



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



UNIVERSITE IBN KHALDOUN TIARET

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

THÈSE

Présentée par

BOUHAOUS Latifa

En vue de l'obtention du Diplôme de

Doctorat en Sciences

Spécialité : Biologie Végétale

Thème

**Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques plantes
Utilisées contre le cancer dans la phytothérapie traditionnelle en Algérie**

Soutenue le : 29/10/2022

devant le jurat composé de :

Mr. AIT HAMMOU Mohammed	Pr.	Président de Jury	Université de Tiaret
Mr. REBBAS Khellaf	Pr.	Examineur	Université de M'sila
Mr. HARIR Mohamed	M.C.A	Examineur	USTO Oran
Mme. CHAFAA Meriem	M.C.A	Examineur	Université de Tiaret
Mr MIARA Mohamed Djamel	M.C .A	Directeur de thèse	Université de Tiaret
Mr BENDIF Hamdi	M.C.A	Co-directeur de thèse	Université M'sila

Année universitaire : 2022 /2023

Dédicaces

A la mémoire de mon très cher père que Dieu le tout puissant l'accueil dans son vaste paradis.

Je suis redevable à ma très chère maman, qui m'a soutenu, encouragé et qui n'a épargné aucun effort pour avancer, grâce à ses sacrifices j'ai pu devenir ce que je suis. Je lui dédie fièrement ce travail.

A ma très chère sœur Nour El Houda, qui est passionnée par la Biodiversité végétale et qui m'a toujours épaulé.

A mes chers frères et sœurs.

Remerciements

و ما توفيقى إلا بالله ، الشكر و الحمد لله
على عونه وفضله في انجاز هذا العمل

L'achèvement de ce travail mené sur ces années. Il est l'occasion de se remémorer les différentes embûches qu'il a fallu surmonter mais surtout les personnes qui m'ont soutenu pendant l'élaboration de ma thèse.

*Je tiens à remercier en premier lieu le directeur de thèse, Monsieur **MIARA Mohamed Djamel**, Docteur à l'Université Ibn Khaldoun, D'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour ses qualités pédagogiques et scientifiques, ses observations qui m'ont permis d'améliorer la qualité de cette thèse ainsi que pour son attention et ses conseils constructifs. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et remerciement pour tous ses efforts. Ce fut un plaisir de travailler avec lui.*

*J'adresse de chaleureux remerciements à Monsieur **BENDIF Hamdi**, Docteur à l'Université de M'Sila, d'avoir codirigé cette thèse, pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses connaissances illimitées dans la phytochimie et pour ses conseils avisés. Votre modestie n'a rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.*

*Un grand merci à Monsieur **AIT HAMMOU Mohamed**, Professeur à l'Université Ibn Khaldoun, l'un des meilleurs lichenologue en Algérie pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.*

*Ma gratitude va également à l'égard du Monsieur **REBBAS Khellaf**, Professeur à l'Université de M'Sila d'avoir accepté D'examiner cette étude. Je tiens à lui exprimer mes remerciements pour l'honneur qu'il me fait en participant à ce jury.*

*Je tiens vivement à remercier Docteur **CHAFAA Meriem**, maître de conférences à l'Université Ibn Khaldoun d'avoir accepté aimablement de faire partie du jury de cette thèse, pour sa sympathie et son encouragement.*

*Je suis également très reconnaissante à Monsieur **HARIR Mohamed**, Docteur à l'Université D'oran (Usto), pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail, en acceptant de l'examiner.*

*Je tiens également à remercier Dr **KADI Samir** et Dr **ALI NEHARI Abdelkader**, maîtres de conférences à l'Université Ibn Khaldoun, qui n'ont pas hésité à me porter aide.*

*Ma vive gratitude va également à **Nacéra, Asma et Fatima**, j'ai été particulièrement marqué par leur gentillesse et leur modestie.*

A toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail. Qu'ils trouvent ici mes sincères considérations.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

الملخص

ABSTRACT

RÉSUMÉ

ANNEXES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE I: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
CHAPITRE I : LA PHYTOTHERAPIE ET LE CANCER.....	6
1. La Phytothérapie.....	7
1.1. Définition	7
1.2. Intérêt de la phytothérapie.....	8
1.3. Les différentes formes galéniques de phytothérapie.....	9
2. La médecine traditionnelle	10
2.1. La Médecine traditionnelle en Algérie	11
2.3. Les plantes médicinales	11
2.3.1. Généralités sur les plantes médicinales.....	11
2.3.2. Principes actifs des plantes médicinales	15
2.3.2.1. Les composés phénoliques	17
2.3.2.2. Les flavonoïdes.....	19

• Propriétés anticancéreuses des flavonoïdes	20
2.3.2.3 Les alcaloïdes	24
2.3.2.4. Les terpénoïdes.....	24
3. Rôle des Polyphénols dans la prévention du cancer.....	25
4.Activités biologiques et phytochimiques des plantes médicinales anticancéreuse	25
5.Le cancer	29
5.1. Définition	29
5.1.1. Incidence du cancer en Algérie	31
5.1.2. Le développement de cancer	33
5.1.3. La Cancérogenèse	33
5.1.4. Les facteurs de risque de cancer	39
5.2. Implication des espèces oxygénées dans le développement du cancer	40
5.3. La mort cellulaire programmée	42
6. Les types de cancer	43
6.1. Le cancer du poumon.....	43
6.2. Le cancer gastrique (GC)	45
6.3. Le cancer de l'estomac.....	46
6.4. Le cancer colorectal	46
6.5. Le cancer du foie	48
6.6. Le Cancer du pancréas	48
6.7. Le cancer du sein	49
6.8. Le cancer de la prostate.....	50
6.9. Le Cancer du col de l'utérin.....	51
7. Impact des plantes médicinales dans la prévention et /ou le traitement du cancer.....	51
7.1. Sources végétales en tant que médicaments anticancéreux.....	54
7.2. Métabolites dérivés de plantes dans le traitement du cancer.....	57
7.3. Traitements des cancers.....	58
7.4. Méthodes de traitement.....	58
7.5. Traitement par thérapie moderne	59
• La chirurgie	59
• La chimiothérapie	59
• La radiothérapie	60
• L'immunothérapie	60

• L'hormonothérapie	60
• La thérapie photodynamique	61
7.6. Traitements alternatifs	61
• L'enzymothérapie	61
• La thérapie génique	62
• La thérapie bactérienne	62
7.7. Traitements complémentaires	63
7.8. Traitement du cancer par médecine traditionnelle	64

PARTIE II: EXPERIMENTATIONS

CHAPITRE I: ETUDE ETHNOBOTANIQUE

1. Etude ethnobotanique	67
1.1. Introduction	67
1.2. Zone d'étude	70
1.3. Matériel et Méthode	71
1.3.1. Echantillonnage	71
1.3.2. Les enquêtes	71
1.3.3. Identification des plantes	72
1.3.4. Analyse des données	72

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Résultats et discussion	75
1.1. Profil socioéconomique des informateurs	75
1.1.1. Répartition selon le sexe	75
1.1.2. Répartition selon l'Age	75
1.1.3. Répartition selon le niveau d'éducation	76
1.1.4. Répartition selon la situation sociale et la localité	77
1.2. Les plantes utilisées contre le cancer	79
1.2.1. Analyse floristique	79
1.2.2. Parties utilisées des plantes	80
1.2.3. Mode de préparation	81
1.2.4. Les plantes les plus citées	82
1.2.5. Types de cancer traités par les plantes	86

CONCLUSION

CHAPITRE II: ETUDE PHYTOCHIMIQUE

I.Introduction.....	91
II.MATÉRIELS ET MÉTHODES	92
1.Présentation des plantes étudiées	
1.2. Les plantes étudiées.....	93
1.2.1. <i>Aristolochia longa</i> L.....	94
1.2.2. Description botanique.....	94
1.2.3. Habitat et répartition géographique.....	95
1.2.4. La composition chimique du genre <i>Aristolochia</i>	96
1.2.5. Les activités biologiques d' <i>A. longa</i>	97
• Activité anticancéreuse	97
1.2.6.Utilisation traditionnelle des Aristolochiace	97
1.3. <i>Aquilaria malaccensis</i>	98
1.3.1.Description botanique.....	99
1.3.2.Classification	100
1.3.3.Localisation géographique.....	100
1.3.4.Composition chimique.....	101
1.3.5.Utilisations pharmacologiques.....	102
1.4. <i>Ephedra alata</i> L.....	103
1.4.1.Description botanique.....	103
1.4.2.Classification.....	103
1.4.3 Localisation géographique.....	105
1.4.4.Activités biologiques du genre <i>Ephedra</i>	106
• Activité antioxydante	106
• Activité antimicrobienne	106
• Activité antifongique.....	106
• Activité anticancéreuse	106
1.4.5.Utilisation traditionnelle	107
II.Préparation des extraits.....	109
• Calcul du rendement d'extraction.....	109
II.1. Analyse qualitative	110
II.1.1.Screening phytochimique.....	110

I.1.1.1. Tanins	110
I.1.1.2. Tanins catéchiques	110
I.1.1.3. Tanins gallique.....	110
I.1.1.4. Flavonoïdes	110
I.1.1.5. Saponines (Test de mousse).....	111
I.1.1.6. Composés réducteurs	111
• Réaction de Fehling	111
I.1.1.7. Anthraquinone libre	111
I.1.1.8. Quinones	111
I.2. Analyse quantitative	112
I.2.1. Dosage des polyphénols totaux (Total phenolic compounds, TPC).....	112
I.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux (Total Flavonois Content, TFC)	112
I.3. Activité antioxydante.....	113
I.3.1. Activité de piégeage des radicaux libres (test DPPH).....	113
I.3.2. Capacité antioxydante réductrice cuivrique (test CUPRAC).....	114
• Préparation des solutions	114
I.3.3. Test de décoloration radicalaire des cations ABTS.....	114
I.3.4. Activité de réduction par formation du complexe Fe ⁺² -Phénanthroline.....	115
• Préparation d'une solution de phénanthroline à 0,5%	115
• Préparation d'une solution de chlorure de fer (FeCl ₃) à 0.2%	115
I.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne	115
• Milieu de culture	116
• Conservation des souches	116
I.4.1. Evaluation qualitative de l'activité antimicrobienne	116
I.4.1.1. Méthode de diffusion sur disque d'agar.....	116
• Stérilisation du matériel.....	116
• Préparation des dilutions d'extraits des plantes étudiées.....	117
• Repiquage des souches bactériennes	117
• Préparation de l'inoculum.....	117
• Ensemencement et dépôt des disques.....	117
• Lecture des antibiogrammes	118
I.4.1.2. Evaluation de l'activité antifongique	118

Lecture des antibiogrammes	118
I.4.1.3. Méthode de diffusion sur gélose (méthode de puits)	120
II. Analyses chromatographique des extraits par HPLC.....	121
II.1. Identification des polyphénols et des flavonoïdes.....	121
Mode opératoire	122
RESULTATS & DISCUSSION	
2. Etude phytochimique.....	125
2.1. Rendement d'extraction	125
2.2.1. Caractérisation en tubes.....	127
2.3. Teneur en polyphénols et flavonoïdes totaux.....	130
• Teneurs en polyphenols totaux.....	131
• Teneur en flavonoïdes totaux.....	134
3. Activité antioxydante	137
3.1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH, ABTS	138
3.1.1. Piégeage du radical libre DPPH.....	138
3.1.2. Piégeage du radical-cation ABTS	140
3.3. Potentiel de réduction des extraits.....	142
3.3.1. Activité de réduction du complexe Fe ⁺² -Phenanthroline	142
3.3.2. Activité de réduction du complexe cuivre-Neocuproïne (CUPRAC).....	144
4. Activité antimicrobienne	146
5. Analyse chromatographique des extraits par HPLC.....	152
5.1. Composition chimique des extraits ethanoliqes.....	152
• Profils HPLC-MS de l'extrait d' <i>Aquilaria malaccensis</i>	152
• Profils HPLC-MS de l'extrait d' <i>Ephedra alata</i>	156
• Profils HPLC-MS de l'extrait d' <i>Aristolochia longa</i>	159
CONCLUSION	162
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA	:	Acide aristolochique
ABTS^{•+}	:	Acide 2, 2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
BHA	:	Buthylhydroxyanisol
BHT	:	Butylhydroxytoluène
CFT	:	Composés phénoliques totaux
CPT	:	Composés de flavonoïdes totaux
CUPRAC	:	Capacité antioxydante par réduction de cuivre
DMSO	:	Diméthylsulfoxyde
DPPH[•]	:	1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle
EC₅₀ (CI₅₀)	:	Concentration inhibitrice à 50 %
EtOH	:	Ethanol
EAG/ g MS	:	Equivalent de l'acide gallique par gramme de matière sèche
MiARN	:	Micro ARN
NA	:	Non applicable
QE	:	Equivalent de la quercétine
ROS	:	Espèces réactives de l'oxygène

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les plantes médicinales couramment utilisées.....	14
Figure 2 : Propriétés des polyphénols.....	19
Figure 3 : Structure de base des flavonoïdes.....	20
Figure 4 : Principales classes des flavonoïdes	23
Figure 5 : La perspective classique de la cancérogenèse.....	34
Figure 6 : Le développement du cancer.....	36
Figure 7 : Le développement de la cancérogenèse.....	37
Figure 8 : Les étapes de la cascade métastatique	39
Figure 9 : Facteurs de risques de cancer	40
Figure 10 : Altérations mitochondriales dans les cellules cancéreuses	41
Figure 11 : Représentation schématique des caractéristiques cytologiques des principaux modes de la mort cellulaire.....	43
Figure 12 : Les structures de phytoconstituants majeurs anticancéreux.....	56
Figure 13 : Composantes de l'oncologie intégrative.....	63
Figure 14 : Position géographique de la zone d'étude	71
Figure 15 : Répartition des informateurs selon le sexe.....	75
Figure 16 : Répartition des informateurs selon l'âge	76
Figure 17 : Répartition des informateurs selon le niveau d'éducation	77
Figure 18 : Répartition des informateurs selon la situation familiale.....	78
Figure 19 : Répartition des informateurs selon la localité	78
Figure 20 : Les familles botaniques les plus représentées (nombre d'espèces).....	79
Figure 21 : Proportion des parties utilisées (%)	80
Figure 22 : Les modes de préparation des plantes (%).....	81
Figure 23 : Les plantes les plus citées (nombre d'espèces).....	85
Figure 24 : Feuilles d' <i>Aristolochia longa</i>	95
Figure 25 : Racine d' <i>Aristolochia longa</i>	95

Figure 26 : Distribution de la famille des Aristolochiaceae dans le monde	95
Figure 27 : La formation de bois d'agar dans l' <i>A.Malacensis</i>	99
Figure 28 : Fleur d' <i>Aquilaria</i>	100
Figure 29 : Distribution de l'espèce <i>Aquilaria malacensis</i> dans le monde.....	101
Figure 30 : <i>Ephedra alata</i>	104
Figure 31 : Répartition géographique d' <i>Ephedra</i> dans le monde.....	105
Figure 32 : Différentes parties d'une chaîne HPLC	121
Figure 33 : Rendement d'extraction des plantes étudiées.....	126
Figure 34 : Courbe d'étalonnage d'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux	132
Figure 35 : Teneurs en polyphénols totaux des extraits en mg EAG/g	133
Figure 36 : Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux.....	135
Figure 37 : Teneurs en flavonoïdes totaux des extraits en µg EQ/g.....	135
Figure 38 : Activités anti-oxydantes des extraits et des standards vis-à-vis du radical DPPH.....	139
Figure 39 : Activités anti-oxydantes des extraits et des standards vis-à-vis du radical ABTS	140
Figure 40 : Valeurs des A0,50 du test Fe ²⁺ -phénantroline pour les extraits	144
Figure 41 : Réduction du complexe Cuivre-Neocuproïne par les extraits étudiés	146
Figure 42 : Identification des polyphénols et des flavonoïdes de l'extrait d' <i>Aquilaria malacensis</i> par HPLC-DAD-ESI-MS	153
Figure 43 : Identification des polyphénols et des flavonoïdes de l'extrait d' <i>Ephedra alata</i> par HPLC-DAD-ESI-MS	156
Figure 44 : Identification des polyphénols et des flavonoïdes de l'extrait d' <i>Aristolochia longa</i> par HPLC-DAD-ESI-MS.....	160

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Formes d'utilisation de la phytothérapie	9
Tableau 2 : Valeurs LD ₅₀ des plantes médicinales traditionnelles	12
Tableau 3 : Structure des squelettes des polyphénols	18
Tableau 4 : Propriétés anticancéreuses, <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de quelques flavonoïdes	21
Tableau 5 : Les plantes médicinales anti cancer et leur composants actifs	26
Tableau 6 : Les types de cancer diagnostiqués chaque année dans le monde	30
Tableau 7 : Le rang des cas de cancer dans le monde arabe	32
Tableau 8 : Les plantes anticancéreuses et leurs mode d'action	53
Tableau 9 : Composés anti tumoraux d'origine végétale	54
Tableau 10 : Valeurs du facteur de consensus de l'informateur (ICF)	86
Tableau 11 : Structures communes de l'acide aristolochique et ses dérivés du genre <i>Aristolochia</i>	96
Tableau 12 : Terpène commun, sesquiterpène et sesquiterpènes d' <i>A. malacensis</i>	102
Tableau 13 : Usage pharmacologique des composés du genre d' <i>Aquilaria</i>	103
Tableau 14 : Les souches testées durant la détermination de l'activité antimicrobienne	119
Tableau 15 : Activité antimicrobienne des extraits d' <i>Ephedra alata</i> , <i>Aristolochia longa</i> et <i>Aquilaria malacensis</i> exprimé par DZI (mm).....	147
Tableau 16 : Activité antimicrobienne des extraits d' <i>Ephedra alata</i> , <i>Aristolochia longa</i> et <i>Aquilaria malacensis</i> exprimé par DZI(mm) (Méthode sur disques)	148

PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS

Une partie des résultats de ce travail a été présentée sous forme de communications et fait l'objet d'une publication scientifique internationale.

Publication international parue

-**Bouhaous L**¹ Miara MD¹ Bendif H² Souilah N³ Medicinal plants used by patients to fight cancer in northwestern Algeria. Bull Cancer. 2021 Nov 11:S0007-4551(21)00441-0.Doi: 10.1016/j.bulcan.2021.09.017. Epub ahead of print. PMID: 34776117.

Communications Internationales et nationales

1. Bendif Hamdi, **Bouhaous Latifa**, Miara Mohamed Djamel, Souilah Nabila, Filippo Maggi, Caprioli Giovanni. Thymus lanceolatus ethanolic extract as protector of human cells from tert-butyl hydroperoxide (t-bhp) induced oxidative stress. 1st International Conference on Biodiversity in the Service of Biotechnologies (ICBIO 2019) Mila, Algeria on March, 9-10, 2020.

2. Hamdi Bendif, Mohamed Djamel Miara, **Latifa Bouhaous**, Nabila Souilah, Abdelouhab Belaidi, Amina Boudjada, Amel Frahtia. Effective Medicinal Plant in Cancer Treatment in the steppic region of Hodna (M'sila). Séminaire National de Biodiversité, Biologie Médicale et Ecotoxicologie Environnementale (SNBBMEE 2019) Université du 20 Août 1955 de SKIKDA du 30 au 31 octobre 2019.

<http://fs.univ-skikda.dz/index.php/en/programs/81-accueil/966-seminaire-national-biodiversite-sante-et-ecotoxicologie-environnementale>.

3. Hamdi Bendif, Nabila Souilah, Mohamed Djamel Miara, Mohamed Harir, Merzouk Yahiaoui, **Latifa Bouhaous**, Nacéra Bouriah, Caprioli Giovanni, Filippo Maggi. Evaluation of the thymus Lanceolatus ethanolic extract activity on the proliferation and viability towards three human cancer cell lines, k562 (chronic myelogenous leukemia), caco-2 (colorect Adenocarcinoma) and sh-sy5y (neuroblastoma). 1er Séminaire National de l'Apport des Biotechnologies sur la Protection de l'Environnement 15-16 décembre 2019* Université Mohamed BOUDIAF, M'sila* Faculté des Sciences* Département des sciences de la nature et de la vie . <https://www.univ-msila.dz/fr/>

الملخص

بعد السرطان من أكثر الأمراض فتكًا في العالم، خاصة في البلدان النامية حيث لا تتوفر العلاجات الحديثة للجميع. يهدف هذا البحث إلى

توثيق استخدام النباتات الطبية من طرف المرضى لمحاربة السرطان في شمال غرب الجزائر

تتم دراسة هذه النباتات وتحليل استخداماتها المحددة لتسليط الضوء على الفجوات في المعرفة العلمية والبحث حول هذا المرض. تم جمع

البيانات من خلال الاستبيانات النباتية التي شملت 211 مريضًا بالسرطان في المستشفيات (أقسام الأورام الطبية) في اثنتين من أكبر

مقاطعات شمال غرب الجزائر (تيارت وتلمسان). من خلال المقابلات المنظمة تم تحديد الحالات الاجتماعية والاقتصادية للمعنيين وأنواع

النباتات واستخداماتها كعلاج لأنواع مختلفة من السرطان. تم جمع العينات النباتية عندما كان ذلك ممكنًا، وتم تحديدها وإيداعها في المعشبة

التابعة للمختبر النباتي بجامعة تيارت. بالنسبة للنباتات الأخرى التي تمت الإشارة إليها شفهيًا فقط، استخدمنا دليل أسماء النباتات الأصلية

لتحديدها. إضافة إلى تنظيم البيانات بنسب الاستخدام (Usage reports: UR)، في حين تم حساب عامل إجماع المخبرين Informant

(Consensus Factor: ICF) لتقييم الاتفاق بينهم. كان معظم المرضى من النساء في منتصف العمر (40-50 سنة) دون مستوى علمي. تم

تحديد إجمالي 53 نباتًا طبيًا تستخدم ضد عدة أنواع من السرطان. هذه النباتات كانت ضمن العائلات Lamiaceae و Apiaceae

، Rosaceae غالبًا ما تستخدم أوراق ومسحوق النباتات في المستحضرات التقليدية ممزوجة بالعلس. كانت النباتات التي تم الاستشهاد بها

في المسح هي *Aristolochia longa* و *Aquilaria malacensis* و *Ephedra alata* subsp. *Alenda*، كما أن أكثر أنواع

السرطانات التي يتم علاجها هي سرطان الثدي وعنق الرحم والقولون والمستقيم والمعدة. وحددت مقارنة النتائج مع بيانات الدول المجاورة

23 نبتة لم تكن معروفة كعلاج ضد السرطانات في شمال أفريقيا، في حين تم ذكر 25 نبتة معروفة بالفعل كعلاج للسرطان، هنا لعلاج أنواع

معينة جديدة من هذا المرض. قمنا أيضًا بتقييم الأنشطة البيولوجية المضادة للأوكسدة ومضادات الميكروبات والفطريات بواسطة طرق

DPPH و ABTS و CUPRAC و Phenanthrolin على التوالي. أظهرت التحاليل البيولوجية وجود تأثير مضاد للميكروبات شديد

من طرف *Aristolochia longa* و *Aquilaria malacensis* على *Staphylococcus aureus* و *Salmonella enterica* و

Escherchia coli، *Bacillus subtilis* و *Candida albicans* بين 11 و 28 مم. كما بينت نتائج تحليل كروماتوغرافيا السائلة

عالية الأداء (HPLC) على احتواء هذه النباتات على الفلافونيدات المحاربة للسرطان و مضادات الاكسدة أهمها myricétine،

épicatéchine، génistéine caféine .

