. T., Wang, Z. Y., Ferraro, T., Lou, Y. R., Stanber, K., Ma, W., Hoffman, L., Besseau, S., Geoffroy, P., Rizenthaler, C., Meyer, D., Lepierre, C., Pollet, B. and Legrand, M. 1994. Silencing of Hydroxycinnamoyl transferase affects phenylpropanoid biosynthesis. *Plant cell*. 16 (4), 1446-1465.
- Ibañez, E., Cifuentes, A., Crego, A. L., Señoráns, F. J., Cavero, S. and Reglero, G. 2000. Combined use of supercritical fluid extraction, Micellar electrokinetic chromatography and reverse phase high performance liquid chromatography for the analysis of antioxidants from Rosmary (*Rosmarinus officinalis* L). *Journal of Agricultural and Food chemistry*. 48 (9), 4060-4065.
- Trina, K., Subhabrata, D., Madhumita, R., Siddiqi, M. and Bhattacharya, R.K. 2005. Induction of apoptosis in human leukemia cells by black tea and its polyphenol theaflavin. *Cancer Letters*., 230: 111–121.
- Iserin, P. 2001. Larousse encyclopédie des plantes médicinales 2<sup>ème</sup> édition, Mise à jour, Paris. 2-300.
- Janakat, S. and Al-merie, H. 2002. Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of Ethnopharmacology*. 83, 135-138.
- Jari, O.S. 1999. A chemical and ethnopharmacological study on *Phyllanthus emblica* (Euphorbiaceae). *These doctorat, University of Helsinki*. 15-16.
- Joseph, T., Cheung, S., Matthew, W. and Hasman, D. 2012. Antiproliferation effect of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on human ovarian cancer cells in vitro. *Phytomedicine*. 19, 436-443.
- Kebieche, M. 2009. Activité Biochimique Des Extraits Flavonoïdiques De La Plante *Ranunculus Repens* L : Effet Sur Le Diabète Expérimental Et L'hépatotoxicité Induite Par l'Epirubicine. *Thèse de Doctorat. Université Mentouri Constantin*. 21.
- Kim, H. J., Yokozawa, T., Kim, H. Y., Tohda, C., Rao, T. P. and Juneja, L. R. 2005. Influence of amla (*Emblca officinalis Gaertn.*) on hypercholesterolemia and lipid peroxidation in cholesterol-fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 51(6), 8-413.

- Kivcak, B. and Akay, S. 2005. Quantitative determination of a-tocopherol in *Pistacia lentiscus* var. chia, and *Pistacia terebinthus* by TLC-densitometry and colorimetry. *Fitoterapia*. 2, 1527- 1530.
- Kone, D. 2009. Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes extraction, identification d'alcaloïdes caractérisation, quantification de polyphénols : etude de leur activité antioxydante. *Thèse doctorat de l'université de bamako* . 50.
- Kumar, M.S. 2008. Chemocal composition and anti-proliferative Activity. of several medicinal Plants. *Directed by Dr.Nadja B. Cech*. 59-61
- Lahsissene, H., Kahouadji, A., Tijane, M. et Hseini, S. 2009. Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaer (Maroc occidental). *Revue de botanique* . 186, 0457-4184.
- Lamoral-Theys, D., Pottier, L., Dufrasne, F., Nève, J., Dubois, J., Kornienko, A., Kiss, R. and Ingrassia, L. 2010. Natural Polyphenols that Display Anticancer Activity through Inhibition of Kinase Activity. *Current Medicinal Chemistry*. 17, 0929-8673.
- Lemonica, I. P., Damasceno, D. C. and Di-Stasi, L. C. 1996. Study of the embryotoxic effects of an extract of Rosmary (*Rosmarinus officinalis* ). *Brazilian journal of medical and biological research*. 29 (2), 223-227.
- Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H. and Bomzon, A. 2005. The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*.100, 198-204.
- Mahmoud, A., Al-shihry, S., Byeng, W. and Son, B. 2005. Diterpenoid quinones from Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *Phytochemistry*. 66, 1685-1690.
- Malcolm, R. A. 2001. Cancer. *Encyclopedia of life sciences*. 3-5.
- Malik, H. M., Siddiqi, H. S. and Anwarul, H. G. 2011. The antidiarrheal and spasmolytic activities of *Phyllanthus emblica* are mediated through dual blockade of muscarinic receptors and Ca<sup>2+</sup> channels. *Journal of Ethnopharmacology*. 133, 856-865.
- Martinez, A. L., Trujano, G. M. E., Chavez, M. and Pellicer, F. 2012. Antinociceptive effectiveness of triterpenes from Rosemary in visceral nociception. *Journal of Ethnopharmacology*.
- Miao-Lin, H. 2011. Dietary Polyphenols as Antioxidants and Anticancer Agents: More Questions than Answers .*Chang Gung Med J* .34 (5), 449-460.
- Miller, AB., Nazeer, S., Fonn, S., brandup-lukanow ,A., Rehman, R. and Cronie, H. 2000. Report on concensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer*. 1225-12293.
- Ming-Xiang, Y., Yi-Lin, Z., Yan, L., Qing Miao., Zhi-Kui, L., Xin-Ling, R., Li-Qiang, S., Hong, Y. and Jian Z. 2012. Curcumin reverses cis-platin resistance and promotes human lung

- adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1<sub>α</sub> and caspase-3 mechanisms. *Phytomedicine*. 19, 779-787.
- Monfroy, A. 2011. l'aromathérapie en rhumatologie : une alternative aux anti-inflammatoire non stéroïde. *Université de Lille*. 61-128
- Nkhili, E. 2009 . Polyphénols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. *Thèse de doctorat l'université d'Avignon*. 17-21.
- Nurse, P. and Thuriaux, P. 1980. Regulatory genes controlling mitosis in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Genetics*. 96, 627-637.
- Offord, E. A., Macé, K., Ruffieux, C., Malnoë, A. and Pfeifer, A. M. 1995. Rosmary components inhibit benzo [a] pyrene-induced genotoxicity in human bronchial cells. *Carcinogenesis*. 16 (9), 2057-2062.
- Olavi, J. S. 1999. A chemical and ethnopharmacological study on *Phyllanthus emblica* (Euphorbiaceae). *These doctorat, University of Helsinki*. 15-16.
- Orhan, I., Kupeli, E., Aslan, M., Kartal, M. and Yesilada, E. 2006. Bioassay-guided evaluation of antiinflammatory and antinociceptive activities of Pistachio, *pistacia vera L*. *Journal of Ethnopharmacology*. 105, 235-240.
- Paris, A., Strukelj, B., Renko, M., Turk, V., Pukl, M., Umek, A. and Korant, B. D. 1993. Inhibition effects of carnosic acid on HIV-I protease in cell free assays. *Journal of natural products*. 56 (8), 1426-1430.
- Parmar, N., Rawat, M. and Kumar, J. V. 2012. *Camellia sinensis* (Green Tea): A Review. *Global Journal of Pharmacology*. 6 (2), 52-59.
- Penolazzi, L., Lampronti, I., Borgatti, M., Khan, MT., Zennaro, M., Piva, R. and Gambari, R. 2008. Induction of apoptosis of human primary osteoclasts treated with extracts from the medicinal plant *Embllica officinalis*. *BMC Compl Altern Med* . 8, 59.
- Pereira, D., Patrícia, V., Pereira, J. and Andrade, P. 2009. Phenolics: From Chemistry to Biology. *Molecules*. 14, 2202-2211.
- Pérez, M.B., Calderón, N.L. and Croci, C. A. 2007. Radiation-induced enhancement of antioxidant activity in extracts of Rosmary (*Rosmarinus officinalis L*). *Food chemistry*. 104, 585-592.
- Pruchsunand, C., Indrasukhsri, B., Leethocawalit, M. and Hungspreugs, K. 2001. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*curcuma longa linn*) on healing of peptic ulcer. 32, 208-215.