الكلمات المفتاحية: دراسة استقصائية عرقية ، السرطان ، تيارت ، تلمسان ، HPLC، النشاط المضاد للأوكسدة ، *Aquilaria*

Aristolochia Longa ، *Ephedra alata* ، *malacensis*

ABSTRACT

Cancer is among the deadliest diseases in the world, especially in developed countries where modern treatments are not available to everyone. Being the first of its kind from Algeria, this research aims to document the medicinal plants used by patients to fight cancer in the Northwest of Algeria. These plants and their specific uses are analysed to highlight gaps in the scientific knowledge and research addressing this disease. Data were collected through ethnobotanical surveys engaging 211 cancer patients in hospitals (departments of medical oncology) in two of the largest provinces in northwest Algeria (Tiaret and Tlemcen). Structured interviews extracted the socioeconomic profile of the informants, the types of plants and their uses as treatment of different types of cancer. Plant specimens were collected when possible, identified, and deposited in the Botanical Laboratory Herbarium of the University of Tiaret. For other plants, only indicated verbally, we have used the Directory of Indigenous Names of Plants. The data were organized into (usage reports: UR), while the (Informant Consensus Factor: ICF) was calculated to evaluate agreement among the informants. The patients investigated were mainly women, of middle age (40-50 years) and illiterate. In total, 53 medicinal plants used against several types of cancer have been identified. These plants are dominated by Lamiaceae, Apiaceae and Rosaceae. The leaves and powder of plants are most often used in traditional preparations often mixed with honey. The plants most often cited in the survey were *Aristolochia longa*, *Aquilaria malacensis*, *Ephedra alata* subsp. *alenda*, , while the most often treated cancer were breast, cervical, colorectal and stomach. The comparison of the results with data from neighboring countries identified 23 plants, which were not known as a treatment against cancers in North Africa, while 25 plants already known as treatment for cancer were cited here to treat specific new types of this disease. The phytochemical and biological exploration of the 3 most cited plants in the survey was considered through antioxidant, antimicrobial and antifungal biological activities by the DPPH, ABTS, CUPRAC and Phenanthroline methods, diffusion by discs and wells. Biological analyzes showed an extreme antibacterial effect of *Aquilaria malacensis* and *Aristolochia longa* on *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* and *Candida albicans* (DZI between 11 and 28 mm). The analysis of the phenolic composition of the polar extracts obtained by HPLC, as well as the determination of the antioxidant effects, by the methods DPPH, ABTS, shows a high richness of the ethanolic extracts in phenolic compounds, mainly myricetin; epicatechin, genistein and caféine. These compounds are primarily responsible for the remarkable antioxidant activity observed in the assays.

Keywords: Ethnobotany, Cancer, Tiaret, Tlemcen, HPLC, antioxidant activity, *Aquilaria malacensis*, *Ephedra alata*, *Aristolochia longa*.

RÉSUMÉ

Le cancer est l'une des maladies les plus meurtrières au monde, en particulier dans les pays non développés où les traitements modernes ne sont pas accessibles à tous. Étant la première du genre en Algérie, cette recherche vise à documenter les plantes médicinales utilisées par les patients pour lutter contre le cancer dans le Nord-Ouest de l'Algérie. Ces plantes et leurs usages spécifiques sont analysés pour mettre en évidence les lacunes des connaissances scientifiques et de la recherche sur cette maladie. Les données ont été recueillies par le biais d'enquêtes ethnobotaniques impliquant 211 patients atteints de cancer dans les hôpitaux (services d'oncologie médicale) dans deux des plus grandes provinces du Nord-Ouest de l'Algérie (Tiaret et Tlemcen). Des entretiens structurés ont permis de mettre en exergue le profil socio-économique des informateurs ainsi que les plantes et leurs utilisations comme traitement de différents types de cancer. Les données ont été organisées en rapports d'utilisation (UR), tandis que le facteur de consensus de l'informateur (ICF) a été calculé pour évaluer l'accord entre les informateurs. Les patients investigués étaient majoritairement des femmes d'âge moyen (40-50 ans) et analphabètes. Au total, 53 plantes médicinales utilisées contre plusieurs types de cancer ont été recensées. Ces plantes sont dominées par les Lamiacées, les Apiacées et les Rosacées. Les feuilles et la poudre de plantes sont le plus souvent utilisées dans des préparations traditionnelles, souvent mélangées à du miel. Les plantes les plus souvent citées dans l'enquête étaient *Aristolochia longa*, *Aquilaria malacensis* et *Ephedra alata* subsp. *alenda*, tandis que les cancers les plus souvent traités étaient ceux du sein, du col de l'utérus, colorectal et de l'estomac. La comparaison des résultats avec les données des pays voisins a permis d'identifier 23 plantes non connues pour traiter les cancers en Afrique du Nord, tandis que 25 plantes déjà connues comme traitement de certains cancers ont été citées ici pour traiter de nouveaux types spécifiques de cette maladie. L'exploration phytochimiques et biologiques des 3 plantes les plus citées dans l'enquête a été envisagée à travers les activités biologique, antioxydante, antibactérienne, antifongique par les méthodes DPPH, ABTS, CUPRAC et Phenanthroline, la diffusion par disques et puits. Les analyses biologiques ont montré un extrême effet antimicrobien d'*Aquilaria malacensis* et *Aristolochia longa* sur *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans* (DZI entre 11 et 28 mm).

L'analyse de la composition phénolique des extraits polaires obtenus par HPLC, ainsi que la détermination des effets antioxydants, par les méthodes DPPH, ABTS, montre une forte richesse des extraits éthanoliques en composés phénoliques, principalement la myricétine, l'épicatéchine, la génistéine et la caféine. Ces composés sont principalement responsables de la remarquable activité antioxydante observée dans les essais.

Mots clés : enquête ethnobotanique, Cancer, Tiaret, Tlemcen, HPLC, activité antioxydante,

Aquilaria malacensis, *Ephedra alata*, *Aristolochia longa*.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

« **L**e mal du siècle » !

Jusqu'aujourd'hui le cancer reste l'une des maladies presque incurables, il représente une cause de morbidité et de mortalité majeure dans le monde. Il s'agit d'une maladie complexe et multiforme. En effet, c'est une maladie du génome, initiée par des mutations de l'ADN qui activent les oncogènes et inactivent les suppresseurs de tumeurs (**Katti et al.2022**). Dans ce processus pathologique, les cellules se développent beaucoup ou trop rapidement ; ou la mort cellulaire programmée normale (apoptose) ne fonctionne pas correctement. Lorsque ce mécanisme pathologique n'est pas arrêté, quelle que soit l'efficacité de la suppression du cancer, sa formation sera répétée (**Van de Greef, 2003**).

Certains cancers sont aujourd'hui curables, mais nombre d'entre eux mettent toujours en jeu le pronostic vital. Les traitements, notamment médicamenteux, présentent de fortes toxicités, sources d'inconfort important pour les malades. Le pronostic parfois très mauvais ainsi que l'absence de solutions thérapeutiques amènent les patients à s'intéresser notamment à tout ce qui pourrait les aider à faire face à cette maladie.

Des efforts de recherche considérables ont été consacrés à la compréhension des processus biologiques, moléculaires et cellulaires à l'origine du cancer et ont fourni une mine d'informations sur divers cibles et mécanismes. En effet, les tendances montrent clairement que les connaissances et la base expérimentale en ethnopharmacologie pourraient offrir une approche plus sûre et plus économique de la découverte d'une nouvelle diversité chimique pour de nouvelles approches multi-cibles (**Wermuth, 2004 ; Patwardhan, 2005**).

Bien qu'il soit réaliste de penser à la production de médicaments anticancéreux efficaces à base d'herbes, susceptibles d'ouvrir de nouvelles voies innovantes de lutte contre le cancer, on s'avère plus judicieux de choisir de commencer immédiatement la recherche clinique en utilisant des herbes prometteuses.

A ce titre, le rôle des plantes devient de valeur, car aujourd'hui, plus du quart de tous les médicaments dans le monde est obtenu à partir des plantes ou contiennent des composants dérivés de ces dernières (**Raskin et al. 2002**).

Les produits naturels isolés à partir de plantes sont utilisés en tant que produits pharmaceutiques, en tant que précurseurs industriels de carburants, en tant qu'arômes, pesticides, ingrédients de parfumerie, hormones végétales, adhésifs et en tant que médicaments abusifs. Près du quart des produits pharmaceutiques prescrits contiennent des composés qui sont directement ou indirectement (par semi-synthèse) dérivée de plantes (**Cragg et al. 1997 ; Oksman et al. 2004**).

Par ailleurs, la capacité des molécules présentes dans les plantes médicinales à se lier à des sites thérapeutiques est prometteuse pour la réalisation de produits naturels et de composés à base de plantes efficaces sur le cancer avec une faible toxicité sur les tissus sains (**Nasri et Shirzad, 2014**).

De ce fait, les composés bioactifs dérivés du métabolisme secondaire des plantes ont un potentiel thérapeutique évident notamment grâce à leurs activités antioxydantes.

Les antioxydants phénoliques, sont des composés qui agissent comme terminateurs des radicaux libres (**Da Silva et al. 2013**). Ces derniers seraient à l'origine de plusieurs maladies telles que le cancer, alors que les composés bioactifs qui génèrent un potentiel élevé de piégeage des radicaux libres pourraient jouer un rôle vital dans l'amélioration des processus pathologiques (**Kris et al. 2002 ; Gerber et al. 2002 ; Behera et al. 2006 ; Atangwho et al. 2013**).

Ce triangle d'or composé du savoir traditionnel, de la médecine et de la science moderne qui est orienté vers les systèmes, convergera pour former un moteur de découverte innovant pour des thérapies plus récentes, plus sûres, abordables et efficaces (**Mashelkar, 2005 ; Patwardhan et Gautam, 2005**). Ainsi, l'exploration de la diversité chimique demeure un besoin primordial (**Kerr et Thangue, 2004**).

L'Algérie enregistre près de 40 000 nouveaux cas de cancer chaque année (en 2009, 20800 nouveaux cas chez les femmes et 18600 chez les hommes) (**Mouaki, 2012**).

Les registres de cancers montrent une augmentation significative de l'incidence globale du cancer qui est passée en 20 ans de 100 à 120 cas pour 100.000 habitants (**Abid, 2009**).

En revanche, il s'agit d'un pays qui se caractérise par une grande diversité floristique et des taux d'endémisme important. De nombreuses plantes sont utilisées depuis l'Antiquité pour leurs parfums et leurs arômes, ainsi que pour leurs applications médicales.

La richesse floristique ainsi que des connaissances traditionnelles transmises à travers les générations, constitue une banque de données disponible à explorer par les chercheurs intéressés par la découverte de nouveaux remèdes à base de plantes.

Une multitude de travaux ethnobotaniques ont été publiés récemment à travers les différentes régions du pays (**Benarba et al. 2015; Bouchikh et al. 2016; Boudjelal et al. 2013; Chehma et Djebbar, 2008; Chermat et Gharzouli, 2015; Hammiche et Maiza, 2006; Meddour et Meddour-Sahar, 2015; Miara et al. 2018; Miara et al. 2013; Miara et al. 2019a, 2019b; Ouelbani et al. 2016; Ould El Hadj et al. 2003; Rebbas et al. 2012**).

Cependant, peu de travaux ont été consacrés au cancer d'une manière précise. Les données éparpillées au niveau des études ethnobotaniques publiées constituent des efforts pourront conduire à une intégration efficace de la médecine botanique dans le traitement du cancer.

De même, et malgré l'importance et la diversité des travaux phytochimiques et pharmacologiques ayant pour objectif l'exploration de certaines plantes peu et méconnues d'Algérie, les travaux visant les plantes connues par leurs effets positifs sur le cancer demeurent très rares.

C'est ainsi que nous avons envisagé cette étude dans le but d'explorer les connaissances traditionnelles ainsi que les propriétés chimiques et biologiques de certaines plantes utilisées contre cette maladie.

En pratique, notre approche vise principalement à:

- Mettre en exergue les différentes plantes médicinales utilisées contre le cancer dans la médecine traditionnelle ainsi que leur mode d'emploi ;
- Explorer les propriétés et caractéristiques phytochimiques et biologiques des plantes les plus souvent utilisées par les patients atteints du cancer.

Notre thèse sera ainsi articulée de la manière suivante :

- Une première partie qui est consacrée à la synthèse bibliographique des travaux et connaissances actuelles et passées sur la phytothérapie et la médecine traditionnelle par les plantes, notamment les principes actifs, propriétés phytochimiques et les activités biologiques des plantes utilisées contre le cancer.
- Dans la seconde partie, nous exposons les résultats de nos enquêtes ethnobotaniques ainsi que les expérimentations concernant les caractères phytochimiques ainsi que les activités biologiques des plantes sélectionnées à l'issue des enquêtes.

PARTIE I :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
LA PHYTOTHERAPIE & LE CANCER

A travers les âges, les humains ont fait appel à la nature pour satisfaire leurs besoins fondamentaux, notamment pour le traitement d'un large éventail de maladies. Les plantes, en particulier, ont formé la base des systèmes de médecine traditionnelle, c'est pour cette raison qu'une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude des produits naturels et des métabolites secondaires, qui ont montré un grand potentiel dans le traitement des maladies humaines, présentant une activité thérapeutique, préventive, toxicologique et immunostimulante (Capasso *et al.* 2003 ; Anulika *et al.* 2016).

1. La Phytothérapie

1.1. Définition

La phytothérapie est le groupe de traitement le plus utilisé et le plus ancien (Ma *et al.* 2011), étymologiquement, du grec « *phyton* » qui signifie plante et « *therapein* » qui signifie soigner (Mansour, 2015). Ayant conjointement évoluée avec le développement scientifique et industriel, la phytothérapie revêt désormais des pratiques variées, étroitement liée à l'herboristerie, à l'usage médical prévu des plantes et des extraits de plantes à des fins thérapeutiques (Capasso *et al.* 2003 ; Heinrich, 2017). Toute fois une différenciation possible avec l'herboristerie est que la phytothérapie peut nécessiter des constituants dans l'extrait de plante soit normalisé en respectant un contenu minimal d'un ou plusieurs composés actifs dans le produit thérapeutique (Heinrich, 2017), qui fait partie des médecines parallèles ou des médecines douces (Strang, 2006). On peut la distinguer en deux types de pratiques :

- Une pratique traditionnelle ou classique : parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement (OMS, 2015).
- Une pratique basée sur les avancées scientifiques : Cette approche repense la prise en charge thérapeutique de façon originale : Elle conçoit la plante médicinale selon les données de la tradition et un usage validé par les connaissances scientifiques actuelles, bien que plus généralement s'appuie sur des processus modernes tels que la chromatographie en phase liquide (HPLC), chromatographie en phase gazeuse (CPG), pour identifier les espèces, mesurer la contamination bactériologique, évaluer la puissance et créer des certificats d'analyse pour le matière (Gad *et al.* 2013).

Dans ce contexte plusieurs travaux constituent un signe de reconnaissance pour l'ensemble de la communauté scientifique travaillant sur la phytothérapie et les produits naturels, comme les travaux de Youyou Tu pour le traitement du paludisme, ont été récompensés du prix Nobel de physiologie et de médecine en 2015 (**Efferth et al. 2015**).

Enfin, il est important de préciser que la phytothérapie n'est pas une thérapeutique inoffensive, certaines plantes médicinales sont toxiques, d'autres peuvent avoir des effets secondaires cumulatifs.

La connaissance des plantes et le respect de leurs indications sont fondamentaux pour une pratique phytothérapeutique sûre (**Grosmond, 2001**).

1.2. Intérêt de la phytothérapie

La phytothérapie joue un rôle important dans le traitement de diverses affections en raison de sa valeur potentiellement élevée et de son acceptabilité par les patients présentant différentes complications de santé (**Barkat et al. 2021**). Elle représente l'un des moyens les plus simples, les moins dangereux, les plus efficaces et les moins onéreux pour le traitement de nombreux syndromes et maladies, aigus ou chroniques, occupant une grande place dans la pathologie journalière.

À cet effet, les patients utilisent des produits à base de plantes pour l'automédication. Ils utilisent des produits dérivés de tout ou partie de plantes dans toutes les civilisations du monde, y compris en Afrique, en Asie, en Europe et en Amérique, par ailleurs les études ont permis de constater les raisons d'utiliser ces produits phytothérapeutiques (**Rossi et al. 2014**).

En Afrique, près de 6377 plantes sont utilisées (**OMS, 2003**), en 2004, 75% de la population africaine ont eu recours aux plantes pour se soigner surtout des maladies qui ont une grande ampleur telle que la malaria et le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). À cette richesse floristique s'ajoutent des savoirs médicaux et des savoir-faire thérapeutiques traditionnels accumulés au fil des ans et enrichis par le brassage de plusieurs civilisations (**Najem et al. 2020a ; 2020b**). Il en est de même, pour les pays du Maghreb, où l'usage des plantes médicinales est fréquent dans toutes les zones rurales, notamment au Maroc où le recours à ces plantes atteint jusqu'à 70% de la population (**Lahsissene et al. 2009**).

1.3. Les différentes formes galéniques de phytothérapie

Qu'ils aient le statut de compléments alimentaires ou de médicaments, les produits de phytothérapie sont le résultat de divers procédés et se retrouvent sous de nombreuses formes galéniques, étant principalement destinées à la voie orale, à la voie inhalée et/ou à la voie externe, chacune de ces formes présentant ses avantages et ses inconvénients. Le tableau ci-dessous présente les formes d'utilisation les plus courantes de la phytothérapie.

Tableau 1 : Formes d'utilisation de la phytothérapie (Iserin, 2001 ; Chabrier, 2010 ; Ollier, 2011 ; Charrié, 2017).

Présentation	Formes galéniques
Formes solides	Gélules ,Comprimés ,poudre
Formes liquides	Tisanes : infusion, décoction, macération Teintures, alcoolatures, alcoolats, teinture mère SIPF (Suspensions Intégrales de Plantes Fraîches) Macérats glycéринés, digestés huileux et huiles infusées, sirops, eau distillée, élixirs floraux Huiles essentielles.
Formes destinées à l'usage externe	Pommades, liniments, gel, cataplasme, Huiles essentielles.

2. La médecine traditionnelle

Les remèdes à base de plantes ont un avantage par rapport aux traitements chimiques. En effet, leurs substances actives sont toujours biologiquement équilibrées par la présence de substances annexes et par leurs liaisons réciproques si bien que généralement elles ne s'accumulent pas dans l'organisme et leurs effets néfastes sont limités, exception faite des plantes vénéneuses. Environ 70 à 95% des pays en développement utilisent des médicaments à base de plantes pour les soins de santé (**Singh et al. 2010**) et près de 75% d'entre eux sont utilisés selon leur usage traditionnel pour se soigner à savoir la flore locale, ainsi que commencent à se développer des connaissances en botanique médicinale sur la base de l'empirisme, ces connaissances, d'abord individuelles et familiales, se transmettent (**Marc Rivière et al. 2017**).

De ce constat l'OMS, définit la médecine traditionnelle en tant que « somme totale des connaissances, compétences, et pratiques basées sur les théories, les croyances et les expériences indigènes à différentes cultures, que ce soit explicable ou non, qui utilisent des thérapies à base de substances végétales, animales ou minérales, des thérapies spirituelles, des techniques et exercices manuels utilisés de manières isolées ou combinées pour traiter, diagnostiquer et prévenir la maladie ou maintenir la santé » (**Abayomi et al. 2010**).

En outre pour l'amélioration ou le traitement de maladie physique et mentale (**OMS, 2012**), ces définitions sont extraites des stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 publiées en 2013. En revanche 70 à 95% de la population mondiale dépend de la médecine traditionnelle pour soins de santé primaires, et la plupart de ces pratiques incluent l'utilisation d'extraits de plantes ou de leurs composants actifs (**Sardesai, 2002 ; Robinson et Zhang, 2011**).

2.1. La Médecine traditionnelle en Algérie

La région méditerranéenne possède des zones biogéographiques parmi les plus rares au monde et une biodiversité de première importance avec beaucoup de plantes d'intérêt thérapeutique (**Ayachi et al. 2020**).

L'Algérie une de ces régions méditerranéennes, elle bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ce pays possède un patrimoine de plantes médicinales de grande diversité (**Moritz et al. 2013 ; Vougat et al. 2015**) pour le traitement des pathologies les plus courantes (le cancer, le rhumatisme, le diabète, les parasitoses intestinales, les maladies cardiovasculaires) (**Kambouche et al. 2009**).

Dans la steppe Algérienne (**Miara et al. 2018**) ont signalé 25 plantes avec de nouvelles utilisations en médecine traditionnelle par les nomades arabes de ces régions.

Le nombre plus élevé observé ici pourrait provenir du caractère unique de la flore saharienne utilisée par les Touaregs, ce qui distingue leurs pharmacopées de celle des autres peuples Nord-africains.

D'autre part les gens, en particulier les herboristes et les guérisseurs traditionnels, utilisent des préparations botaniques pour traiter les maladies humaines et animales. Une telle médecine est préparée en extrayant des racines, des écorces, des feuilles, des fleurs, des graines ou la plante entière de différentes espèces de plantes (**Abera B et al. 2014**).

2.3. Les plantes médicinales

2.3.1. Généralités sur les plantes médicinales

Des preuves historiques montrent que l'étude des herbes remonte à plus de 4000 ans en Mésopotamie. Les archives du roi Hammourabi de Babylone (environ 1800 av. J.-C.) contiennent des instructions pour l'utilisation des plantes médicinales.

Environ 13 000 plantes ont été étudiées au cours des 5 années précédentes (**Karouet al. 2007**), et plus de 200 000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique ont des vertus médicinales (**Millogo et al. 2005**).

On estime qu'il existe entre 200 000 et 450 000 espèces de plantes à fleurs tropicales dans notre biosphère, la plus grande diversité de plantes se trouvant dans les tropiques humides (**Van et al. 2000 ; Govaerts et al. 2001**).

Toutefois une plante médicinale est non seulement une plante, mais peut être aussi un arbre, un buisson, un champignon, un légume, une racine, une algue... C'est pourquoi, on parle alors d'espèces botaniques, donc toute espèce végétale, cultivée ou non, utilisée à des fins thérapeutiques (**Anvisa, 2010**). Par conséquent, des techniques avancées de biologie cellulaire, de biochimie, de biologie moléculaire et de culture cellulaire *in vitro* doivent être appliquées afin de prouver la sécurité des médicaments à base de plantes (**Tab.2**). Environ 450-550 plantes sont notées pour leurs utilisations comme herbes médicinales.

Tableau :2 Valeurs LD₅₀ des plantes médicinales traditionnelles

(**Chan, 2003 ; Rousseaux et Schachter, 2003 ; Woolf, 2003**).

Espèces végétales	Parties testées	Utilisation	DL₅₀ (g /Kg poids)
<i>Alchemilla vulgaris</i>	Feuilles	Perte de poids, douleurs à l'estomac	17.3
<i>Atriplex halimus</i>	Feuilles	Diabète, maladies du cœur	21.5
<i>Cichorium pumilum</i>	Feuilles	Rhumatismes, les infections bactériennes et fongiques	23,6
<i>Crataegus azarolus L</i>	Feuilles	Maladies cardiovasculaires, cancer, diabète	23.4
<i>Eruca sativa</i>	Feuilles	Stimulant, aphrodisiaque maladies de la peau	21,6
<i>Eryngium creticum</i>	Feuilles	Maladies du foie, antidote, problèmes de fertilité	20.7
<i>Hypericum triquetrifolium</i>	Feuilles	Feuilles Anti-inflammatoires, dépression	14.7
<i>Inula viscosa</i>	Feuilles	Relaxations musculaires, infertilité, douleurs à l'estomac	11.9
<i>Nigella sativa</i>	Graines	Pression artérielle, maladies cardiaques, maladies de la peau	19,8

<i>Olea europaea</i>	Feuilles	Diabète, hypertension artérielle, infections virales	19.3
<i>Portulaca oleracea</i>	Parties aériennes	Calculs rénaux, diabète, maladies de la peau	23.8
<i>Saponaria officinalis</i>	Racines	Acné antimicrobien	5.1
<i>Silene aegyptiaca</i>	Parties aériennes	Fièvre	25.2
<i>Urtica dioica f</i>	Feuilles	Cancer, estomac, maladies du foie	22.1
<i>Ziziphus spina-christi</i>	Feuilles	Perte de cheveux, cancer	22.2

La DL₅₀ est définie comme la quantité de produit chimique estimée être mortelle pour 50% des organismes dans les conditions indiquées de l'essai. Des extraits d'eau ont été préparés à partir de matériel végétal séché. Les valeurs présentées sont les résultats moyens de 30 à 35 rats testés.

Dans le cadre de ce chapitre, nous mentionnons ici brièvement les plantes médicinales les plus couramment utilisées en Méditerranée (**Oumeish et al. 1998 ; McKay et al. 2006 ; Pormann et al. 2007 ; Saad et al. 2008**), soit sous leur forme brute, soit comme tisanes, sirops, infusions et poudres pour le traitement et la prévention des maladies (**Fig. 1**).

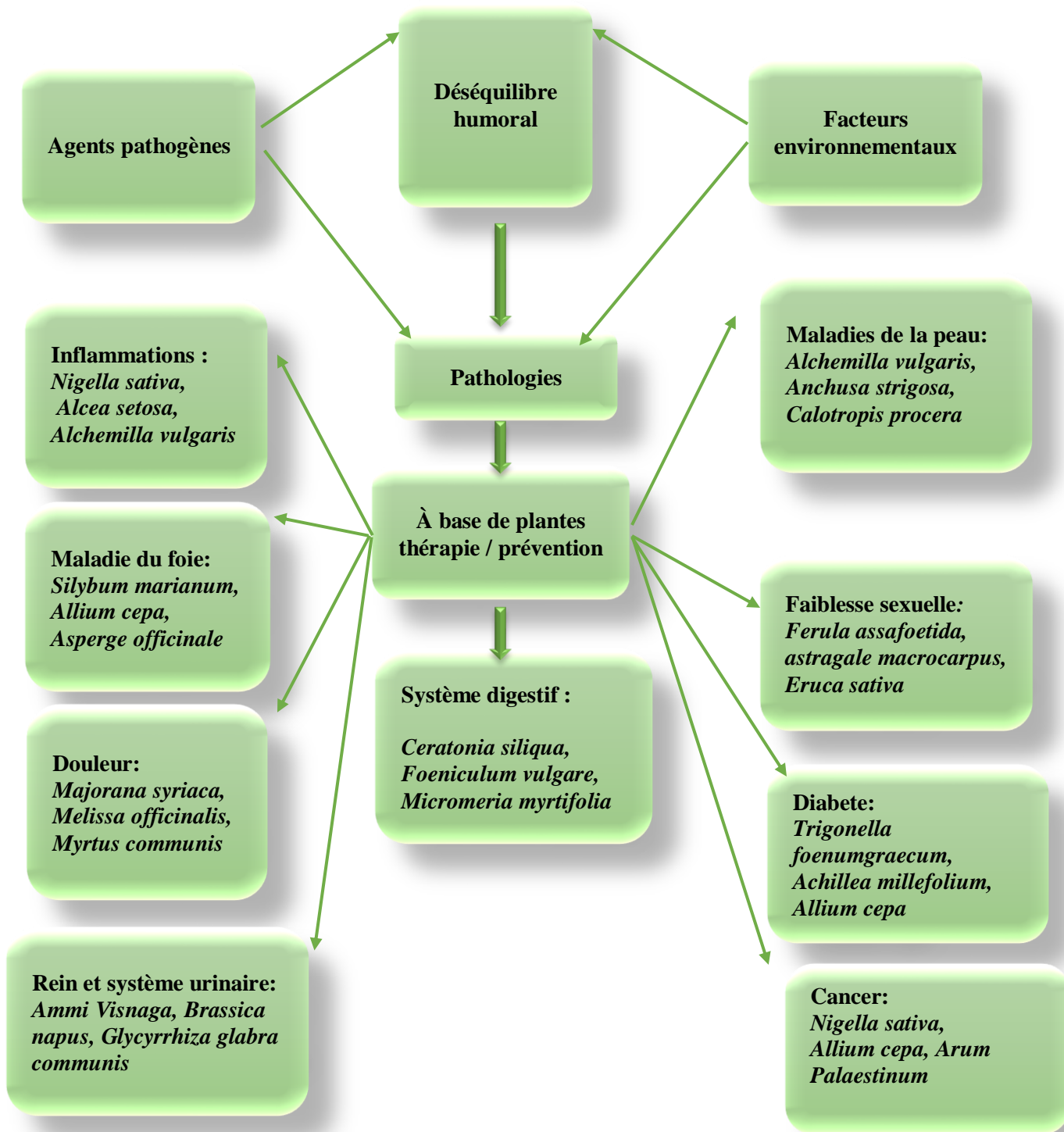


Figure 1 : les plantes médicinales couramment utilisées.

(Oumeish et al.,1998 ; McKay et al.,2006 ; Pormann et al.,2007 ; Saad et al.,2008)

Récemment, les plantes médicinales ont été reconnues comme une source précieuse de composés antioxydants, y compris les substances phénoliques (**Roberta et Benvenuto, 2014**). Plus les maladies comme le rhume et les maladies infectieuses, les plantes médicinales ont été utiles dans la prévention (**Rafieian-Kopaei et al. 2014 ; Bahmani et al. 2014**) et le traitement (**Baradaran et al. 2014 ; Karamati et al. 2014**) d'une grande variété de maladies difficiles à soigner, telles que le cancer (**Shirzad et al. 2009**). Par contre il ne faut en aucun cas négliger aussi la toxicité des plantes médicinales quand leur utilisation n'est pas adéquate, comme c'est le cas pour les médicaments. En effet, certaines plantes, mal dosées (**Bruneton, 2005**) sont très toxiques, tels Ephedra, la consoude et l'aristoloche, de par leurs constituants (éphédrine et alcaloïdes pyrrolizidiniques).

Malheureusement, en raison des changements climatiques en cours et de facteurs anthropiques, une diminution significative des espèces végétales mondiales à l'avenir est prévue (**Thomas et al. 2004 ; Maclean et Wilson, 2011**), mettant en danger les sources de nouveaux médicaments de la nature et suscitant des actions urgentes.

2.3.2. Principes actifs des plantes médicinales

Le règne végétal continue d'offrir des opportunités majeures et les produits dérivés de plantes dominent la pharmacopée humaine. Depuis des milliers d'années ont fourni une source infinie de médicaments (**Schmidt et al. 2008**), c'est grâce à la variété d'agents que les plantes contiennent (**Newman et al. 2016**). Dans ce contexte le principe actif c'est une molécule contenue dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale et utilisée pour la fabrication des médicaments.

En outre, le produit naturel est extrait de la source, ensuite concentré, fractionné et purifié, donnant essentiellement un seul composé biologiquement actif (**Koehn et Carter, 2005**), l'exemple de l'aspirine, a été créé à partir de l'acide salicylique extrait de saule. Bien que l'usage médical du saule (*Salix sp.*) remonte à 6000 ans (**Der Marderosian et Beutler, 2011**).

À l'heure actuelle, les produits naturels attirent de plus en plus l'attention et plusieurs chercheurs, se sont intéressés à ces composés végétaux bioactifs, identifiés et caractérisés à partir d'extraits de racines de plantes, de tiges, d'écorces, de feuilles, de fleurs, de fruits et de graines (**Bernhoft, 2010**). Qui peuvent être classés en fonction du type d'extraction (**Bravo,1998**), en :

- Composés hydrophiles ou polaires (acides phénoliques, flavonoïdes, acides organiques, sucres).
- Composés lipophiles ou non polaires (par exemple, caroténoïdes, alcaloïdes, terpénoïdes, acides gras, tocophérols, stéroïdes).

Ils peuvent être définis comme métabolites secondaires (**Shakya, 2016**) mais seules quelques espèces ont été étudiées pour détecter leur présence (**Vuorela et al. 2004**) et métabolites primaires (**Jean et al. 2009**). Ces derniers assurant la croissance et la survie de la plante (**Sauvion et al. 2013**). **En** outre les composés bioactifs peuvent être classés en fonction de leur répartition dans la nature :

- Distribution étroite (phénols simples, pyrocatechol, aldéhydes);
- Largement distribués (flavonoïdes, acides phénoliques) ;
- Les polymères les moins abondants (tanins et lignines).

La caractérisation biochimique est réalisée par la protéomique, tandis que la caractérisation chimique est couverte par la métabolomique (**Fiehn et al. 2000a ; Schwab, 2003 ; Sumner et al. 2003**).

La métabolomique est la plus récente des méthodes dites « omiques » concerne en définitive l'analyse de tous les métabolites dans un organisme.

À noter que les métabolomes des plantes médicinales sont obtenues après certaines étapes en commençant par l'analyse de l'ADN (**Verpoorte et al. 2008**), ce sont particulièrement utiles pour le développement de nouveaux produits phytothérapeutiques fondés sur des preuves, car les plantes médicinales sont toujours considérées comme une source importante de nouveaux produits chimiques pouvant avoir des effets thérapeutiques potentiels (**Elwy et Tabl, 2012 ; Elwy et Ghada, 2013 ; Mahdi et al. 2013**).

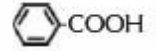
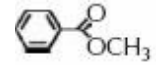
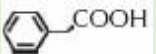
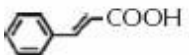
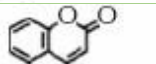
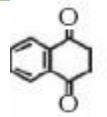
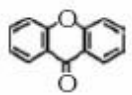
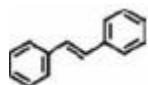
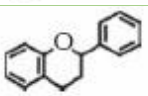
2.3.2.1. Les composés phénoliques

Dénommés aussi les polyphénols, ce sont des structures chimiques organiques, composé d'un cycle aromatique avec un oxygène et hydrogène (hydroxyle) (**Araujo et al. 2011**). L'étude scientifique des polyphénols et de leurs effets sur les maladies est un domaine de recherche relativement récent, les études épidémiologiques remontant à seulement 1995 (**Scalbert et al. 2006**).

Les polyphénols les plus couramment examinés sont : la quercétine (flavonoïde dans le thé, les oignons et d'autres fruits et légumes), la génestéine et la daidzéine (flavonoïdes dans le soja), le resveratrol (les raisins, les arachides), l'épigallocatechine-3-gallate, l'épigallocatechine, épicatechine-3-gallate, catéchines (thé vert) (**Yang et al. 2001 ; Yoon et al. 2012**).

Ces composés sont considérés comme des substances de défense naturelle et leur concentration dans chaque plante peut être influencée par plusieurs facteurs tels que les variations physiologiques, les conditions environnementales, les variations géographiques, les facteurs génétiques et l'évolution (**Martins et al. 2011**) par ailleurs, ils constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu du règne végétal (**Tab 3**).

Tableau :3 Structure des squelettes des polyphénols (Crozier *et al.* 2006).

Nombre de carbones	Squelette	Classification	Exemples	Structure de base
7 μ	C ₆ -C ₁	Acides phénols	Acide gallique	
8	C ₆ -C ₁	Acétophénonnes	Gallacetophénone	
8	C ₆ -C ₁	Acide phénylacétique	Acide p-hydroxyphénylacétique	
9	C ₆ -C ₃	Acides hydroxycinamiques	Acide p-coumarique	
9	C ₆ -C ₃	Coumarines	Esculitine	
10	C ₆ -C ₄	Naphthoquinones	Juglone	
13	C ₆ -C ₁ -C ₆	Xanthones	Mangiférine	
14	C ₆ -C ₂ -C ₆	Stilbènes	Resveratrol	
15	C ₆ -C ₃ -C ₆	Flavonoïdes	Naringénine	

Les polyphénols ont ainsi été décrits comme étant des antioxydants, des anti-inflammatoires, des anti-allergènes, des anti-thrombotiques et des anti-tumoraux (Uthurry *et al.* 2011) (Fig.2).

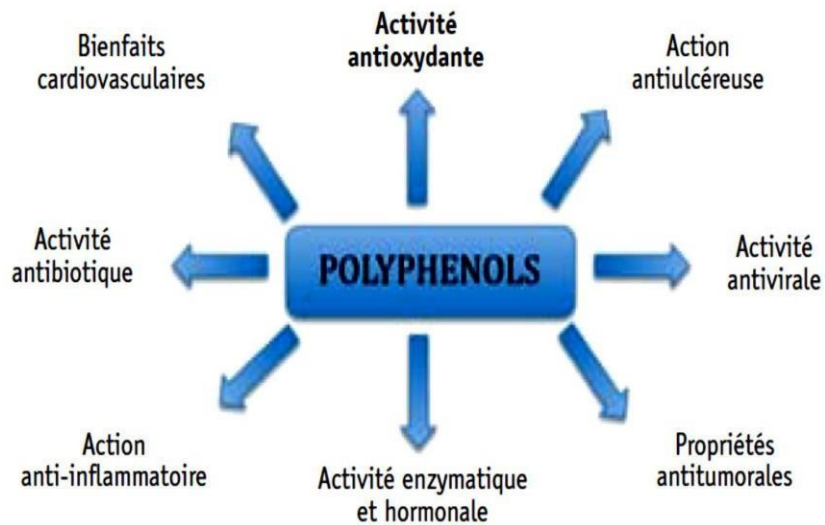


Figure 2. Propriétés des polyphénols (Uthurry et al. 2011).

2.3.2.2. Les flavonoïdes

Plus de 6500 flavonoïdes ont été identifiés à partir de sources végétales (Harborne et Williams, 2000 ; Boumendjel et al. 2002), constituent le principal groupe de polyphénols (Hernández et al. 2009).

Tandis que les composés de chaque sous-classe des flavonoïdes se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles libres, méthylés ou glycosylés) sur les deux cycles aromatiques A et B ainsi le cycle central C (Ghedira, 2005) (Fig. 3). Structuellement les flavonoïdes se répartissent en quinze familles, dont les plus importants sont les flavonols, les flavones, les flavanones, les flavannonols, les isoflavones, les isoflavannones, les chalcones les anthocyanes (Fraga et Oteiza, 2011) (Fig.4) leur intérêt a stimulé un grand nombre d'enquêtes (Telerman et al. 2017). Cependant de nombreux travaux indiquent que les flavonoïdes peuvent avoir plusieurs propriétés antivirales (Choi, H.J et al. 2009) anti-inflammatoires, antispasmodique, hypocholestérolémiant, hépato-protecteurs, diurétiques et anti-cancérogènes (Jean et al. 2009).

Par ailleurs des tentatives récentes de reconstruction des voies des flavonoïdes ont donné de très bons résultats dans la génération de composés flavonoïdes.

En utilisant une voie hybride composée d'enzymes provenant d'une levure, d'un streptomycète et d'une plante, la première voie de flavonoïde modifiée chez *E. coli* a été créé (Hwang et al. 2003).

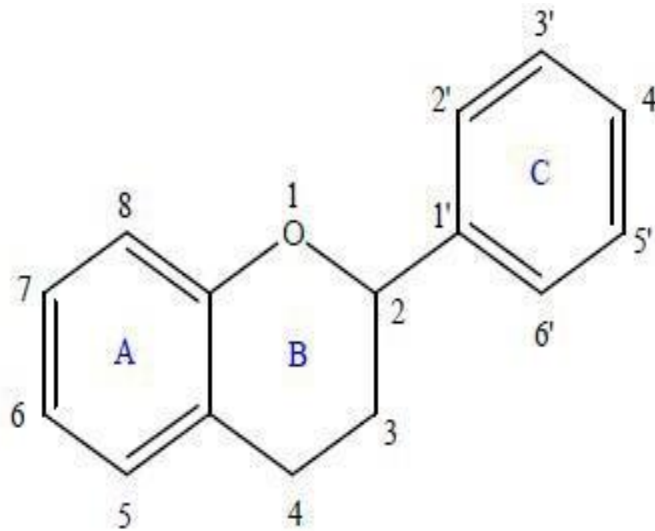


Figure 3. Structure de base des flavonoïdes (Mouffok, 2011 ; Barreca et al. 2011).

- **Propriétés anticancéreuses des flavonoïdes**

Des études montrent que certains flavonoïdes particulièrement ; lutéoline, quercétine, kaempférol, apigénine, taxifoline inhibent d'une façon marquée la lipogenèse des cellules cancéreuses, d'autres flavonoïdes sont plutôt capables d'induire l'apoptose.

Certains flavanols (épigallocatechine-3-gallate) représentent des effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses de prostate, ces effets sont corrélés avec leur capacité à inhiber les enzymes clés lipogéniques FAS (Fatty Acid Synthase) (Brusselmans et al. 2005).

D'un autre côté, il a été démontré que la consommation des flavonoïdes diminue le risque et l'incidence de plusieurs types de cancers à savoir le cancer de l'estomac (**Garcia-Closas et al. 1999**), le cancer du poumon (**Le Marchand et al. 2000**), le cancer du rectum (**Arts et al. 2001**), le cancer de la prostate (**Knekt et al. 2002**) et le cancer du sein (**Bosetti et al. 2005 ; Fink et al. 2007**) (Tab.4).

Les travaux réalisés par (**Depeint et al. 2002**) montraient que la curcumine permet de prévenir la formation des tumeurs spontanées induites génétiquement, ce même flavonoïdes réduit l'apparition des tumeurs de la peau induite chimiquement.

Tableau 4: Propriétés anticancéreuses, *in vitro* et *in vivo* de quelques flavonoïdes

Flavonoïdes	Cibles	Actions	Références
Quercétine, kaempférol, apigénine, lutéoline.	Cellule Jurkat T,MDA-MB-231.	Mort par apoptose des CelluleJurkat T. Inhibition de la croissance descellules MDA-MB-231 xénogreffées dans des souris et inhibition de la croissance des tumeurs.	(Chen et Dou, 2008).
Quercétine	Cellules cancéreuses SK-Br3, MDA-MB-453, HeLa.	Activité antiproliférative et arrêt de cycle cellulaire en phase G1.	(Jeong et al. 2009)
Quercétine, fisétine, myricétine, lutéoline naringine.	Cellules cancéreuses HEP2 et CK2.	Effet cytotoxique.	(Durgo et al. 2007)
Rutine	Cellules leucémiques murines WEHI-3.	Inhibition de la croissance descellules WEHI-3 à des souris BALB C.	(Lin et al. 2009)
Kaempférol, Kaempférol-3-O-D- glucoside, naringénine.	Cellules cancéreus esMCF-7	Activité antiproliférative.	(Susanti et al. 2007)

Tandis que la quercétine et la rutine sont les deux flavonoïdes les plus conseillés pour prévenir l'apparition du cancer de l'appareil gastro-intestinal alors que l'apigénine avec la quercétine ont la capacité à inhiber la phase de métastase, signalaient que l'inhibition des différents stades de développement de cancer est plutôt assurée par tous les flavonoïdes. (**Depeint, 2002**). Autrement cette activité anticancéreuse est maintenue par l'intervention de plusieurs mécanismes (**Hertog, 1996 ; Depeint et al. 2002 ; Ren et al. 2003**).

- Piégeage des radicaux libres,
- Inhibition du métabolisme d'acide arachidonique,
- Formation d'un complexe inactif avec le carcinogène,
- Prévention de l'activation des métabolites carcinogènes,
- Inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses,
- Arrêt du cycle cellulaire des cellules cancéreuses,
- Induction de l'apoptose, inhibition des processus d'angiogénèse.

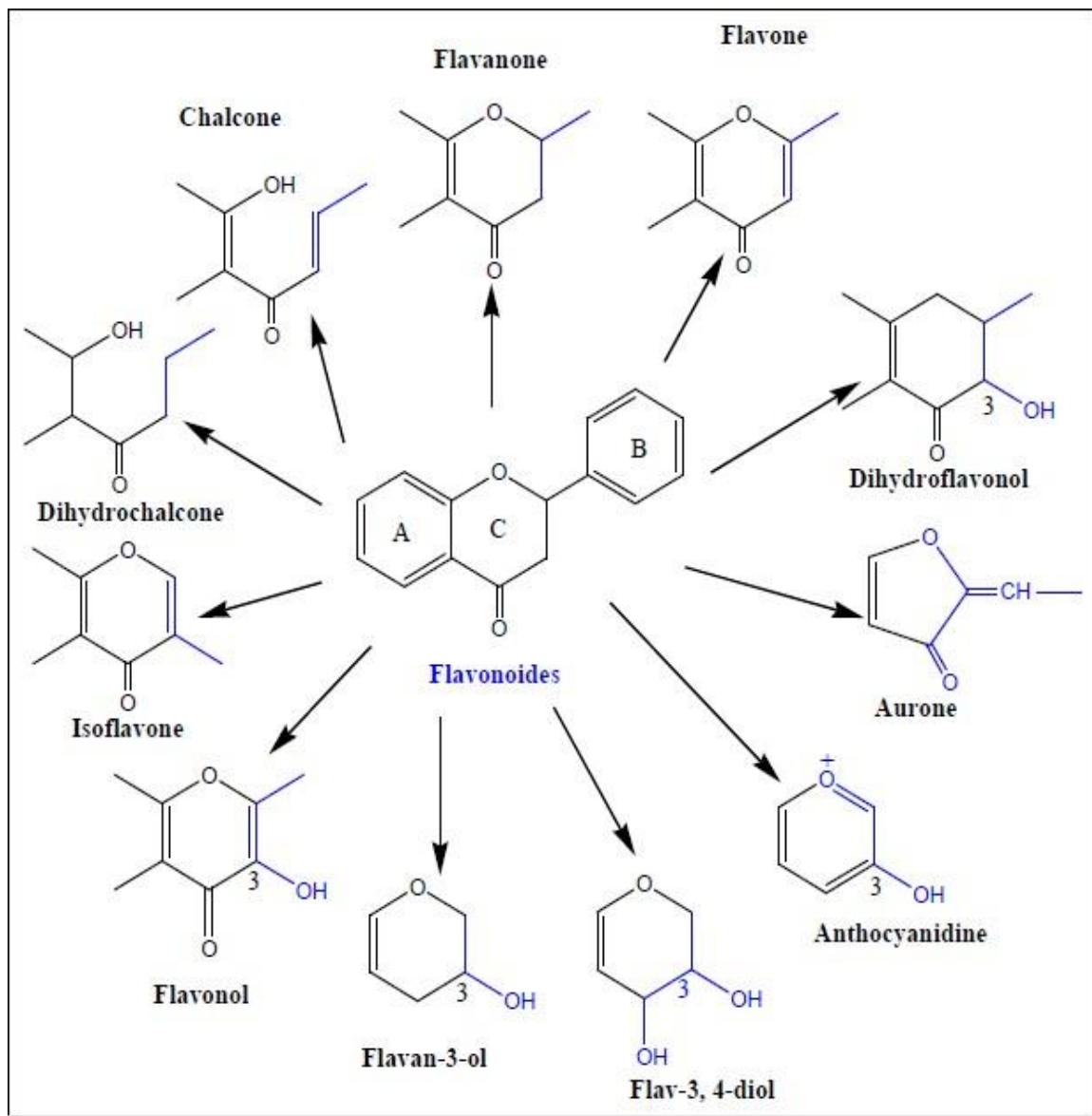


Figure 4. Principales classes des flavonoïdes (Narayana *et al.* 2001 ; Erdman *et al.* 2007).

2.3.2.3 Les alcaloïdes

Ce sont des dérivés d'acides aminés tels que le tryptophane, l'ornithine, la lysine, l'asparate, l'antranilate, la phénylalanine et la tyrosine (**Badiaga, 2011**). Les alcaloïdes sont aussi des principes actifs de nombreuses plantes médicinales ou toxiques comme la quinine et la cocaïne et à l'origine de nombreux médicaments utilisés en thérapeutique moderne telles que la morphine isolée en 1805 de l'opium « *Paver somniferum* », la codéine et l'héroïne qui sont les deux dérivés toxiques de la morphine (**Samy et Gopalakrishnakone, 2008**).