- Qureshi, S. A., Asad, W. and Sultana, V. 2009. "The Effect of *Phyllanthus emblica* Linn on Type - II Diabetes, Triglycerides and Liver - Specific Enzyme". *Pakistan Journal of Nutrition*. 8 (2), 125–128.
- Remesy, C., Manach, C., Demigne, C., Texier, O et Regeat, F.1996. Nutritional interest of flavonoids. *Med Nutr*. 32, 17-27.  
*Res*. 36, 149-163.
- Saeed, S. and Tariq, P. 2007. Antibacterial activities of *Emblca officinalis* and *Coriandrum sativum* against Gram negative urinary pathogens. *Pak J Pharm Sci*. 20 (1), 5-32.
- Sharangi, A.B. 2009. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L) A review. *Food Research International*. 42, 529-535.
- Singletary, K.W. and Nelshoppen, J. M. 1999. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) induced mammary tumorigenesis and of *in vivo* formation of mammary DMBA-DNA adducts by rosemary extract. *Cancer lettres*. 60 (2), 169-175.
- Souza, C.R.F., Schiavetto, I. A., Thomazini, F.C.F. and Olivieira, W.P. 2008. Processing of *Rosmarinus officinalis* linne extract on spray and spotted bed dryers. *Brazilian journal of chemical engineering*. 25 (1), 59-69.
- SY Wong, R. 2011. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 30-87.
- Tomas-Barberan, F. and Clifford, M. 2000. Dietary Hydroxybenzoic Acid Derivatives : Nature, Occurrence And Dietary Burden. *J Sci Food Agric*. 80, 1024-1032.
- Trina, K., Subhabrata, D., Madhumita, R., Siddiqi, M. and Bhattacharya, R.K. 2005. Induction of apoptosis in human leukemia cells by black tea and its polyphenol theaflavin. *Cancer Letters*. 230, 111-121.
- Tsao, R. 2010. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*. 2, 1231-1246.
- Tzakos, G. 2013. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chemistry*.136, 120-129.
- Urquiaga, I. and Leighton, F. 2000. Plant Polyphenol Antioxidants And Oxidative Stress. *Biological Research*. 33, 55-64.
- Vaquier, A.R.L. 2010. Intérêt d'un nouveau nutriment a visee anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval. Aspect bibliographiques et étude clinique. *Thèse de doctorat. Ecole nationale vétérinaire d'alfot*. 53-57.
- Vassilakos, P. 1992. Les lésions pavimenteuses intra epitheliales du col uterin et de la vulve. Necessite d'un langage commun. In : Wechsler J, Zafrani ES. XVI Congrès des anatomopathologistes de langue Française. *Ann Pathol*. 48-55.

- Vassiliki, G.K., Goran, T., Nikolic, I., Alexandra, A.N., Sayyad, N., Stanislava, S., Stojanovic, I., Ioannis, P.G. and Andreas, G.T. 2013. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chemistry*. 136, 120-129.
- Vauzour, D., Rodriguez Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M., Spencer, P. and Jeremy, E. 2010. Polyphenols and Human Health : Prevention of Disease and Mechanisms of Action. *Nutrients*. 2, 1106-1131.
- Wang, W., Wu, N., Zu, Y. G. and Fu, Y. J. 2008. Antioxidant activity of *Rosmarinus officinalis* L oil compared to its main compounds. *Food chemistry*. 108 (3), 1019-1022.
- Wei, L., Mouming, Z., Yang, B., Jiaoyan, R., Guanglin, S. and Guohua, R. 2011. Antioxidant and antiproliferative capacities of phenolics purified from *Phyllanthus emblica* L. fruit. *Food Chemistry*. 126, 277-282.
- Weinberg, R.A. 1982. Oncogenes of spontaneous and Chemically Induced Tumors in Advances. *Cancer*
- Wissem, B., Boubaker, J., Skandrani, I., Ghedira, K. and Ghedira, L. C. 2012. Investigation of the apoptotic way induced by digallic acid in human lymphoblastoid TK6 cells. *Cancer Cell International*. 12, 26.
- Xiaoli, L., Mouming, Z., Kegang, W., Xianghua, C., Hongpeng, Y., Zhihua, T. and Wang, J. 2012. Immunomodulatory and anticancer activities of phenolics from emblica fruit (*Phyllanthus emblica* L.). *Food Chemistry*. 131, 685-690.
- Xiaoli, L., Mouming, Z., Wang, J., Yang, B. and Yueming, J. 2008. Antioxidant activity of methanolic extract of emblica fruit (*Phyllanthus emblica* L.) from six regions in China. *Journal of Food Composition and Analysis*. 21, 219-228.
- Xin-Chao, W., Liang, C., Chun-Lei, M., Ming-Zhe, Y. and Ya-Jun, Y. 2010. Genotypic variation of beta-carotene and lutein contents in tea germplasms, *Camellia sinensis* (L) . Kuntze. *Journal of Food Composition and Analysis*. 23, 9-14.
- Yokozawa, T., Kim, H.Y., Kim, H.J., Tanaka, T., Sugino, H., Okubo, T., Chu, D.C. and Juneja, L. R. 2007. Amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) attenuates age-related renal dysfunction by oxidative stress. *J Agric Food Chem*. 55 (19), 52-744.
- Yukiaki, K. and Yukihiko, H. 1999. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutation Research*. 436, 69-97.
- Zeghad, N. 2009. Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. *Mémoire magister Université Mentouri Constantine*. 13-30.