Le cas aussi d'un dérivé de la pervenche de Madagascar (*Vinca rosea* syn. *Catharanthus roseus*) employé pour traiter certains types de cancer (**Bruneton et al. 1999 ; Iserin et al. 2001**).

2.3.2.4. Les terpénoïdes

Les terpénoïdes constituent la famille de produits naturels la plus diverse structurellement, stéréochimiquement et fonctionnellement avec plus de 55 000 molécules identifiées à ce jour dans toutes les formes de vie (**Christianson, 2008**), pour des propriétés antimicrobiennes, antifongiques, antiparasitaires, antivirales, antioxydantes, antiallergènes, antispasmodiques, antihyperglycémiques, antiinflammatoires et immunomodulatrices (**Paduch et al. 2007 ; Khutsoane et al. 2008**), toute ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on retrouve chez les plantes médicinales (**Gravot et al. 2008**). Cependant, la majorité des terpénoïdes végétaux sont des métabolites secondaires (**Chen et al. 2011**).

Néanmoins l'usage de sources naturelles de molécules présente d'importants challenges tels que la caractérisation des molécules extraites ainsi que le problème récurrent de « Dédoublément » (de réplication), dans lequel une même molécule est testée plusieurs fois et parfois même considérée plusieurs fois comme une touche, car contenue dans plusieurs plantes (**Shoemaker et al. 2002 ; Tammela et al. 2004**). Ces propriétés sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres (**Dugas et al. 2000**).

Ils ont été impliqués dans le ciblage de différentes étapes de la cancérogénèse telsque l'initiation, la transformation, la prolifération, l'invasion, les métastases et l'angiogénèse (**Reddy et al. 2003 ; Dorai et Aggarwal, 2004 ; Sarkar et Li, 2006 ; Ichikawa et al. 2007**).

3. Rôle des Polyphénols dans la prévention des cancers

Les composés polyphénoliques constituent l'un des plus divers groupes de métabolites secondaires végétaux, avec plusieurs propriétés bénéfiques pour la santé, y compris antioxydant, anti- activités inflammatoires et antinéoplasiques (**Rasouli et al. 2016**), ils sont importants dans le domaine de la recherche sur le cancer car ils présentent des effets anticancéreux via plusieurs mécanismes différents. Ils ont été impliqués dans toutes les étapes du processus du cycle cellulaire : initiation, promotion et progression.

Ils peuvent également agir en tant que bloqueurs et supprimeurs au cours du processus de progression des cellules cancéreuses. Certains chercheurs ont montré que les polyphénols pourraient être utilisés comme des agents de prévention de différentes maladies cancéreuses (**Stagos et al. 2010**). De nombreuses études ont révélé leurs effets anticancéreux.

Il a également été constaté que divers polyphénols ont la capacité de prévenir les métastases du cancer (**Silva, 2008**), en tant qu'antioxydants, en tant que piègeurs de radicaux libres (**Yang et al. 2000 ; Scalbert et al. 2006 ; He et al. 2008**). Ces composés antioxydants, anticarcinogènes, antiinflammatoires, antiathérogènes montrent des activités antibactériennes, antiviraux, antiallergènes, vasodilatateurs (**Manallah, 2012**).

4. Activités biologiques et phytochimiques des plantes médicinales anticancéreuses

Les plantes médicinales ont montré à travers plusieurs études des activités biologiques très importantes pour l'organisme à savoir l'activité antioxydante (**Tepe et al. 2006 ; Wong et kits, 2006, Albayrak et al. 2010 ; Kong et al. 2010b**), anti-inflammatoire (**Eldeen et al. 2005 ; Ranilla et al. 2010**), anti-cancéreuse (**Le marchand, 2002 ; Edris et al. 2007 ; Shang et al. 2010 ; Kong et al. 2010b ; Navarra M et al. 2015**), notamment les études sur les plantes médicinales anti cancer et leur composants actifs, qui sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5: les plantes médicinales anti cancer et leur composants actifs

Plantes Anti-cancer	Famille	Composants actifs	Activités biologiques	Références
<i>Nigella sativa</i>	Renonculaceae	Thymoquinone Dithymoquinone Thymohydroquinone Thymol	Anticancéreuse Anti-inflammatoire Antimicrobienne Antidiabétique Antihistaminique	(Salem et al. 2005), Schulz et al. 2000), (El-Dakhakhny et al. 2002 ; Gilani et al. 2004), Worthen et al. 1998), Salomi et al. 1992)
<i>Olea europaea</i>	Oleaceae	Oleuropéine, Hydroxytyrosol, acétate Hydroxytyrosol lutéoline ,Flavonoïdes	Anticancéreuse Antioxydante Anti inflammatoire, antimicrobienne antinociceptive, cholérétique,	(Omar, 2008), Samova et al. 2003 ; Wahrburg et Kratz, 2003 ; Lairon, 2007)
<i>Punica granatum</i>	Punicaceae	Le bêta-carotène, polyphénols Flavonoides, tannins catéchines, Gallocatechines, Anthocyanines	Anticancéreuse Anti-inflammatoire Antioxydante	(Lansky, Newman 2007)
<i>Aloe vera</i>	Aloeaceae	Aloe-ulcine, aloe- émودية anthracène Anthranol, émودية d'aloès	Antitumoral Antifongique, Antibactérienne Hépatoprotecteur Antivirale	(Sakarkar et Deshmukh, 2011)

<i>Ananas cosmosus</i>	Bromeliaceae	Bromelain	Anticancéreuse	(Sakarkar et Deshmukh, 2011)
<i>Ficus carica L.</i>	Moraceae	Lectin	Anticancéreuse	(Agrawal et al. 1990)
<i>Majorana Organum</i>	Lamiaceae/ Labiatae	a-pinène, myrcène, a-terpinène, p-cymène et g-terpinène , linalol - terpinène-4-ol, a terpinéol, thymol carvacrol flavonoides	Antitumorale Antibactérienne Antifongique Antiseptique	(Ishaq et Yousef, 1985 ; Cosentino et al. 1999)
Suite de Tab.5				
<i>Zingiber officinale</i>	zingiberaceae	Gingerenon A Gingeols ,Curcumin Shogaol,zingerone	Anticancereuse Anti-inflammatoire	(Sarkarkar et al. 2011)
<i>Anabasis articulata</i>	Amarantaceae	Flavonoïdes, Tannins saponines, Alcaloïdes Carbohydrates glycosides, coumarines triterpènes	Anticancéreuse Antimicrobienne Antioxydante	(Chopra, 1956) (Maatalah et al. 2012 ; Mohammadi et al. 2016)
<i>Panax ginseng</i>	Aralaceae	Ginsenosides, Panaxosides		(Deshmukh et al. 2011)
<i>Cléome arabica L.</i>	Capparidaceae	Flavonoïdes glucosylés rhamnosylés	Anti-inflammatoire Antioxydante Antitumoral	(Touil et al. 1998 ; Bouriche et al. 2003 ; Djeridane et al. 2010)
<i>Pistacia lentiscus</i>	Anacardiaceae	Acide gallique Tannins Flavonoïdes, flavonols	Anticancereuse Antioxydante	(Djeridane et al. 2007 ; López-Lázaro, 2009 ; Balan et al.2007 ; Atmani et al. 2009)

<i>Allium sativum</i>	Amaryllidaceae	Allicin S-allylcystéine alliine, l'isoalliine, méthiine	Anticancéreuse Antimicrobienne Antivirale Anti-inflammatoire Antioxdante	(Tsubura et al. 2011 ; Santhosha et al. 2013 ; Bruneton, 2009) (Corzo-Martínez et al. 2007) (Omar et Al-Wabel, 2010)
-----------------------	----------------	--	--	---

5. Le cancer

Cette partie présente succinctement des généralités sur les cancers et leur prise en charge thérapeutique que ce soit par médecine moderne ou médecine traditionnelle sous sa forme contemporaine qui favorise les plantes avec un rapport bénéfiques. La recherche sur le cancer est devenue un domaine majeur de la recherche scientifique, qui soutient les fondements de la biologie moderne dans une large mesure, cependant l'étiologie des principaux cancers reste largement inconnue (**Tan et al. 2006**).

5.1. Définition

L'histoire de cette maladie remonte à la préhistoire avec la découverte de trace de tumeurs dans des ossements datant du Néolithique (9000-3300 av. J.C.) (**Delhedde et denhez, 2006**). Actuellement dans de nombreux pays en développement, le cancer est une maladie majeure menaçant la santé publique (**Balunas et Kinghorn, 2005 ; Tan et al. 2006 ;** il est la troisième cause de décès après les maladies contagieuses et cardiovasculaires (**Tanih, 2013**) et la principale cause de mortalité dans le monde (**Siegel et al. 2016 ; Jemal et al. 2008**).

On estime qu'il y a plus de 12,7 millions de cas de cancer diagnostiqués et 7,6 millions de décès chaque année dans le monde (**Jemal et al. 2011**) (**Tab.6**). L'estimation à long terme montre que d'ici 2030, le taux d'incidence du cancer serait multiplié par 1,8 (**Arafa et al. 2020**). (**Globocan, 2020**) a rapporté le rang des nouveaux cas de cancer, parmi les deux sexes et de tous âges, dans la région arabe.

Tableau 6: les types de cancer diagnostiqués chaque année dans le monde (**Jemal et al .2011**)

Types de cancer	Nombre de nouveaux cas chaque année	Nombre de décès chaque année
Males		
Poumon	1,095,200	951,000
Prostate	903,500	258,400
Colon/rectum	663,600	320,600
Estomac	640,600	464,400
Fois	522,400	478,300
Œsophages	326,600	276,100
Vessie	297,300	112,300
Femelles		
Seins	1,383,500	458,400
Colon/rectum	570,100	288,100
Col de l'utérus	529,800	275,100
Poumon	513,600	427,400
Estomac	349,000	273,600
Foie	225,900	217,680
Ovaire	225,500	140,200

À cet égard, la définition du cancer est la suivante : « une nouvelle croissance de tissu résultant d'une prolifération continue de cellules anormales capables d'envahir et de détruire d'autres tissus » (**King, 2000**). Un autre terme pour le cancer est "tumeur », signifie littéralement « gonflement » ou masse. Dans ce cas, il s'agit d'une masse de nouvelles cellules non structurées, qui n'ont aucune fonction connue dans la fonction physiologique du corps (**Hanahan et Weinberg, 2000**). La croissance et la division incontrôlées des cellules affectent le développement des tumeurs qui envahissent et endommagent les tissus sains qui les entourent (**Chen et al. 2016**) ; En effet les cellules ont développé la capacité d'envahir les tissus environnants et potentiellement métastaser à des sites distants (**Kessenbrock, Plaks et Werb 2010 ; Talmadge et Fidler, 2010**).

Des études à grande échelle, telles que l'Atlas du génome du cancer (TCGA), ont répertorié de manière exhaustive les aberrations génomiques à couches multiples dans plusieurs cancers (**Cherniack et al. 2013**).

5.1.1. Incidence du cancer en Algérie

En 2015, le nombre de cas de cancer dans le monde était estimé à 17,5 millions de cas. Selon les projections le nombre de cas de cancer par an devrait atteindre 22 millions en 2030 (**Forman et al. 2014**). L'Algérie a l'une des incidences les plus élevées en Afrique, avec un taux normalisé selon l'âge de 48,5 cas pour 100 000 (**Ferlay et al. 2017**).

On a vu l'incidence globale atteindre les 100/ 100 000 habitants, puis les 120/100 000. Même si ces chiffres paraissent faibles, comparés à ceux des pays occidentaux, il faut garder à l'esprit que la prise en charge du cancer est très lourde sur le plan financier et que les dépenses nationales de santé par individu et par an n'atteignent pas 200 \$ en Algérie (**Abid, 2009**). En effet 510 femmes sont décédées en 2012 des suites d'un cancer du col de l'utérus.

Ce nombre a doublé 1066 en 2018. Environ 1594 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année (estimations pour 2018) (**Chikhaoui et al. 2020**).

A noter que l'Algérie enregistre annuellement 30 000 nouveaux cas de différents types de cancer, soit une augmentation de 50% par rapport à l'année 2000 (**Bouزيد, 2002**) (**Tab.7**).

Tableau 7: Le rang des cas de cancer dans le monde arabe (Ferlay et al. 2021).

Utilisé avec l'permission du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) /GLOBOCAN, 2020)

	Pays	1 ^{ère}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}
1	Algerie	Sein	Colorectum	Poumons	Prostate	Vessie
2	Bahrain	Sein	Colorectum	Poumons	LNH	Leukemia
3	Comoros	Col de l'utérus	Prostate	Seins	Oesophage	Foie
4	Djibouti	Sein	Col de l'utérus	Colorectum	LOP	Prostate
5	Egypt	Foie	Seins	Vessie	LNH	Poumons
6	Iraq	Sein	Poumons	Colorectum	Leukemia	LNH
7	Jordan	Sein	Colorectum	Poumons	Vessie	Leukemia
8	Kuwait	Sein	Colorectum	Thyroïde	Prostate	LNH
9	Lebanon	Sein	Poumon	Prostate	Colorectum	Vessie
10	Libye	Sein	Colorectum	Poumons	Vessie	Prostate
11	Mauritanie	Sein	Col de l'utérus	Prostate	Foie	Colorectum
12	Maroc	Sein	Poumons	Colorectum	Prostate	LNH
13	Oman	Sein	Colorectum	LNH	Estomac	Leukemia
14	Palestine	—	—	—	—	—
15	Qatar	Sein	Colorectum	Prostate	Leukemia	LNH
16	Saudi Arabie	Colorectum	Seins	Thyroïde	LNH	Leukemia
17	Somalie	Seins	Col de l'utérus	Colorectum	Prostate	Leukemia
18	Sudan	Sein	Colorectum	LNH	Prostate	Leukemia
19	Syrie	Sein	Poumons	Colorectum	Prostate	Leukemia
20	Tunisie	Sein	Poumons	Colorectum	Vessie	Prostate
21	UAE	Sein	Colorectum	Thyroïde	Leukemia	Prostate
22	Yemen	Sein	Colorectum	Leukemia	Estomac	LNH

LNH : Le lymphome non hodgkinien

LPO : La Leucoplasie orale poilue

Les décès par cancer représentent 12 % du total des décès en 2016 (Belamri, 2016).

En effet elles détiennent un chiffre record des personnes atteintes de cancer à cause les mauvaises habitudes alimentaires qui jouent un rôle important dans la survenue de cette pathologie par le biais de l'industrialisation et la sédentarité (Oukkal, 2007).

L'Algérie a enregistré 43 920 nouveaux cas de cancer en 2017, soit une incidence de 112,2 nouveaux cas pour 100 000 habitants (93,7 nouveaux cas pour 100 000 chez les hommes et 131,7 nouveaux cas pour 100 000 chez les femmes (**Zidouni, 2019**).

Cette incidence est encore plus élevée dans les grandes villes comme Alger, où elle augmente manifestement (**Abid, 2009**). En 2014, le taux d'incidence standardisé du cancer était de 118,4 hommes et 136 femmes (**Hamdi et al. 2015**).

5.1.2. Le développement de cancer

Au cours de l'organogenèse, le développement, la détermination et l'organisation des cellules en tissus afin d'assumer les fonctions homéostatiques s'accompagnent d'une différenciation terminale, par laquelle les cellules progénitrices arrêtent parfois irrévocablement de croître à l'aboutissement de ces processus. En tant que tel, le résultat final de la différenciation cellulaire est dans la plupart des cas antiprolifératif et constitue une barrière claire à la prolifération continue qui est nécessaire au néoplasie. Il est de plus en plus évident que le déblocage de la capacité normalement restreinte de plasticité phénotypique afin d'éviter ou échapper à l'état de différenciation terminale est un élément essentiel de la pathogenèse du cancer (**Yuan et al. 2019**).

5.1.3. La Cancérogenèse

La perspective classique sur la malignité est que la cancérogenèse induirait une division incontrôlée de cellules, générant initialement une tumeur primitive et invasions locales secondaires (dues à la migration de cellules) et métastases (**Xu et al. 2017**) (**Fig.5**).

Les cancers possèdent donc la capacité d'envahir activement les tissus locaux et de se propager ensuite dans tout le corps.

L'invasion et les métastases sont les aspects les plus insidieux et les plus dangereux du cancer (**Liotta et Stetler-Stevenson, 1991 ; Liotta et Clair, 2000**), aussi bien la compréhension du phénomène cancer exige à la fois une connaissance des événements intrinsèques à la CST (cellule souche tumorale) et une analyse fonctionnelle des niches au cours de la cancérogenèse (**Moore et Lemishka, 2006**).

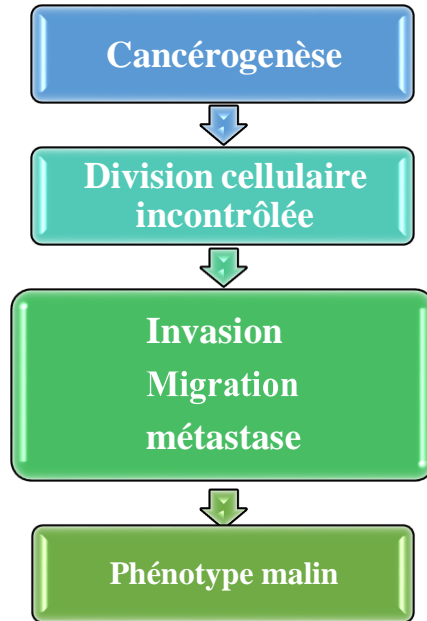


Figure. 5 : La perspective classique de la cancérogenèse
(Xu et al. 2017).

Cependant de nombreux mécanismes moléculaires pouvant être mis en jeu dans les différentes phases du développement d'un cancer dont ont décrit la croissance et la prolifération des cellules qui peuvent toucher n'importe quelle partie du corps et qui sont incontrôlables (Sakarkar et Deshmukh, 2011), il s'agit de processus de cancérogenèse qui se traduit par une prolifération excessive et incontrôlée, cette prolifération incontrôlée et non régulée de tumeurs cancéreuses peut entraîner la mort du patient (Kharwar et al. 2011), car les tissus proches peuvent être atteints puis il peut survenir une dissémination au niveau général traduite par le développement des tumeurs secondaires qui constituent les métastases dans différentes parties du corps, le principal danger de la mort dans les cancers (Fig.6).

Les métastases peuvent apparaître peu de temps après la chirurgie, mais peuvent également rester non détectées plus de dix ans avant de se manifester cliniquement (King, 2000 ; Chambers et al. 2002 ; Fidler, 2002).

D'un autre côté Plusieurs sources de données suggèrent que le stress oxydatif est impliqué dans les événements cellulaires associés à l'initiation, à la promotion et à la progression de la tumeur. En effet, comme discuté précédemment, il a été postulé qu'une étape majeure de la transformation maligne est l'induction de la modification de l'ADN dépendante des ROS, qui est suivie d'une augmentation du taux de mutation et acquisition d'un phénotype transformé par les cellules (**Frei et al. 1994**).

Les dommages à l'ADN doivent survivre et les nombreux processus de réparation de l'ADN doivent être lisibles par l'ADN polymérase, qui crée et verrouille la mutation. Si par hasard, cet endommagement de l'ADN entraîne une croissance sélective ou un avantage de survie pour la cellule, il peut devenir une lésion précancéreuse (**Takeda et al. 2004 ; Riedl et al. 2004**).

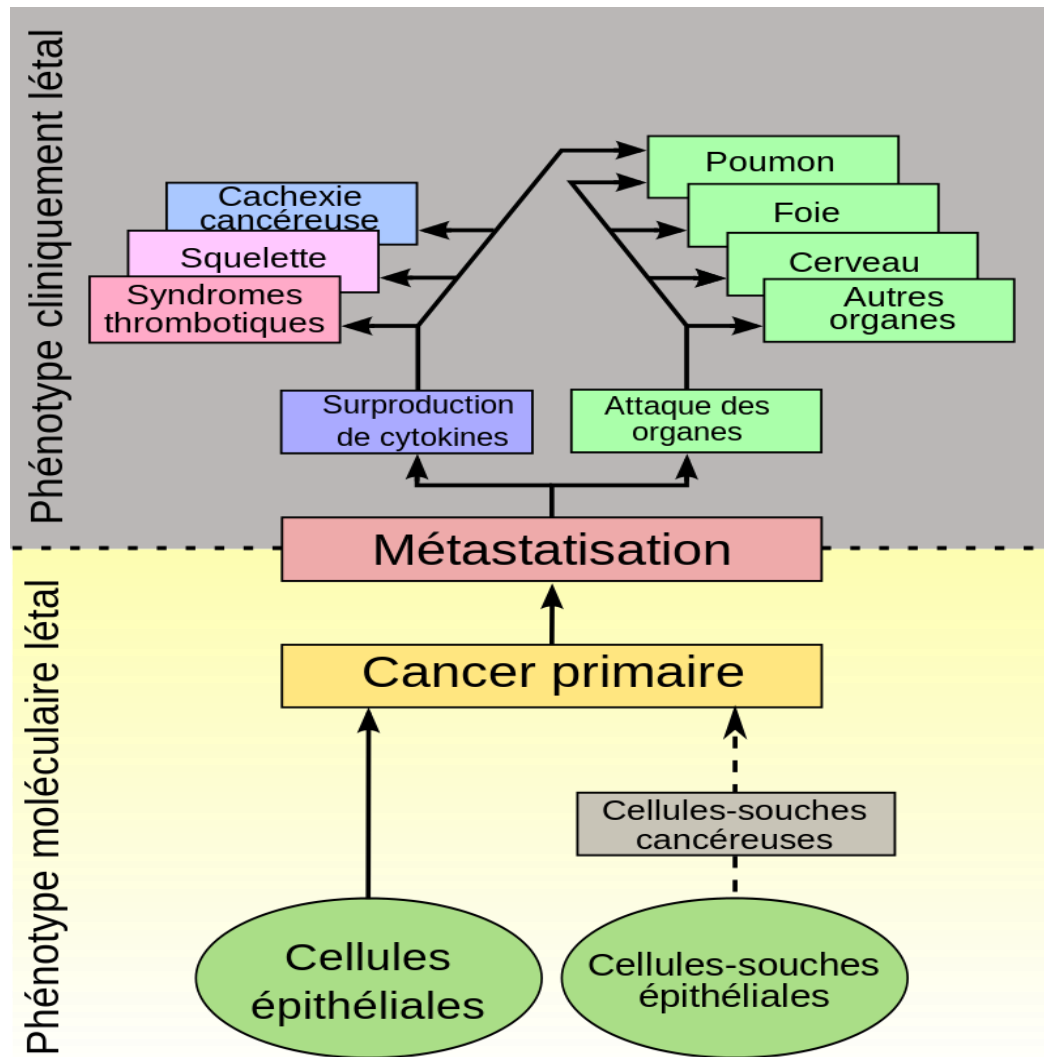


Figure 6. Le développement du cancer
(Lohberg et al. 2007)

En général le développement tumoral est régi par des processus cellulaires et moléculaires caractérisés par des biomarqueurs tels les facteurs de transcription, les facteurs de croissance, les chemokines et cytokines, les voies de signalisation, l'interrelation entre le processus inflammatoire et le cancer est caractérisée par plusieurs biomarqueurs (Fig.7).

Le cancer est donc une maladie des gènes dans laquelle il existe un déséquilibre entre les systèmes biochimiques qui régulent la prolifération et la mort cellulaire (apoptose).

Vu l'importance de la mort cellulaire, l'étude de ce processus a constitué l'un des principaux axes de recherche dans la lutte anticancéreuse de ces dernières années. La modulation de l'apoptose dans les cellules cancéreuses présente un très grand intérêt dans la lutte contre le cancer (Meng et cou, 2006).

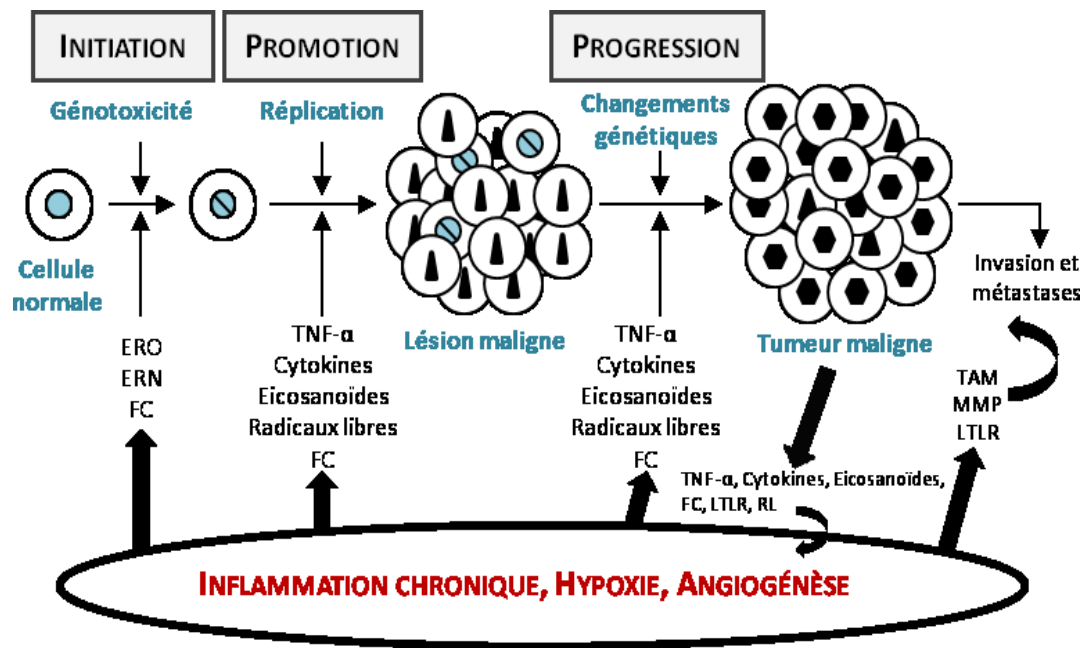


Figure 7. Le processus de la cancérogenèse (Sgambato et Cittadini, 2010).

Pendant les phases d'initiation, de promotion et de progression tumorale, plusieurs biomarqueurs sont surexprimés. Ces biomarqueurs ont des origines des phénomènes d'inflammation, d'hypoxie et d'angiogénèse. Ils peuvent aussi être produits par la tumeur elle-même créant un cercle vicieux de développement néoplasique. Les cellules immunes associées aux tumeurs expriment aussi les biomarqueurs responsables de l'invasion et des métastases.

En effet la propagation métastatique exige l'acquisition, par les cellules tumorales (**Fig.8**) de propriétés spécifiques correspondant successivement à toutes les étapes du processus métastatique (**Sethi et al. 2011**); elles doivent en effet:

- Perdre les propriétés d'adhérence sur leur support original ou avec les cellules voisines ;
- Franchir les barrières conjonctives qui structurent les tissus en digérant à l'aide de protéases les protéines qui les constituent ;
- Se mouvoir pour franchir des barrières vasculaires ;
- Echapper aux cellules circulantes chargées de la surveillance immunitaire ;
- Quitter la circulation lymphatique ou sanguine pour gagner l'organe où elles s'implanteront ;
- Retrouver des propriétés d'adhérence sur un support afin de permettre l'ancrage d'une nouvelle tumeur dans le site secondaire ;
- Disposer enfin des capacités de prolifération afin de reconstituer une tumeur ;

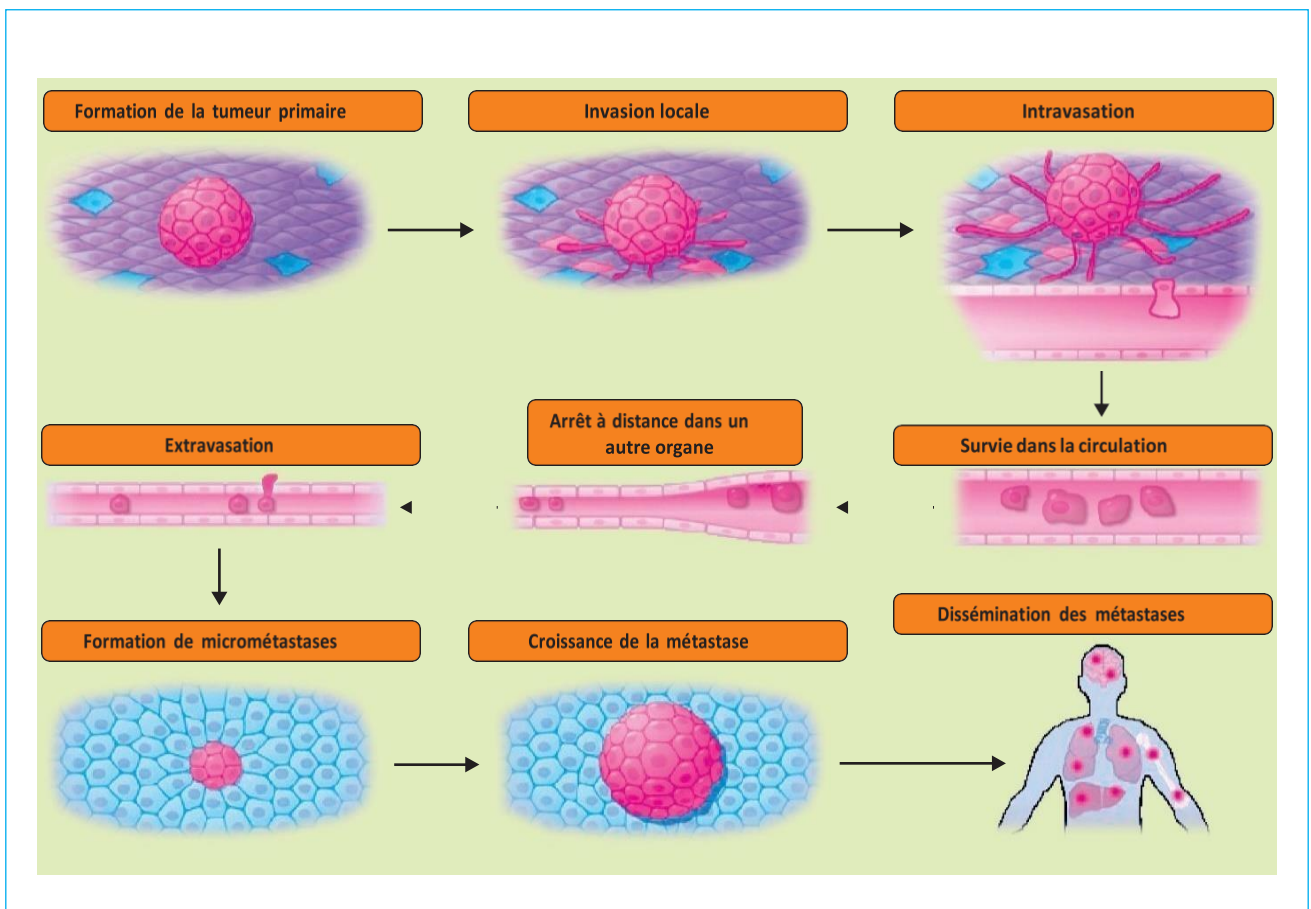


Figure 8. Les étapes de la cascade métastatique (Sethi et al. 2011).

5.1.4. Les facteurs de risque de cancer

On prévoit que d'ici 2030, le nombre de nouveaux cas et décès de cancer augmentera de 69% et de 72%, pour atteindre 21,4 millions et 13,2 millions respectivement alors que les cancers du poumon (12,7%), du sein (10,9%), du colo rectum (9,7%), de l'estomac (7,8%) et de la prostate (7,2%) sont les types de cancer les plus courants au monde (**OMS, 2008 ; OMS, 2013**).

La raison derrière l'augmentation des cas de cancer a été attribuée à la croissance démographique et au vieillissement, à l'obésité et aux facteurs héréditaires (**Fig.9**), car la prise de poids, le manque d'exercice approprié et les modèles de reproduction modifiés sont devenus la norme de la vie urbaine avec société économiquement développée (**Torre et al. 2015**).

Le tabagisme un autre facteur de risque, qui a été identifié comme l'activité la plus meurtrière, responsable du 20% des décès par cancer dans le monde et 70% du nombre total de cas de cancer du poumon (**OMS, 2017**), bien que des études récentes suggèrent que le stress oxydatif et l'inflammation peuvent modifier plusieurs conditions physiologiques qui ont ensuite conduit au développement du cancer (**Kim et Chang, 2014 ; Hussain et al. 2016**), c'est pour cette raison que les gouvernements de différents pays, sous la direction de l'OMS, maintiennent un registre national du cancer, dans lequel sont enregistrées les données épidémiologiques sur le cancer, il devient une campagne importante pour comprendre l'incidence et l'ampleur du problème (**Sarode et al. 2017**).

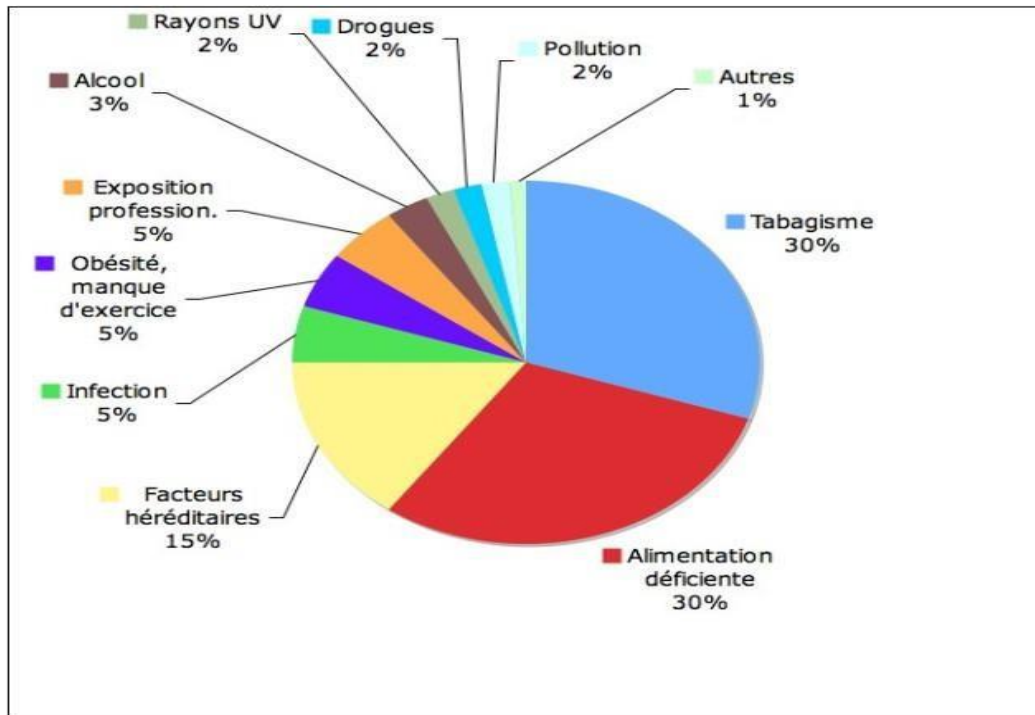


Figure 9. Facteurs de risques de cancer (Denis Gingras et Richard Béliveau, 2006).

5.2. Implication des espèces oxygénées dans le développement du cancer

L'une des molécules de signalisation clés qui jouent un rôle de premier plan dans de nombreuses maladies, y compris l'incidence et la progression du cancer, est les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Qian *et al.* 2019 ; Fardoun *et al.* 2017). En effet ce sont des molécules hautement réactives contenant de l'oxygène qui sont constamment produites par la métabolisation des organites, principalement les mitochondries, les peroxysomes et le réticulum endoplasmique. Il a mentionné que les processus favorisent la transformation maligne des cellules et améliorent la tumorigenèse. De manière contre-intuitive, une accumulation excessive de ROS précipite les effets anticancéreux, en particulier l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire (Moloney *et al.* 2018). Ce dernier se produit via l'apoptose, l'autophagie et la nécroptose (Helfinger et Schroder, 2018). La formation de tumeurs, y compris la production accrue de réactions espèces oxygénées (ROS), une diminution de la phosphorylation oxydative et une augmentation correspondante de la glycolyse (Carew et Huang, 2002 ; Chen *et al.* 2009).

La production accrue de ROS, y compris le superoxyde (SO) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), par les cellules cancéreuses est probablement le résultat d'un dysfonctionnement mitochondrial, car les mitochondries sont la principale source cellulaire de ROS. Quatre à cinq pour cent de l'oxygène (O₂) consommé par phosphorylation oxydative dans les mitochondries est converti en ROS dans des conditions normales, par conséquent, des défauts du système de transport d'électrons dans les cellules cancéreuses entraîneraient probablement une augmentation des niveaux de formation de ROS (Konstantinov *et al.* 1987 ; Szatrowski et Nathan, 1991 ; Wallace, 2008) (Fig.10).

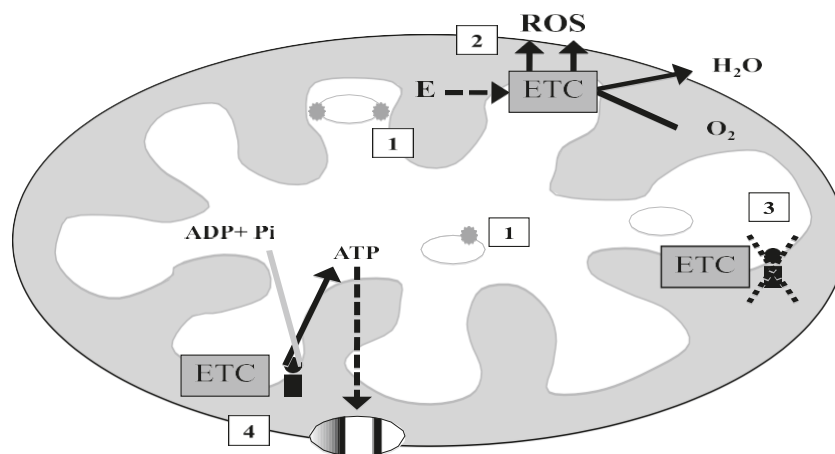


Figure.10. Altérations mitochondriales dans les cellules cancéreuses. (1) Des mutations du génome mitochondrial circulaire sont fréquemment observées, en particulier dans la région de la boucle D de contrôle. (2) Des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) résultent d'un transfert d'électrons inefficace le long de la chaîne de transport d'électrons (ETC). (3) Régulation à la baisse de l'ATP synthase b, une sous-unité impliquée dans la phosphorylation oxydative. (4) Translocation de l'hexokinase II, une enzyme impliquée dans la première phase de la glycolyse, vers la membrane mitochondriale externe où elle a un accès facile à l'ATP généré par la phosphorylation oxydative.

Cependant un bénéfice attendu des antioxydants est leur capacité à diminuer le risque de cancer, en diminuant les dommages à l'ADN et les mutations induites par les espèces réactives de l'oxygène (**Matera et al. 2016**). Cependant, plusieurs études cliniques montrent à l'inverse que les antioxydants augmentent le risque de certains cancers, dont le cancer du poumon (**Bjelakovic et al. 2007**). Une étude récente suggère en outre que les antioxydants pourraient être nocifs dans la progression du cancer du poumon.

5.3. La mort cellulaire programmée

L'apoptose est un mode de mort cellulaire qui facilite les processus fondamentaux tels que le développement (par exemple, en supprimant les tissus non souhaités au cours de l'embryogenèse) et la réponse immunitaire (par exemple, en éliminant des cellules T auto-réactives). Ce type de mort cellulaire se différencie morphologiquement (**Fig.11**).

Le processus d'apoptose peut être décrit en faisant référence à des phases distinctes, nommées phase (régulatrice, effectrice et de digestion) (**Srasser et O'Conner, 2000**).

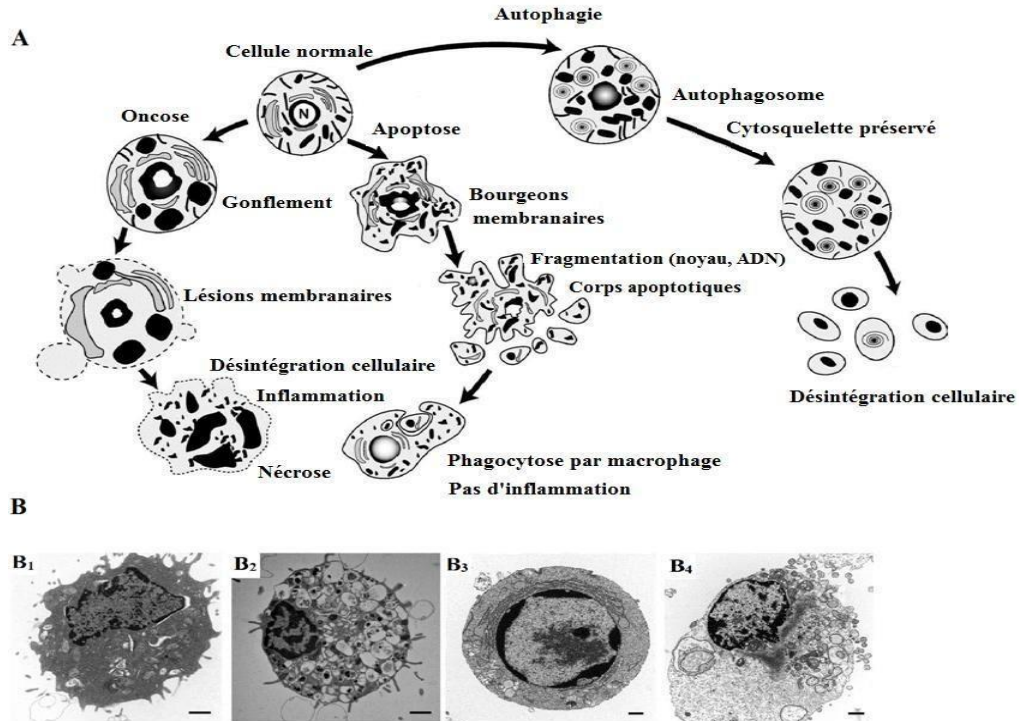


Figure.11 Représentation schématique des caractéristiques cytologiques des principaux modes de la mort cellulaire (A) (Buja et Vela ,2008). Caractéristiques morphologiques d'une cellule à l'état normale (B1), nécrose (B2), apoptose (B3) et d'autophagie (B4) (Edinger et Thompson, 2004).

6. Les types de cancer

Tous les cas de cancer ont été classés en fonction de classification internationale des maladies pour l'oncologie sauf cancers chez les enfants et les adolescents, classés selon la classification internationale du cancer de l'enfance (ICCC) (Steliarova et al. 2005 ; Fritz et al .2000), Pour cela on distingue :

6.1. Le cancer du poumon

Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité dans les pays en développement. En 2012, ce type de cancer a représenté 13% des cas nouvellement diagnostiqués. Le tabagisme est responsable de 85% des cancers du poumon (Ferlay et al .2013).

D'autre part des statistiques récentes montrent que, dans le monde, il est responsable de plus de 1 000 000 de décès chaque année (**Parkin et al. 2005**), cette mortalité très élevée découle du caractère généralement tardif du diagnostic autant que de la relative inefficacité des traitements.

En effet, les données du programme SEER3 (Surveillance, Epidemiology and End Results) pour la période 1996-2004 indiquent qu'environ 25 % des cancers du poumon et des bronches sont diagnostiqués à un stade régional (atteinte ganglionnaire sans métastases) et 50 % à un stade avancé (stade à distance tumeurs métastatiques), en fait des biomarqueurs épigénétiques circulants ont été détectés dans les tumeurs malignes du poumon (**Tomasetti et al. 2017**). Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes dits « non-a petites cellules » (*Non-Small Cell Lung Carcinomas*, (NSCLC)) représente environ 85% de l'ensemble des tumeurs du poumon, qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, et les carcinomes dits « à petites cellules » (*Small Cell Lung Carcinoma*, SCLC) qui regroupent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultra structurales communes, dont en particulier la présence de granules neuro sécréteurs et une importante activité mitotique représentant environ 15% des cancers du poumon (**Govindan et al. 2006**).

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi étapes, caractérisé par une progression vers le phénotype invasif d'une ou d'un petit nombre de cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques leur conférant un avantage prolifératif (**Hanahan et Weinberg, 2000**).

En ce qui concerne la détection précoce, la mise en évidence de mutations spécifiques associées aux étapes précoces de la cancérogenèse (et caractéristiques de différents mécanismes de mutagenèse) représente un espoir considérable (**Hung et coll, 2005**).

Par ailleurs l'analyse des acides nucléiques circulants a été reconnue comme un outil potentiellement utile pour le dépistage, le pronostic et le traitement du cancer, à mesure que les niveaux de ces acides nucléiques changent au cours de la transformation cellulaire (**Schwarzenbach et al. 2011**), mais le principal problème est de mettre au point des stratégies pour la détection et l'évaluation de ces altérations dans des biopsies de très petite taille.

Ceci dans des cellules exfoliées obtenues par lavages bronchiques, ou par l'étude des fragments d'ADN contenus dans les expectorations (**Wang et coll, 2006**).

6.2. Le cancer gastrique (GC)

Le cancer gastrique (GC) est l'une des tumeurs malignes les plus courantes, se classant au quatrième rang chez les hommes et au cinquième rang dans le monde. C'est une des principales causes de décès par cancer (**Jemal et al. 2010**). Par contre les (GC) sont généralement diagnostiqués à un stade plus avancé, ce qui affecte le taux de survie à 5 ans, qui est d'environ 20% à 25% dans le monde (**Bediaga et al. 2016**). Le (CG) est principalement divisé en deux types principaux d'adénocarcinome gastrique ; intestinal et diffus.

La séquence des événements pathologiques conduisant au cancer gastrique est également différente entre les 2 sous-types alors que le cancer gastrique de type intestinal débute par une infection à *Helicobacter pylori* suivie par une gastrite chronique, une atrophie, une métaplasie intestinale, une dysplasie et un adénocarcinome, il est caractérisé par la présence d'adénocarcinome bien différencié et par un schéma de croissance expansif.

Tandis que le cancer gastrique de type diffus est caractérisé par la présence d'adénocarcinome peu différencié et un modèle de croissance infiltrant (**Yuasa et al. 2003**) survient au cours d'une séquence d'événements plus courte et moins bien caractérisée (**Yuasa et al. 2003 ; Fox et al. 2007**). Il semble se développer indépendamment des lésions préneoplasiques (**Carneiro et al. 2004 ; Humar et al. 2009**).

En outre les différences dans les caractéristiques clinico- pathologiques entre ces deux types histologiques indiquent que le développement se produit par des voies moléculaires distinctes (**Tahara et al. 2004 ; Calcagno et al. 2005**). Au demeurant, le (GC) reste une cause majeure de mortalité malgré le déclin du taux dans le monde et une des tumeurs présentant une fréquence élevée et précoce de méthylation aberrante et qui pourrait être utile pour la détection des tumeurs gastriques (**Calcagno et al. 2013**), vu la méthylation de l'ADN pourrait être un biomarqueur utile dans l'évaluation du risque GC, le diagnostic précoce, la prévision du pronostic du patient et l'évaluation de la sensibilité aux médicaments chimio thérapeutiques.