Ziyin, Y., Youying, T., Baldermann, S., Fang, D., Yi Xu. and Naoharu Watanabe. 2009. Isolation and identification of compounds from the ethanolic extract of flowers of the tea (*Camellia sinensis*) plant and their contribution to the antioxidant capacity. *LWT – Food Science and Technology*. 42, 1439-1443.

Benayache Faris

Kissoum Mohamed

Benchaita Daoud

Date de soutenance : 05 Jun 2013

## Effet des polyphénols de quelques plantes médicinales sur la prolifération cellulaire

### Résumé

Les plantes médicinales comme *Rosmarinus officinalis*, *Phyllanthus emblica*, *Camellia sinensis*, *Curcuma longa L* et *Pistacia lentiscus* sont utilisées de puis l'antiquité en médecine traditionnelle reconnues par leurs vertus thérapeutiques. Dans ce contexte, le présent travail porte sur une étude phytochimique des polyphénols majoritaires contenus dans ces plantes, et leur mécanisme d'activité antiprolifératif. Les polyphénols ont été rapportés pour perturber l'initiation, la promotion et la progression de cancer par l'arrestation de cycle cellulaire en augmentant des niveaux les CKIs et l'inhibition des cyclines, l'induction d'apoptose à travers la libération du cytochrome C ou l'activation des caspases et en régulant des membres de la familles de Bcl-2, l'inhibition des signaux de la survie et de la prolifération (AKT, MAPK, NF-kB, AP-1...) et aussi la suppression des protéines clés impliqués dans l'angiogenèse.

**Mots clés :** polyphénols, plantes médicinales, cancer, activité antiprolifératif.

### Abstract

Medicinal plants as *Rosmarinus officinalis*, *Phyllanthu semblica*, *Camellia sinensis*, *Curcuma longa L* and *Pistacia lentiscus* were used since the antique in traditional medicine recognized by their therapeutic virtues. In this context, the present work is about a survey phytochimique of the majority polyphenols contained in these plants, and mechanism of antiproliferative activity. polyphenols has been returned to disrupt to cancer initiation, promotion and progression by the cellular cycle arrest while increasing the CKIs levels and the cyclines inhibition, the apoptosis induction through the C cytochrome libiration or with caspases activation and in regulation of the Bcl-2members families, the inhibition of the assurvival and the proliferation signals (AKT, MAPK, NF-kB, AP-1...) as well as the deletion of the key proteins implied in the angiogenes.

**Key word:** polyphenols, medicinal plants, cancer, antiproliferative activity.

### ملخص

النباتات الطبية مثل *Rosmarinus officinalis*, *Phyllanthu semblica*, *Camellia sinensis*, *Curcuma longa L* و *Pistacia lentiscus* أستعملت منذ القدم في الطب التقليدي حيث عرفت بخصائصها العلاجية. في هذا السياق يستند هذا العمل على دراسة كمياء متعددات الفينول الموجودة في هذه النباتات و كذا آلية عملها المضادة للانقسام الخلوي. تتداخل متعددات الفينول مع بدء ، نمو، تطور السرطان من خلال توقيف دورة الخلية عن طريق زيادة مستويات CKIs و تثبيط Cycline و الحث على الموت المبرمج للخلايا من خلال تحرير السيروتوكروم C أو بتنشيط caspase و تنظيم عدد من بروتينات عائلة Bcl-2، و تثبيط اشارات البقاء والانتشار (AKT, MAPK, NF-kB, AP-1...) و أيضا البروتينات التي تدخل في توسيع الأوعية الدموية.

**الكلمات المفتاحية :** متعددات الفينول، النباتات الطبية، السرطان، النشاط ضد الانقسام الخلوي.