6.3. Le cancer de l'estomac

Il est dû à l'infection par une bactérie : *Helicobacter pylori*. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a estimé que *H. pylori* était responsable de 6,2% de tous les cancers (**Plummer et al. 2015**). En 2012, environ 81 500 nouveaux cas de cancer de l'estomac et 58 500 décès associés sont survenus en Europe (**Ferlay et al. 2015**).

Pour les patients atteints de cancer métastatique, les progrès récents sont cependant modestes avec les différentes polychimiothérapies testées (**Van et al. 2008**), par ailleurs le traitement du cancer de l'estomac non métastatique repose sur la chirurgie dont l'étendue dépend du type histologique et de localisation anatomique de la tumeur.

En cas de cancer non-linitique de l'antrum, le traitement de la tumeur repose sur une gastrectomie des 4/5, tandis que le cas de cancer du corps gastrique ou de limite (ou d'adénocarcinome à cellules indépendantes), le traitement est la gastrectomie totale (**Créange et al. 2016**).

Toutefois se concentrer sur des facteurs de style de vie modifiables pourrait avoir un impact sur la réduction du risque de cancer de l'estomac associé à *H. pylori* (**Pasechnikov et al. 2014**). Les études étudient généralement l'impact indépendant des facteurs de style de vie sur le risque de cancer de l'estomac, mais on en sait moins sur l'impact du mode de vie en association avec cette bactérie.

6.4. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal est le cancer du côlon ou du rectum (gros intestin) dû à la croissance anormale de cellules qui envahissent ou se propagent à d'autres parties du corps, il représente une cause majeure de morbidité et de mortalité par cancer, avec environ 1,2 million de cas et 600 000 décès dans le monde chaque année (**Jemal et al. 2011**). L'incidence du cancer colorectal a augmenté rapidement au cours des dernières décennies et la mortalité a également augmenté sauf au Japon et à Singapour (**Hyodo et al. 2010**). Le côlon et le rectum sont liés anatomiquement, par conséquent les cancers du côlon et du rectum sont généralement considérés comme étant essentiellement la même maladie.

Cependant, ils diffèrent cliniquement sur un aspect très important : le cancer du rectum a un taux de récurrence locale sensiblement plus élevé (**Adam et al. 1994 ; Manfredi S et al. 2006**). Ce type de cancer évolue à travers une accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques, conduisant à la transformation de la muqueuse colique normale en cancer invasif (**Arend, 2013**), de plus le développement du CRC est attribué à la perte de stabilité génomique conduisant à l'acquisition de multiples mutations (**Ewing et al. 2014 ; Munteanu et Mastalier, 2014**). Le microbiote intestinal est également impliqué dans le développement du CCR (**Candela et al. 2011 ; Compare et Nardone, 2011 ; Hamer et al. 2012**), en provoquant une dysbiose, considérée comme un facteur de risque pour ce cancer (**Man et al. 2011**).

Par ailleurs les cellules souches intestinales (CSI) sont indifférenciées, multipotentes et auto renouvelables, ces dernières interviennent dans l'homéostasie et la réparation des tissus. Les CSI sont situés à la base d'invaginations de la muqueuse appelées cryptes (**Vaiopoulos et al. 2012**), chaque crypte comprend trois lignées cellulaires principales différenciées en fin de chaîne (entérocytes, cellules caliciformes et cellules endocrines) situées dans le tiers supérieur de la crypte, et éventuellement des cellules de type Paneth (**Boman et Huang, 2008 ; Medema et Vermeulen, 2011**). L'incidence du cancer colorectal en Algérie reste inférieure à celles observées en Europe et aux USA. Malgré une augmentation annuelle de 7 %, le dépistage du cancer colorectal en Algérie reste controversé (**Abid, 2016**).

À l'heure actuelle, certains chercheurs pensent que le cancer colorectal avec récurrence et facteurs de risque élevés devrait recevoir une chimiothérapie adjuvante; sinon, c'est inutile. Ces facteurs à haut risque incluent une différenciation tumorale médiocre, une invasion dans les veines, une obstruction ou une perforation et le nombre de ganglions lymphatiques analysés <12, T4 (**Van et al. 2002**). Dans le même temps, il a été constaté que la chimiothérapie adjuvante pouvait améliorer le taux de survie globale des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II de 2 à 5% au maximum et la mortalité par chimiothérapie est de 0,5 à 1% (**Schrag et al. 2002**).

6.5. Le cancer du foie

À l'échelle mondiale, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la troisième cause de décès par cancer (**Singal et al. 2015 ; Njei et al. 2015**). Ce cancer touche plus de 500 000 personnes dans le monde (**Ozen C et al. 2013**). Historiquement, le CHC a été plus répandu dans les pays en développement, toutefois au cours des deux dernières décennies, l'incidence a presque doublé dans les pays développés, cela est dû en grande partie à la cirrhose du foie (**El-Serag et al. 2014 ; Njei et al. 2015**) et plus élevée dans les pays asiatiques en raison de l'infection avec les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) (**Behnke et al. 2012**).

Plusieurs facteurs de risque, tels que l'alcool, l'infection (VHB, VHC), l'alimentation l'aflatoxine et les polluants environnementaux ont été proposés comme contribuer au développement CHC (**Herath et al. 2006 ; Mendy et al. 2010**). Cependant l'interféron a été efficace dans le traitement du CHC, notamment chez les patients infectés par le VHC (**Masuzaki et al. 2010**), mais les études épidémiologiques devraient être menée pour identifier des facteurs de risque supplémentaires pour le CHC et développer de nouveaux modèles de prévision du risque.

6.6. Le cancer du pancréas

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (et ses variantes histologiques), également appelé cancer du pancréas (CP), comprend 90% des néoplasmes pancréatiques exocrines (**Delellis, 2004**). Ce cancer très agressif est la quatrième cause de décès par cancer aux États-Unis (**Singh et al. 2007**). Plus de 80% des patients atteints de PC présentent une maladie avancée incurable par la chirurgie. La plupart des tumeurs de taille supérieure à 5 cm présentent des métastases disséminées à la présentation (**Adsay et al. 2005**).

Dans ce cadre (**Suzuki et al. 2004 ; Li et al. 2007**) ont identifié une sous- population de cellules de tumorigenèse au sein d'adénocarcinomes pancréatiques, ils ont utilisés des modèles animaux immunodéprimés en greffant à des souris immunodéprimées des biopsies d'adénocarcinomes pancréatiques humains.

En revanche les facteurs de risque prédisposant comprennent, la pancréatite chronique, l'exposition aux radiations et aux produits chimiques, le diabète sucré et les syndromes de cancer héréditaire (**Lowenfels et al. 2006**). Néanmoins le tabagisme la seule exposition environnementale à avoir systématiquement été associé à un risque accru de cancer du pancréas (**Risch et al. 2006**).

D'un autre coté peu d'options préventives ou de dépistage sont disponibles pour les personnes considérées à risque élevé (**Brentnall et al. 2000**), il n'existe aucun marqueur sérologique spécifique et sensible pour le diagnostic, par conséquent plusieurs études ont examiné la performance de biomarqueurs épigénétiques pour le diagnostic et la détection précoce des cancers du pancréas (**Stewart et al. 2013**), en effet le taux de survie à 5 ans s'améliore de 20 à 30% chez les patients porteurs de petits cancers précoces invasifs (généralement <3 cm) et candidats à la résection chirurgicale (**Singh et al. 2007**). Au total un diagnostic précoce de la PC avant une invasion franche est essentiel pour améliorer les résultats pour les patients.

6.7. Le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme (**Celik et al. 2016**). C'est le cancer le plus répandu chez les femmes dans le monde. On estime à 11 millions le nombre de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde en 2002 (**Kamangar et al. 2006**) et environ 178 480 nouveaux cas sont attendus aux États-Unis en 2007 (**Jemal et al. 2007**). Dans l'ensemble, les taux de survie à 5 ans sont d'environ 75%, les fourchettes allant de 92% pour les stades I (pT1, pN0, M0) à 15% pour les stades IV (M1) (**Sant et al. 2004**).

En 2003, un groupe de chercheurs (**AL-hajj et al. 2003**) a montré que les tumeurs mammaires dérivent de cellules souches somatiques adultes, afin de comprendre les mécanismes régissant l'hétérogénéité des tumeurs solides ont utilisé des modèles murins immunodéficients.

Les modifications génétiques telles que les mutations d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs, des alternances épigénétiques telles que la méthylation de promoteurs et la modification d'histones pourraient également conduire à l'initiation, à la promotion et à la métastase du cancer du sein (**Kantarjian et al. 2004**).

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans le traitement du cancer du sein au cours des dernières années, Cependant, la prévention est une approche efficace pour lutter contre le cancer du sein (**Forman et al. 2003 ; Ruso et Ruso, 2004 ; Hanf et Gonder, 2005 ; Winchester et al. 2006 ; Popat et Smith, 2006 ; Chan et Morris, 2006 ; Veronesi et Bonanni, 2005**).

Il existe plusieurs outils utilisés y compris l'échographie qui est devenue une modalité d'imagerie importante dans l'évaluation du sein (**Fine et al. 2004**), la mammographie, biopsie de tissu mammaire suspect par biopsie à l'aiguille fine et le traitement histopathologique (**Jones et al. 2010**) mais certaines de ces méthodes sont associées à de faux résultats positifs et à des conséquences néfastes.

D'autre part malgré l'incidence élevée, les survivantes du cancer du sein, qui ont utilisé des médecines complémentaires et alternatives (CAM), (*Complementary and Alternative Medicines*) associé à la thérapie anticancéreuse standard, à savoir: la chimiothérapie néo adjuvante qui réduit le volume de la tumeur, ce qui permet à davantage de patientes d'être traitées par chirurgie conservatrice du sein (**Van et al. 2001**) plus la radiothérapie, sont en augmentation (**Boon et al 2005 ; Nagykálnai et al. 2014**), ce qui a conduit à l'approche thérapeutique actuelle à un traitement systémique (**Hortobagyi, 2000**).

6.8. Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquemment diagnostiqué dans les populations occidentales. Environ 13 000 décès chaque année (**Haas et al. 2008**). Il a une incidence de 155,5 sur 100 000 en 2010 avec environ 217 730 nouveaux cas chez lesquels un homme sur 6 a reçu un diagnostic de cancer de la prostate au cours de sa vie (**Jemalet al. 2010**), la cause de décès par le cancer de prostate beaucoup moins fréquente que les causes Cardiovasculaires ou le cancer du poumon. (**Albertsen et al. 2011**).

En outre les hommes qui ont diagnostiqué un cancer de la prostate sont également plus jeunes que les générations précédentes, l'âge moyen au moment du diagnostic étant passé de 72 à 67 ans (**Shao et al. 2009**). Bien que de nombreux progrès aient été accomplis ces dernières années dans l'identification des facteurs de risque du cancer de la prostate, il reste encore beaucoup à faire en matière de recherche épidémiologique combinant biologie moléculaire et génétique dans le cadre d'études de population. Nous devons encore répondre à la question les cancers de la prostate à se développer et se propager ? (**Giles et al. 1997**). Naturellement, il serait préférable de prévenir le cancer de la prostate que de le traiter.

6.9. Le cancer du col de l'utérin

Ce cancer est dû à un papilloma virus, c'est le deuxième cancer le plus répandu au monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé, environ 90% des décès par cancer du col de l'utérin dans les pays en développement (**OMS, 2012**) et plus de 500 000 femmes dans le monde sont diagnostiquées chaque année avec cette maladie et près de la moitié d'entre elles en mourront, il se classe au quatrième rang en termes de taux de mortalité avec 2,6 millions de décès (**Li et al. 2018**). Des métastases au niveau du col utérin se produisent surtout dans les carcinomes du sein et de l'estomac et dans le colorectal (**Francisco et al. 2013 ; Berhili et al. 2014**).

La diminution spectaculaire de l'incidence et de la mortalité de ce cancer s'explique par les progrès de l'hygiène gynécologique, les infections favorisant la promotion et la progression de ce cancer, et la pratique du frottis cervico-vaginal, qui permet de détecter et lorsque le traitement curatif n'est plus une option, l'accès aux soins palliatifs est crucial (**OMS, 2014**).

7. Impact des plantes médicinales dans la prévention et /ou le traitement du cancer

Des études récentes sont orientées vers la découverte de composés naturels d'origine végétale qui ont des propriétés anticancéreuses potentielles et peuvent améliorer les effets toxiques induits par les agents anticancéreux traditionnels. Ce manuscrit met en lumière le rôle potentiel des plantes naturelles dans le traitement du cancer (**Kabel, 2020**).

En règle générale, l'utilisation des plantes dans le traitement du cancer a une longue histoire puisque ces dernières ont été donc la principale ressource pour la production de médicaments traditionnels efficaces (**Sewell et al. 2014**) et la source utile d'agents anticancéreux approuvés (**Dholwani et al. 2008**), elles sont connues pour leur activités anticancéreuses (**Hou et al. 2008 ; Sowemimo et al. 2009 ; Fadlalla et al. 2011 ; Sehwat et al. 2016 ; Roy et al. 2016 ; Roy et Bharadvaja, 2017**).

Par le processus de modifier les produits naturels ou par l'extraction de certaines molécules anticancéreuses des plantes médicinales, de nouvelles découvertes d'agents anticancéreux ont été rendu possible (**Srivastava et al. 2005**), par contre plusieurs extraits ont été écartés en cancérologie à cause de leur toxicité excessive malgré leur activité.

D'autres avec des effets secondaires sont négligeables (**Hamayun et al. 2006b ; Feng et al. 2005 ; Rahmawati et al. 2006**). En outre, ils sont plus accessibles (**Feng et al. 2005**), ont une meilleure compatibilité (**Kamboj, 2000**) et sont très acceptables (**Feng et al. 2005 ; Ghimire et al. 2005**). Certains produits chimiothérapeutiques à partir de plantes et leur mode d'action, sont répertoriés dans le (**Tab.8**).

Tableau 8 : Les plantes anticancéreuses et leurs mode d'action

Sources	Composé naturel ou ses dérivés	Mode d'action	Cancer inhibé	Références
<i>Podophyllum Spp.</i>	Podophyllotoxin	Comme un poison du fuseau mitotique, se lie le microtubule et provoque un arrêt mitotique en métaphase	Poumon	(Stahelin et Wartburg, 1991)
		Induire un blocage prémitotique dans le cycle cellulaire, à deux endroits spécifiques, soit en phase S, soit au début de la phase G, en se liant à et en stabilisant le complexe clivable ADN-topoisomérase II.	Poumons, testicules, les leucémies	(Stahelin et Wartburg, 1991 ; Imbert, 1998)
<i>Camptotheca acuminata</i>	10-hydroxy camptothécine, rinotécan (naturel) (CPT-11), SN-38 (Dérivés semi-synthétiques)	Inhibe l'action de la topoisomérase I, empêche la religation des brins d'ADN, ce qui entraîne la mort cellulaire	Leucémie colorectale du foie et de la nuque	(Chabot, 1997 ; Jiang et al. 2000)
<i>Taxus brevifolia</i>	Paclitaxel Naturel	Favorise l'assemblage des microtubules, les stabilise contre la dépolymérisation et inhibe la réplication cellulaire; provoque l'apoptose cellulaire.	Adénocarcinome avancé du sein et autres tumeurs solides	(Fan, 1999 ; Johnson et al. 1997)

La découverte de composés anticancéreux a été couronnée de succès lorsque des plantes médicinales nord-américaines ont mené à bien des essais cliniques et ont été commercialisées. Ces plantes étaient homologuées pour le traitement du cancer de l'ovaire (*Taxus brevifolia*), de la leucémie, lymphome et cancer du poumon et des testicules (*Podophyllum peltatum*) (Gurib-Fakim, 2006).

7.1. Sources végétales en tant que médicaments anticancéreux

Comment pouvons-nous trouver les composés anti tumoraux de l'avenir ?

L'étude sur les substances anticancéreuses dans les plantes s'est attachée à valoriser la source de nouvelles substances dites « leaders », composés bioactifs qui sont les chefs de file à la base du développement de nouveaux médicaments d'origine végétale (Saklani et Kutty, 2008), tels que la camptothécine et le taxol, sont très bénéfiques dans le traitement du cancer (Srivastava et al. 2005).

En effet les plantes ont été une source utile d'agents anticancéreux approuvés (Dholwani et al. 2008), elles sont considérées comme un véritable réservoir de molécules irremplaçables (Okigbo et Ajalie, 2005 ; Özçelik et al. 2005 ; Ouraïni et al. 2005 ; Kumaraswamy et al. 2008). Depuis 1961, neuf composés dérivés de plantes ont été approuvés aux États-Unis comme médicaments anticancéreux. Différents groupes sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9: Composés anti tumoraux d'origine végétale (Dholwani et al. 2008)

Vinblastine (Velban)
Vincristine (Oncovin)
Etoposide
Teniposide
Taxol (paclitaxel)
Navelbine (Vinorelbine)
Taxotere (Docetaxel)
Camptothecin (Camptosar, Campto)
Topotecan (Hycamtin)
Irinotecan

Autrement l'identification et l'utilisation clinique de certains principaux anticancéreux des produits phytochimiques tels que vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine), podophyllotoxines (étoposide, téniposide), taxanes (paclitaxel, docétaxel), camptothécines (camptothécine, irinotécan), etc, a ouvert une nouvelle exploration phytochimique contre le cancer (**Shoeb, 2006**) (**Fig .12**). Entre 1940 et 2006, 14% des médicaments anticancéreux disponibles étaient d'origine naturelle et cette proportion s'élève à 42% si on rajoute les médicaments obtenus par hémisynthèse (**Newman et al. 2007**).

La conception des médicaments anticancéreux peut être mesuré par le fait qu'environ 6% de tous les médicaments actuellement en cours d'essais cliniques pour le traitement du cancer sont soit des produits naturels (**Cragg et Newman, 2005**) soit des composés dérivés de produits naturels (**Cragg et al. 2005**), soit contiennent des pharmacophores dérivés à partir de produits naturels (**Cragg et al. 1997 ; Cragg et al. 2000 ; Cragg et Newman, 2000**) développés à partir des connaissances acquises (**McLay et al. 2012**).

Récemment les sociétés pharmaceutiques ont exploré plus de 25 000 plantes pour des médicaments anticancéreux, environ 60% des médicaments anticancéreux dans le monde ont été découverts d'origine végétale (**Sakarkar et Deshmukh, 2011**), par ailleurs les extraits de plantes médicinales et produits naturels, en raison de leur résistance aux médicaments et à la faible cytotoxicité, fournissent une aide précieuse dans le contrôle de la nature du cancer (**Mbaveng et al. 2011**).

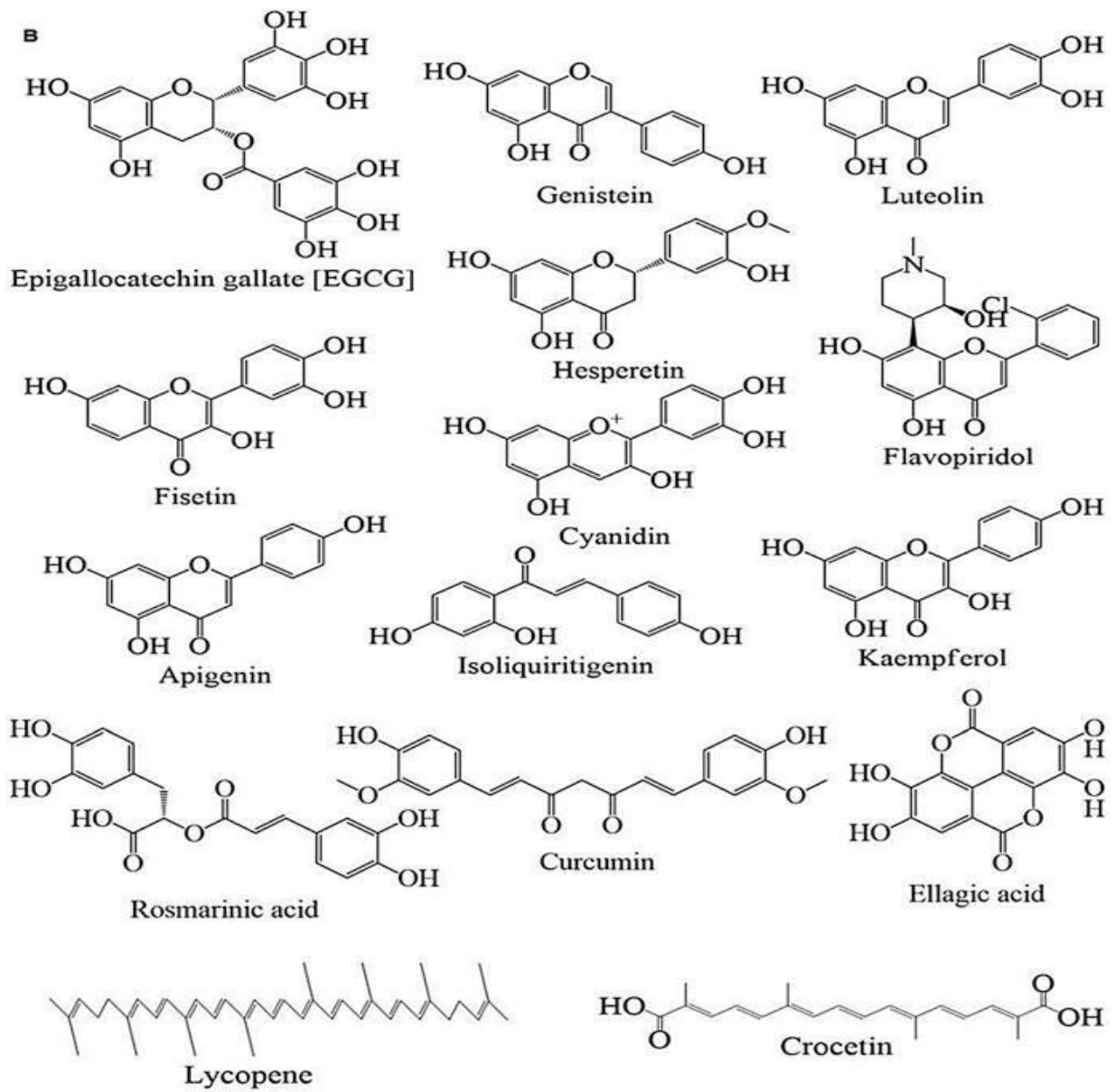


Figure 12. Structures de phytoconstituants majeurs anticancéreux
(Balunas et Kinghorn, 2005; Greenwell et Rahman, 2015).

En somme les limitations associées à la production de composés anticancéreux de plantes a conduit les scientifiques à exploiter une nouvelle arène de nouvelles ressources bioactives, les microorganismes. Ces entités microscopiques en particulier les champignons constituent un inépuisable et magasin renouvelable d'une pléthore de nouveaux composés bioactifs avoir des propriétés pharmaceutiques potentielles (**Chandra, 2012**).

7.2. Métabolites dérivés de plantes dans le traitement du cancer

Les métabolites secondaires sont exclusivement produits dans les plantes et sont associés à la croissance et au développement des plantes et considérés comme des produits de "traces secondaires" biochimiques dans les cellules végétales et non nécessaires au fonctionnement quotidien de l'usine (**Bernhoft, 2010**).

La découverte et le développement des tout premiers agents anticancéreux sont vingt alcaloïdes (vinblastine et vincristine) de *Catharanthus roseus* appartenant à famille des *apocynacées* (**Thingujam et al. 2015**), en outre un certain nombre de plantes ont été étudié pour leur activité anticancéreuse potentielle, et plus de 3000 espèces de plantes ont été répertoriés comme plantes anticancéreuses (**Kaur et al. 2011**). Sur cet égard une étude menée par (**Pantuck et al. 2006**) à Los Angeles a montré une diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) chez les patients traités atteints d'un cancer de la prostate. Ces patients ont consommé 6-8 onces de jus de grenade et 4 des 46 patients ont vu leur taux de PSA diminuer de plus de 50% depuis le traitement préparatoire et 16 au total ont connu une diminution moyenne de 27% (**Pantuck et al. 2006**), dans une étude différente et plus récente (**Paller et al. 2013**). D'autres études menées sur diverses plantes médicinales et d'autres produits naturels de la nature ont montré l'activité cytotoxique contre différentes cellules cancéreuses (**Gordaliza et al. 2007**), Pour cela les composés naturels isolés à partir de plantes médicinales sont considérées comme des pistes prometteuses dans le développement de médicaments anticancéreux (**Rao et al. 2016**), ils constituent une approche prometteuse pour lutter contre le cancer et menacer le pronostic vital chez l'être humain (**Karikas et al. 2010 ; Catalano et al. 2014**).

7.3. Traitements des cancers

Le cancer, prolifération et migration illimitées de cellules, est un fléau qui afflige l'humanité depuis des temps immémoriaux. Malgré les progrès spectaculaires réalisés par la science médicale au cours du siècle dernier, le traitement du cancer reste une énigme, il constitue l'un des aspects les plus complexes de la prise en charge médicale. En effet son objectif est l'élimination de la tumeur cancéreuse ainsi que la prévention de l'apparition d'autres tumeurs localisées ou métastatiques ce qui justifié pourquoi les options thérapeutiques sont en partie basées sur le stade de ce dernier avec le type de cancer et certains marqueurs biochimiques ainsi que l'âge et l'état de santé général du patient sont évidemment à considérer lors de la décision quant aux traitements oncologiques choisis (**Evans et al. 2005a**).

Le rapport mondial sur le cancer 2014 du Centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé a déclaré que l'incidence du cancer a augmenté à un nombre alarmant d'environ 14 millions de nouveaux cas dans le monde en 2012, et il devrait augmenter jusqu'à atteindre 19,3 millions de cas individuels par an d'ici 2025 (**Gulland, 2014**).

7.4. Méthodes de traitement

Il y'a plusieurs méthodes de traitements du cancer, on distingue :

- Un traitement par thérapie moderne qui implique les méthodes classiques à savoir la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie cytotoxique, hormonothérapie, immunothérapie), seules ou en association, en fonction du stade du cancer, du degré de malignité, de la localisation et de la taille).
- Un traitement alternatif, qui regroupe toutes les méthodes alternatives, utilisées souvent en association avec les méthodes classiques pour diminuer la dose du traitement et améliorer les résultats (**Téallier, 1836 ; Arthur, 2008 ; Wiley-Liss, 2008**).
- Le traitement traditionnel ou la place du règne végétal dans la thérapeutique anticancéreuse est considérable.

7.5. Traitement par thérapie moderne

➤ **La chirurgie**

La chirurgie un traitement oncologique consiste en l'ablation de la tumeur, partiellement (chirurgie limitée) ou dans sa totalité (chirurgie monobloc radicale) la résection totale de l'organe où se situe la tumeur, notamment lorsque le cancer est plus avancé (**Honea, Brant et Beck, 2007**), ce qui permet de soulager les symptômes et de réduire les risques de propagation du cancer chez le patient (**Auckland, 2008 ; Lefferts, Bartels et al. 2008**). Elle joue un rôle central dans le traitement précoce et le risque d'infection peut être élevé chez des patients à système immunitaire fragile (**Givel et al. 2007**).

Toute fois l'application d'appareils robotisés peut permettre de surmonter les inconvénients techniques de la chirurgie laparoscopique (**Liao et al. 2013**).

➤ **La chimiothérapie**

La chimiothérapie est l'une des principales méthodes de traitement utilisées pour éradiquer une tumeur, l'objectif du traitement n'est plus curatif mais il s'agit de stabiliser l'évolution de la maladie. Du fait de la gravité des atteintes cancéreuses, il existe toute une gamme de thérapeutiques dont la place de choix est réservée à la chimiothérapie (**Boyle et al. 2005**) de plusieurs modalités d'utilisation :

- La chimiothérapie curative vise la guérison totale du malade
- La chimiothérapie neo-adjuvante vise une première diminution du volume tumoral pour préparer un traitement local ultérieur.
- La chimiothérapie adjuvante est consécutive à un traitement local ou locorégional.
- La chimiothérapie palliative cherche à améliorer la qualité et la durée de la vie du malade.

Cette dernière modalité d'utilisation consiste en l'administration de substances chimiques, cytotoxiques pour les cellules souches, dans le but d'arrêter ou de ralentir l'évolution de la multiplication des cellules tumorales, ainsi que de limiter ou prévenir la formation des métastases elle est habituellement administrée par voie intraveineuse selon un schéma cyclique et provoque des effets secondaires tels que nausées, vomissements, perte de cheveux, ainsi que de mauvaises numérations sanguines (**Lee et al. 2014**).

Malheureusement, la plupart de ces agents chimio thérapeutiques qui interagissent avec les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN (**Penot, 2007 ; Vaughn, 2007**) sont aussi cytotoxiques pour les tissus ns, ceci explique les nombreux effets secondaires de la chimiothérapie, qui sont pour la plupart du temps tardifs et qui touchent certains organes en particulier, comme le cœur, le foie et les reins (**Zelnak, 2007 ; Gerber, 2008 ; Srikanth, Davies et al. 2008**).

➤ **La radiothérapie**

La radiothérapie vise à cibler la tumeur maligne de façon spécifique à l'aide de rayonnements intenses c'est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants. On distingue plusieurs formes de radiothérapie, dont l'efficacité varie selon le type et la localisation de la tumeur, elle vise à éradiquer localement toute trace de cancer, elle peut être utilisée seule (permettant souvent dans ce cas une conservation des organes) ou en association avec la chirurgie (**Meyer et al. 2007**).

➤ **L'immunothérapie**

L'immunothérapie anti-tumorale a connu de grands progrès ces dix dernières années. Cette méthode vise au renforcement des défenses naturelles, spécifiques ou non, de l'individu contre la tumeur (**Old,1996 ; Guillot,2006**). On distingue trois formes d'immunothérapies: l'immunothérapie passive, l'immunothérapie active et l'immunothérapie adoptive.

➤ **L'hormonothérapie**

L'histoire de l'hormonothérapie date de 1941, lorsque Huggins découvre que la castration bilatérale réduit considérablement les douleurs osseuses des cancers métastatiques de la prostate (**Ebacher, 2003 ; Elsevier, 2003 ; Azria, Lemanski et al. 2004**).

Elle est envisagée lorsque le cancer est dit hormonodépendant, ce qui signifie que les cellules cancéreuses dépendent des hormones pour proliférer.

Cette thérapie est souvent utilisée pour traiter plusieurs types de cancers hormono-dépendants, notamment le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus, le cancer de la thyroïde, le cancer du sein, elle agit sur la production des hormones responsables de la prolifération des cellules tumorales, soit par prise de médicaments pour la supprimer temporairement, soit par ablation de l'organe sécréteur de l'hormone impliquée ,par contre les traitements oncologiques, bien qu'efficaces, mais ne sont pas sans conséquences négatives sur les cellules saines (**Kopeina et al. 2017**).

➤ **La thérapie photodynamique**

La thérapie photodynamique, également appelée photo-chimiothérapie, consiste à injecter des agents photosensibilisants dans la veine ou sous la peau. Après une certaine période d'intervalle allant de quelques heures à quelques jours, ces agents sont activés dans le système en faisant passer différentes longueurs d'onde de la lumière en fonction du type d'agent photosensibilisant entraînant la sensibilisation des cellules cancéreuses et normales.

Les cellules normales se débarrassent de ces agents en quelques jours; Cependant, les cellules cancéreuses peuvent contenir ces agents pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Cette thérapie joue un rôle de soutien important dans le traitement des cancers de la bouche et de la peau ainsi que des cellules précancéreuses (**Van Straten et al. 2017**).

7.6.Traitements alternatifs

Les traitements alternatifs comprennent plusieurs types que l'on peut classer selon leur mode d'action principal. On distingue ainsi :

➤ **L'enzymothérapie**

Ce type de traitement revient à l'embryologiste John Beard, dans son ouvrage « Le traitement enzymatique du cancer et sa base scientifique », c'est une thérapie qui repose sur la combinaison d'enzymes protéolytiques jouant un rôle majeur dans le traitement biologique du cancer.

En effet les chercheurs récemment ont trouvé un moyen d'immobiliser ces enzymes, permettant ainsi de préserver leurs activités (**Demers, Agostinelli et al. 2001 ; Averill-Bates ; Cherif et al.**), mais elle est encore expérimentale, elle ne peut pas être prescrite en dehors d'essais cliniques.

➤ **La thérapie génique**

Une découverte récente fait renaître l'espoir d'un traitement anticancéreux ayant pour effet de réparer les gènes responsables de la maladie, ou bien un gène défectueux est remplacé par un gène normal afin d'aider le corps à lutter contre le cancer en utilisant un virus génétiquement modifié, allié à une chimiothérapie. Toutefois, les chercheurs se trouvent devant des obstacles difficiles à dépasser, s'est heurtée à trois problèmes principaux : une efficacité et une spécificité insuffisantes pour transférer des gènes d'intérêt, une mauvaise diffusion de l'effet du transfert de gène à l'intérieur du tissu tumoral (**Grill et al. 2003**).

➤ **La thérapie bactérienne**

Le potentiel des bactéries pour guérir le cancer est documenté depuis des centaines d'années. À la fin du dix-neuvième et au début du vingtième siècle, la thérapie bactérienne du cancer était en première ligne dans l'un des hôpitaux les plus importants au monde, le New York Hospital (qui deviendra plus tard le Memorial Sloan Kettering Cancer Center), dirigé par le Dr William B. Coley. En effet, les enregistrements anecdotiques remontent à au moins 200 ans et décrivent des patients cancéreux en rémission après une infection bactérienne (**William Coley, 2013**).

En 1867, un médecin nommé Busch signala qu'un cancer était en rémission lorsque le patient contracta l'érysipèle, maintenant connu sous le nom de *Streptococcus pyogènes* (**Forbes, 2010**). Bruns a intentionnellement injecté *S. pyogènes* à un patient atteint de cancer en 1888 et la tumeur a régressé (**William Coley, 2013**). Le futur succès de la thérapie bactérienne du cancer, cela dépend en partie de la façon dont les bactéries tuent différents types de cellules cancéreuses.

7.7. Traitements complémentaires

Ce type de traitement a pour éviter les effets secondaires et l'immunosuppression des thérapies classiques, on peut citer : la thérapie orthomoléculaire, la thérapie de différenciation, la galvanothérapie, la thérapie photodynamique, la thérapie anti-angiogénique, l'ozonothérapie et l'hyperthermie (D'Auria et al. 2007 ; Hanna et al. 2008).

En effet une étude réalisée en 2005 auprès de 956 patients atteints de cancer dans 14 pays européens à montrer que 35,9 % des patients avaient recours à une ou plusieurs médecines alternatives ou complémentaires, les plantes médicinales étaient les plus utilisées (Afsar et al. 2016). En effet, la pratique des soins intégratifs, appelée oncologie intégrative (Dobos et al. 2012) (Fig.13), rend possible l'acceptation de l'approche globale des soins du cancer par les professionnels de la santé, une fois que les modalités de CAM (Complementary and Alternative Medicines) peuvent répondre aux divers besoins des patients qui vont au-delà du simple soulagement des effets secondaires graves des traitements anticancéreux conventionnels

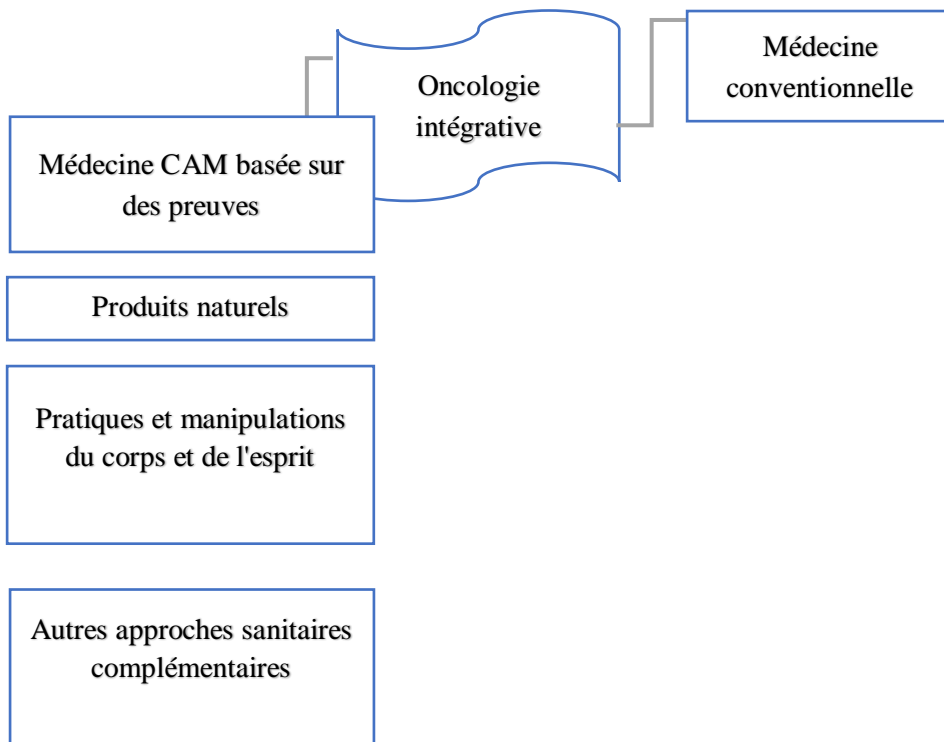


Figure 13. Composantes de l'oncologie intégrative (adapté de Dobos et al. (2012).

7.8. Traitement du cancer par médecine traditionnelle

Depuis le début de l'histoire, les êtres humains ont utilisé les plantes comme médicament et la médecine arabe ancienne étaient influencée par des pratiques médicinales en Inde, en Perse, en mésopotamie, (les civilisations sumériennes), de longue histoire d'utilisation (**Bahmani, 2014**), en Espagne, en Grèce (**Petri et al. 2015**). Elles sont prescrites et utilisées largement depuis des milliers d'années pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine (**Dutertre, 2011 ; Dutertre, 2016**), de traiter divers troubles et affections des systèmes (**Dolatkhahi et al. 2014**).

Il a été démontré que leurs effets secondaires étaient faibles (**Rafieian, 2013**) et possèdent un grand intérêt pour ses valeurs pharmaceutiques, cosmétiques et nutritionnelles (**Abdul Rasool Hassan, 2012**).

Cependant les traitements anticancéreux par les produits d'origine végétale, ont suscité l'intérêt des oncologues depuis la naissance de la chimiothérapie anticancéreuse, par la révélation en 1934 de l'effet antimitotique (au sens strict) de la colchicine sur le sarcome greffé type crocker de la souris (**Mathe et kenis, 1975**).

Les substances extraites de plantes connues plus d'intérêt après la découverte de l'effet leucopeniant des alcaloïdes de la pervenche en 1957 (**Sevenet, 1991**), cela a conduit à l'idée que la plante recelait des substances responsables de cette action, et que ces substances pouvaient peut-être agir sur des leucoses et leucémies, tandis que les médicaments à base de plantes sont utilisés avec succès pour le traitement du cancer avec moins d'effets secondaires (**Somasundaram et al. 2010**), car le médicament candidat dérivé des ressources naturelles de la plante est plus sûr et a peu d'effets secondaires (**Rocha et al. 2001 ; Vermani et Garg, 2002 ; Gurib-Fakim, 2006 ; Baker et al. 2007 ; Shukla et Singh, 2007**).

En effet, un nombre importants d'études *in vitro* ont montré que les extraits bruts, aqueux ou hydro-alcooliques, de quelques plantes médicinales exercent un effet cytotoxique sur différentes lignées de cellules cancéreuses (**Jo et al. 2008 ; Ray et al. 2010 ; Rakhi et al. 2011**) comme les flavonoïdes qui sont considérés parmi les molécules bioactives les plus importantes.

Mise à part le manque de médicaments essentiels, l'insuffisance des soins de santé, le coût élevé des médicaments et les habitudes socioculturelles des populations expliquent le recours aux pratiques traditionnelles à base de plantes médicinales (**Sanogo,2006**), car elles constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurale et urbaine, environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales(**Quyoun, 2003 ; Benkhigue et al. 2011**), qui représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent (**Badiaga, 2011**).

PARTIE II :

EXPERIMENTATIONS

1. Etude ethnobotanique

1.1. Introduction

Tout au long de l'histoire, les humains se sont appuyés sur les plantes médicinales pour la prévention et le traitement de presque tous les types de maladies connues. Environ 80% de la population mondiale utilise des remèdes à base de plantes comme principale forme de soins de santé (Evans, 2001). C'est particulièrement le cas dans les pays en développement, où la phytothérapie a une longue et ininterrompue histoire d'utilisation (Koduru, 2007).

En Afrique, les savoirs traditionnels sur les usages des plantes contre différentes maladies sont préservés à travers les générations et transmis de parent à enfant (Miara et al. 2018).

Ces connaissances, encore mal connues dans la majorité des pays africains, sont susceptibles d'apporter des solutions aux pathologies les plus complexes par la découverte de nouvelles plantes et composés naturels. Les études ethnobotaniques sur les plantes médicinales fournissent en permanence une plate-forme pour la découverte potentielle de nouveaux composés issus de plantes non ou peu étudiées pouvant être utilisés pour de nombreuses pathologies humaines et animales (Miara et al. 2019 ; Abubakar et al. 2019). Parmi ces maladies le cancer est probablement la maladie la plus importante, et il est souvent traité avec des plantes médicinales, en particulier dans les pays pauvres où l'accès aux traitements modernes et conventionnels est très difficile ou inexistant. Chaque année, des millions de personnes reçoivent un diagnostic de cancer, entraînant la mort dans la majorité des cas (Koduru, 2007) En réalité, cette maladie reste une menace majeure en termes de morbidité et de mortalité, car son incidence ne cesse d'augmenter (Siegel et al. 2017).

Les dernières données mondiales ont montré que le taux de cancer atteignait 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018 (Bray et al. 2018). Sur le continent africain, le cancer représente déjà entre 10 et 20 % des affections traitées, et un taux de progression de près de 100 % est attendu d'ici 2030 (Ferlay et al. 2013).

La mortalité par cancer est proportionnellement plus élevée en Afrique qu'ailleurs dans le monde, et elle devient un fléau qui touche de plus en plus les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il a été suggéré que les facteurs socio-économiques sont biologiquement incorporés et associés à différents marqueurs épigénétiques qui sont associés à un risque plus élevé de maladie dans ces régions, y compris le cancer (Castagné et al. 2018).

Actuellement, le traitement du cancer repose principalement sur la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie, la chirurgie et la chimiothérapie orale. Cependant, ces traitements non sélectifs entraînent souvent des effets secondaires dangereux (**Cosgrove et al. 2018 ; Wei et al. 2018**).

Selon **Alonso-Castro et al. (2012)**, il est nécessaire de découvrir des médicaments anticancéreux alternatifs plus puissants, plus sélectifs et moins toxiques que ceux actuellement utilisés. En effet, environ 60 % des médicaments actuellement utilisés pour le traitement du cancer ont été isolés à partir de produits naturels (**Gordaliza ,2007**), en particulier de plantes médicinales dont les molécules naturelles extraites présentent une source de soins prometteuse pour les patients atteints de cancer (**Pandey et Madhuri ,2009 ; Sharifi et al.2019**). Ces métabolites sont continuellement synthétisés par les plantes médicinales afin de s'adapter à différents facteurs biotiques et abiotiques pouvant être spécifiques à certaines régions avec des plantes spécifiques (**Sharifi et al.2019 ; Briskin et al.2000**). Selon **Alves-Silva et al. (2017)**, l'Afrique du Nord enregistre 3,8 % des nouveaux cas de cancer et 4,1 % des décès liés au cancer dans le monde. Au Maroc, l'incidence brute du cancer était de 123,1 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 77,5 pour 100 000 chez les femmes en 2012, tandis que la Tunisie a la prévalence la plus faible (96,6 pour les hommes et 52,9 pour les femmes). Pays africain en développement, l'Algérie a enregistré un nombre total de décès par cancer de 21 000 cas dont 10 000 décès chez les hommes et 11 000 décès chez les femmes (**OMS ,2014**). En 2017, l'office algérien du cancer a enregistré 41 948 nouveaux cas avec une incidence de 103,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Dans l'ouest du pays, le bureau a révélé 7 196 nouveaux cas dont 3 334 cas pour les hommes et 3 862 cas pour les femmes. Par ailleurs, les trois types de cancers les plus fréquents en Algérie sont : le cancer du sein (9862 nouveaux cas), le cancer du poumon (2412 cas) et le cancer colorectal (4934 cas). Par ailleurs, la flore algérienne est considérée comme l'une des plus riches d'Afrique du Nord avec plus de 4 449 taxons (**Dobignard et al.2010**), en particulier la région ouest du pays dominée par les montagnes de l'Atlas tellien occidental renfermant une importante originalité floristique (**Miara et al.2017**). Alors que plusieurs enquêtes ethnobotaniques ont été récemment publiées dans ce pays (**Miara et al.2018 ; Miara et al.2019**), seules quelques-unes d'entre elles mentionnent certaines plantes utilisées contre le cancer. De plus, aucune de ces études n'a abordé les plantes utilisées contre l'un des problèmes de santé publique les plus importants du pays.

De plus, et malgré la forte mortalité causée par le cancer dans la région ouest du pays, plusieurs personnes se sont étrangement remises de la maladie. Le plus surprenant est qu'un bon nombre de ces cas se trouvaient dans les derniers stades de la maladie.

La plupart de ces patients ont eu recours à la phytothérapie souvent en complément de la chimiothérapie par certaines plantes prescrites par des guérisseurs traditionnels "herboristes". D'autres personnes n'ont pas été très convaincues de l'efficacité de ces plantes, qui se retrouvent souvent en saturation (arrêt) de chimiothérapie (problèmes cardiaques ou autres), se tourner aussi vers les traitements traditionnels à base de plantes en dernière option. Dans ce contexte, la nécessité de définir les plantes qui ont effectivement une activité positive géant, stabilisant voire cicatrisant des cancers reste une urgence scientifique, car elle est susceptible de réduire significativement le nombre de décès une fois scientifiquement caractérisée. En effet, face à l'agressivité de cette maladie, les chercheurs ont vraiment besoin de nouvelles sources de composants bioactifs pouvant apporter des solutions à des problèmes spécifiques liés à certains types de cancer. C'est pourquoi il est désormais crucial de recenser ces connaissances sur les plantes et les recettes qui peuvent avoir un effet curatif sur cette maladie mortelle. D'une part, il s'agit évidemment d'une urgence, car chaque jour nous perdons des milliers de vies dans le monde, alors qu'aucun traitement efficace contre cette maladie n'a été identifié jusqu'à présent. Par contre, à notre connaissance, aucune étude ethnobotanique sur ce sujet n'a été publiée en Algérie, donc, cette enquête sera la première dans le pays. En effet, dans son étude sur les plantes médicinales nord-africaines traditionnellement utilisées dans le traitement du cancer (**Alves-Silva et al. 2017**) ont rapporté que seules deux enquêtes ont été publiées au Maroc (**Kabbaj et al. 2012 ; Chebat et al. 2014**), mais aucune étude n'a été enregistrée en Algérie. Le présent travail vise principalement à répertorier les plantes traditionnellement utilisées contre le cancer dans la région nord-ouest de l'Algérie. Les données obtenues à la suite des enquêtes prévues pourraient constituer une base de données complémentaire pour les chercheurs qui luttent contre ces maladies.

1.2. Zone d'étude

La région choisie pour notre enquête est située au nord-ouest de l'Algérie. On l'appelle souvent Algérie occidentale. D'une superficie de 63 785 km², ce secteur compte dix wilayas (provinces) dont les régions de Tiaret et de Tlemcen qui sont les sites de nos enquêtes ethnobotaniques (**Fig. 14**).

La wilaya de Tiaret est située à l'ouest de l'Algérie, faisant le lien entre les chaînes de montagnes du Tell Atlas occidental Tclin Occidental au nord et les hautes plaines steppiques plus au sud. D'une superficie totale de 208 793 km², elle compte 851 426 habitants, avec une superficie cultivée représentant 47,68 % de sa superficie totale. Tandis que l'étude climatique « diachronique » réalisée pour la station de Ain bouchakif (**Miara, 2011 ; Miara et al, 2011**), révèle une chute bioclimatique de la région de Tiaret entre les périodes (1913-1938 et 1985-2010). En effet, nous remarquons que la station de Tiaret est passée du subhumide inférieur au semi-aride inférieur au cours du vingtième siècle (1913-1938/ 1985-2010).

La wilaya de Tlemcen est située à l'extrémité ouest du pays à la frontière du Maroc à l'ouest, reliant le littoral au nord aux chaînes de montagnes de l'Atlas aux hautes plaines steppiques au sud. D'une superficie de 9017,69 km², cette région abrite une population d'environ 949 135 habitants. La région se caractérise par une importante diversité floristique (**Babali, 2014**).

Le climat de Tlemcen, de type méditerranéen (**Benabdeli, 1996**), se caractérise par deux saisons bien distinctes : des hivers doux et pluvieux et des étés secs et chauds avec des taux élevés de rayonnement solaire et d'évaporation.

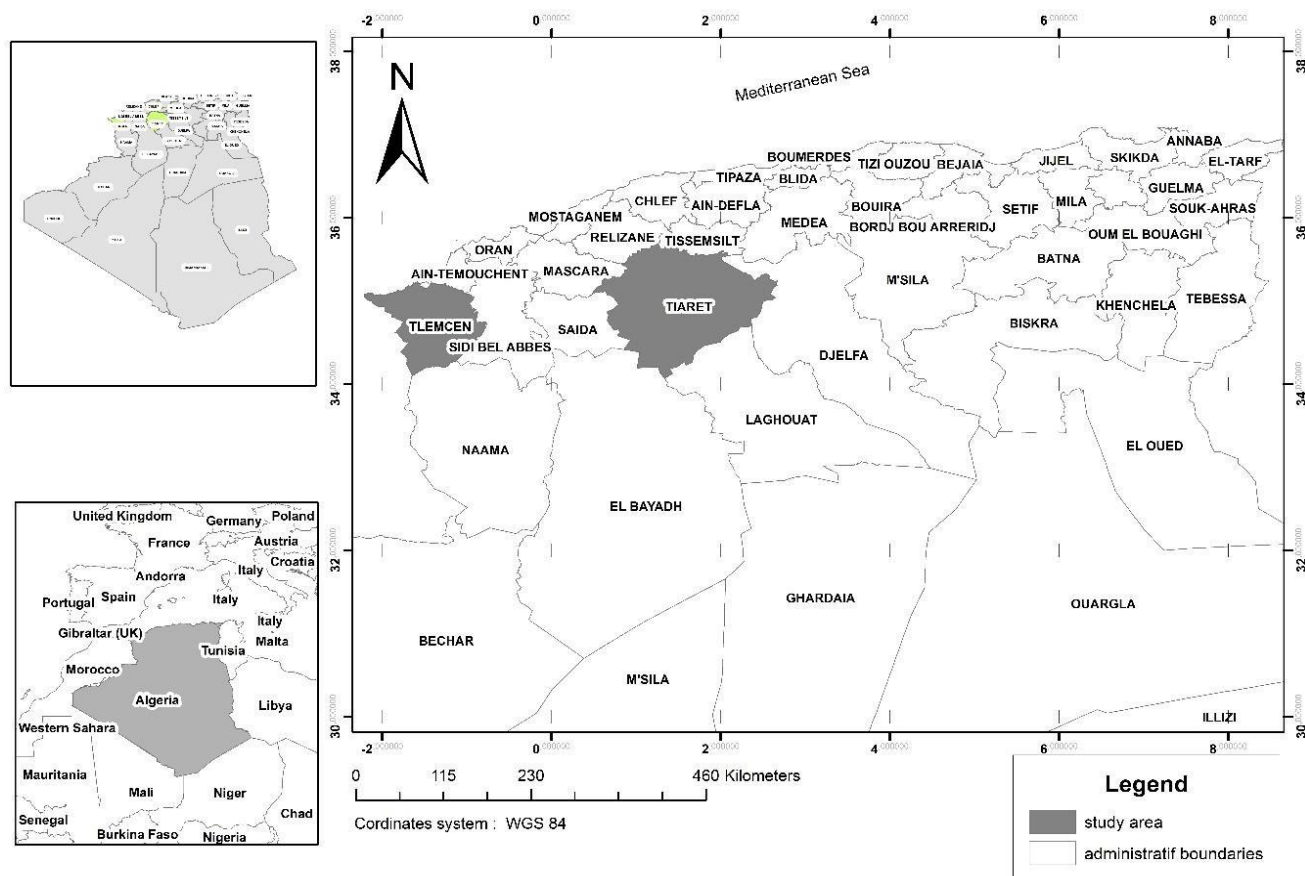


Figure 14. Position géographique de la zone d'étude

1.3. Matériel et Méthode

1.3.1. Echantillonnage

Au cours de l'année 2019 des enquêtes ethnobotaniques ont été réalisées dans les deux wilayas choisies pour cette étude au niveau des hôpitaux notamment les services d'oncologie, près des herboristes, des tradipraticien et des personnes âgées ayant des connaissances en phytothérapie.

1.3.2. Les enquêtes

L'enquête ethnobotanique est effectuée à l'aide d'un formulaire du questionnaire préconçue (**Annexe 1**) classé en deux parties, permettant de recueillir des informations portant sur le profil socio-économique du malade ainsi que des questions liées à l'utilisation des plantes ayant un effet contre le cancer. Elles sont réalisées dans les villes de Tiarét, Sougueur et Tlemcen .

Il s'agit de récolter les informations concernant l'informateur (age, sexe, niveau d'éducation, situation familiale, localité), puis les plantes et leurs usages (nom vernaculaire, origines géographiques, parties utilisées, mode de préparation, mode d'administration, type de cancer traité).

Comme toute enquête, des refus de participation ont été émis pour de multiples motifs : « je n'utilise pas les plantes médicinales », « l'oncologue ne permet pas la phytothérapie au cours la chimiothérapie » ...etc. C'est pareil pour quelques tradiparaticiens qui ont été fort discrets considerant ceci comme un secret de métier. Néanmoins, certains d'entre eux ont quant meme acceptés de particper à l'enquete après une explication détaillée des objectifs du travail.

1.3.3. Identification des plantes

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour identifier les plantes citées par les informateurs. En effet, certains patients nous ont accompagnés chez des vendeurs de plantes traditionnelles (Achaaba) pour nous montrer quelles plantes ils utilisaient. Dans ce cas précis, nous avons acheté des quantités des plantes indiquées puis les avons identifiées à partir des flores disponibles (**Battandier et Trabut, 1895 ; Maire, 1959 ; Quézel et Santa, 1962-63**).

Des spécimens de ces plantes ont été déposés dans l'herbier du laboratoire d'écologie de l'université de Tiaret. Par ailleurs, certains informateurs nous ont plutôt donné les noms vernaculaires des plantes en arabe ou en berbère.

Dans ce cas, nous avons utilisé, en plus des flores sus-citée, des ouvrages bibliographiques notamment : le répertoire des noms indigènes des plantes spontanées, des plantes cultivées et utilisées en Afrique du Nord (**Trabut ,1935**). Pour la nomenclature des taxons identifiés, nous avons utilisé l'indice synonymique de la flore nord-africaine (**Dobignard et Chatelain, 2010-13**).

1.3.4. Analyse des données

Les données ethnobotaniques ont d'abord été structurées selon le rapport d'usage (UR), qui représente le nombre de citations d'une seule plante utilisée par tous les informateurs.

Des statistiques descriptives ont été utilisés afin d'analyser les données recueillies notamment l'informant Consensus Factor (ICF) a été utilisé pour quantifier l'accord entre les informateurs sur la façon de traiter les différentes catégories de maladies. Cet indice est calculé selon la formule suivante :

$$\text{ICF} = (\text{Nur} - \text{Nt}) / (\text{Nur} - 1)$$

Où : **Nur** fait référence au nombre total de rapports d'utilisation pour chaque catégorie d'affection

Nt est le nombre de taxons utilisés dans cette catégorie. (**Trotter et Logan, 1986**). Les types de cancer ont été classés selon les propres classifications des informateurs, des informateurs qui spécifient souvent l'organe atteint.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Résultats et discussion

1.1. Profil socioéconomique des informateurs

1.1.1. Répartition selon le sexe

Au total, 211 informateurs ont été interrogés dont les femmes représentaient la majorité des informateurs avec (78,20 %), tandis que les hommes ne représentaient que 21,80 % (**Fig. 15**).

La prédominance des femmes dans ce type d'enquêtes a également été observée par (**Kabbaj et al. 2012**) au Maroc. En effet, cela pourrait s'expliquer selon ces auteurs par les fréquences élevées des cancers gynéco-mammaires dont le cancer du sein en Afrique du Nord, ou encore par le fait que les femmes s'occupent des patients atteints de cancer. Ces résultats confirment les observations de différents auteurs notamment : (**Salhi et al. 2010 ; Hélène, 2012 ; Jdaidi et al. 2016 ; Chohra et Ferchichi, 2019 ; Senouci et al. 2019 ; Meddour et al. 2020 ; Baziz et al. 2020**). En effet, ces auteurs ont remarqué que les femmes sont les plus détentrices du savoir phytothérapeutique traditionnel.

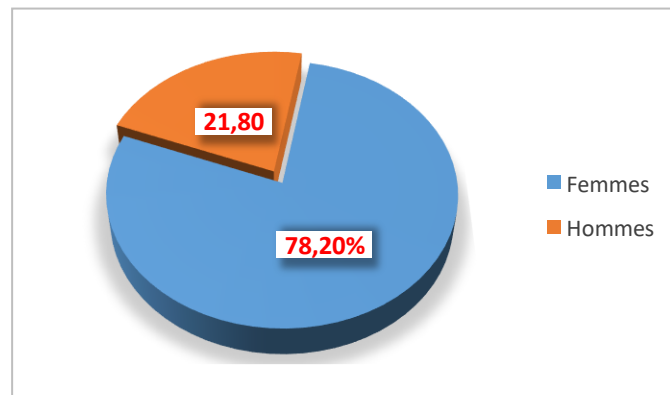


Figure 15. Répartition des informateurs selon le sexe

1.1.2. Répartition selon l'Age

Dans cette enquête, les personnes entre 41 et 50 ans représentaient la majorité des informateurs avec 46,92 %. Les autres tranches d'âge représentaient les pourcentages suivants : 51-60 (27,49 %), 60-70 (9,48 %), 70-80 (7,11 %) et 30-40 (5,21 %). Les personnes de plus de 80 ans avaient un pourcentage de 1,42%, tandis que les très jeunes (<30) étaient représentés par un pourcentage de 0,47% (**Fig. 16**).

Il s'avère que la tranche d'âge des 40 à 50 ans est celle qui utilise le plus souvent la médecine traditionnelle. Ces résultats corroborent avec l'étude de (**Ouadeh et al. 2021**) qui confirment effectivement que le nombre des jeunes utilisant les plantes médicinales est en progression à cause des connaissances et des pratiques en matière de médecine traditionnelle ayant été transmises à travers les générations. Un constat similaire a été également observé au Maroc par (**Kabbaj et al. 2012 ; Benkhniue et al. 2011**) et au Nigeria par (**Abubakar et al. 2020**).

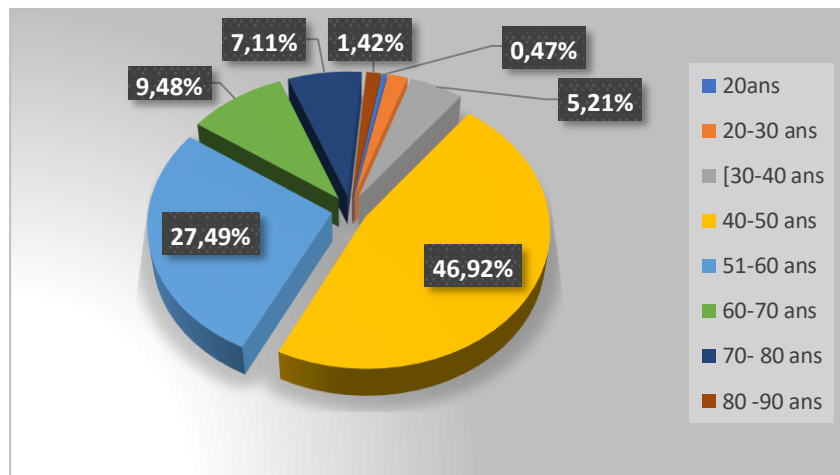


Figure 16. Répartition des informateurs selon l'âge

1.1.3. Répartition selon le niveau d'éducation

Concernant le niveau d'éducation, il s'avère que la majorité des patients sont analphabètes (63, 50%). Les personnes ayant fait des études primaires, secondaires et les lycéens avaient respectivement les pourcentages suivants : 0,94 %, 2,84 % et 3,79 %.

En revanche, les universitaires avaient un pourcentage intéressant avec 28,90% (**Fig. 17**). Cette répartition serait due vraisemblablement à la politique coloniale privant les algériens de l'instruction car les personnes nées avant l'indépendance et surtout les femmes étaient pour la majorité des analphabètes surtout dans les zones rurales ;

En effet, il a été souvent remarqué que les analphabètes dominent plus souvent les enquêtes ethnobotaniques dans les pays Nord-africains (**Briguiche et Zidane, 2019**).

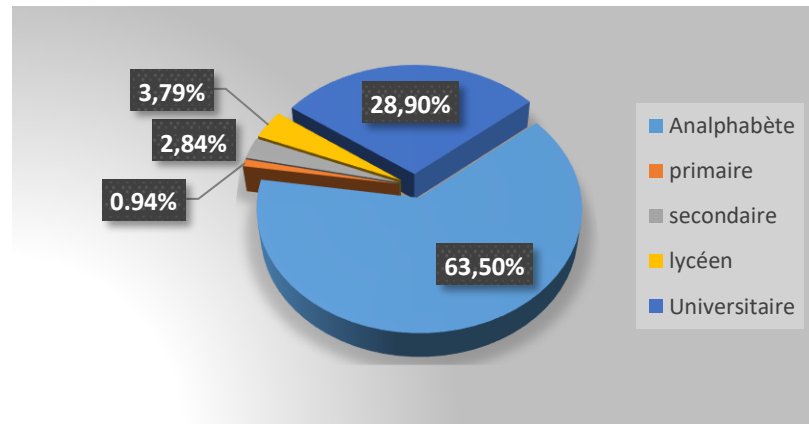


Figure 17. Répartition des informateurs selon le niveau d'éducation

1.1.4. Répartition selon la situation sociale et la localité

Sur l'ensemble des utilisateurs, 78% étaient célibataires, alors que 22% étaient plutôt mariés. Ces résultats sont proches de ceux obtenus au Maroc par **Benkhniqne et al** en 2011 avec un pourcentage de 80,8 % de personnes mariés contre 19.20% de célibataires. Cependant, d'autres études (**Salhi et al. 2010 ; Baziz et al. 2020**), rapportent plutôt des observations s'opposant à ceux avancés dans le présent travail. Selon la localité, il s'avère que 99% des informateurs alors que seulement 1% d'entre eux habitent plutôt la ville. (**Fig. 18 et 19**). En effet, nombreux travaux portant sur la phytothérapie traditionnelle notamment en région steppique : (**Miara et al. 2013**) dans la région de Tiaret (**Rebbas et al. 2012 ; Boudjellal et al. 2013 ; Sarri et al. 2014**) dans la région de M'sila, ont observés des résultats similaires.

De meme, ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par **Afifi et al. (2010)** dans leur étude portant sur 1138 patients atteints du cancer en Jordanie. (**Akyol et Öz, 2011**) ont cherché à évaluer l'utilisation de la thérapie complémentaire et alternative (CAM) par les patients turcs atteints de cancer. Selon eux, il s'avère que l'utilisation de la CAM peut également être liée à la disponibilité de telles thérapies dans un contexte géographique donné (**Akyol et Öz, 2011**).

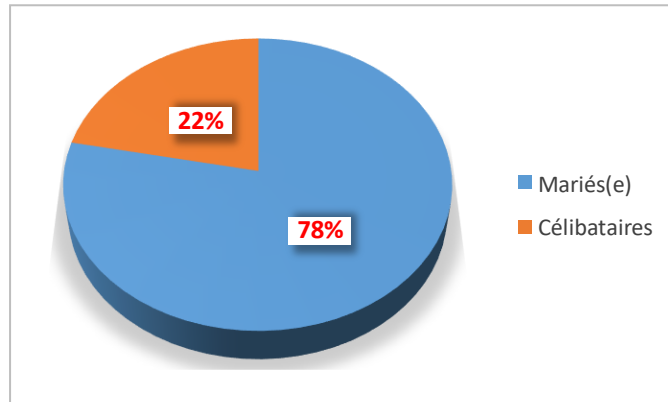


Figure 18. Répartition des informateurs selon la situation familiale

Par ailleurs l'enquête a également montrée que la quasi-totalité des malades utilisaient les plantes médicinales pour le traitement du cancer pendant les cures de chimiothérapie. En effet parmi les 211 patients, 208 ont eu recours à la phytothérapie en parallèle avec le traitement médical. Or, 2 patients ne subissaient que le traitement chimique, alors q'une patiente n'utilisai que le traitement traditionnel, et cela depuis 8 ans. En effet, le retour aux drogues naturels est de plus en plus courant afin de prévenir ou de soulager certains effets causés par le traitement médical du cancer (Cassileth et Deng, 2004 ; Trager-Maury et al. 2007). Ces résultats coroborent avec ceux de Afifi et al. (2010).

Selon Benariba et ses collaborateurs (2012), le recours à la phytothérapie au sein de la population algérienne était plus répandu chez les patients souffrant de cancer comparé à d'autres pathologies.

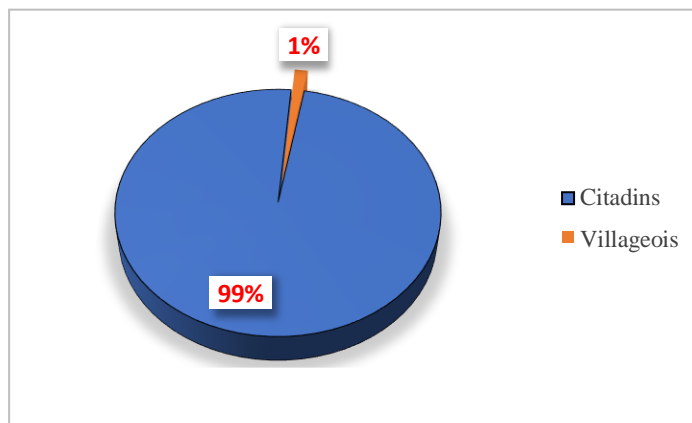


Figure 19. Répartition des informateurs selon la localité

1.2. Les plantes utilisées contre le cancer

1.2.1. Analyse floristique

Les 211 prospections réalisées ont permis d'identifier 53 plantes utilisées contre le cancer dans la région de Tiaret et Tlemcen. Ces plantes appartiennent à 35 familles botaniques dominées par les Lamiaceae (7 espèces, 13,2 %), les Apiaceae (6 espèces, 11,32 %) et les Rosaceae (7,54 %). D'autres familles telles que les Amaryllidaceae, les Asteraceae,

Les Fabaceae et les Zingiberaceae sont présentes avec 2 espèces (3,77 %), tandis que les 46 familles restantes sont représentées par une seule espèce (1,88 %) chacune (**Fig. 20**).

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Mehdioui et Kahouadji (2007)** et **Hseini et al. (2007)** au Maroc, par **Erasto et al. (2005)** en Afrique du Sud ainsi que par **Etuk et al. (2010)** au Nigeria. Il en est de même pour les plantes de la famille des *Apiaceae* et des *Rosaceae* qui sont aussi souvent utilisées contre le cancer au Maroc (**Kabbaj et al. 2012 ; Bahmani et al. 2017**), ont également observé certaines plantes de ces familles dans leur enquête ethnobotanique dans le sud de l'Iran.

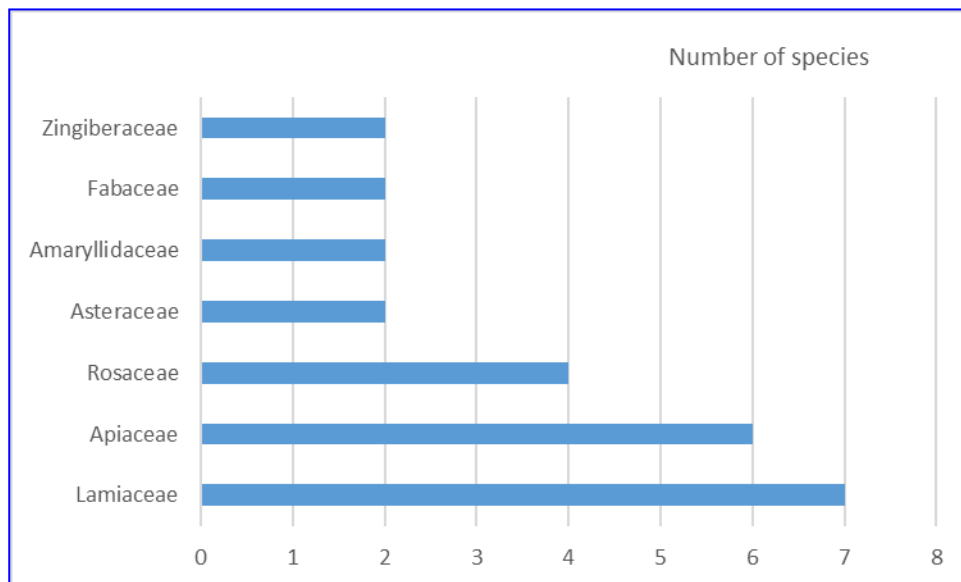


Figure 20. Les familles botaniques les plus représentées (nombre d'espèces)

1.2.2. Parties utilisées des plantes

Les résultats obtenus montrent que les feuilles sont la partie la plus souvent utilisée pour le traitement anticancéreux avec 36%. Les graines occupent la deuxième position (16%), tandis que les fruits arrivent en troisième position avec 12%. Par ailleurs, les autres parties (bulbes et rhizome, partie aérienne, racines, tige, écorce, plante entière, fleurs) sont représentées à moins de 10 % chacune (**Fig. 21**).

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par **Betti (2002)**, **Monteiro et al. (2010)** et **Dibong et al. (2011)**. En effet, les différentes parties de la plante ne contiennent pas les memes substances phytochimiques, ni les memes concentrations (**Boudjelal et al. 2013**).

Ainsi, le choix de l'organe végétal à utiliser dans le domaine thérapeutique provient de sa concentration en composés phytochimiques bioactifs responsables des propriétés médicinales des plantes (**Raterta et al. 2014**). La fréquence d'utilisation élevée de feuillage peut être expliquée aussi par la facilité et la rapidité de la récolte (**Bistindou, 1986 in Bouayyadi et al. 2015**). Cependant, l'étude de **Kuduru et al. (2007)** en Afrique du Sud montre que les racines, bulbes des plantes sont le plus souvent utilisés dans les traitements anticancéreux traditionnels.

En Afrique du Nord (**Alves-Silva et al. 2017**) rapportent que ce sont plutôt les graines qui sont souvent utilisées dans les traitements anti-cancereux dans ces régions.

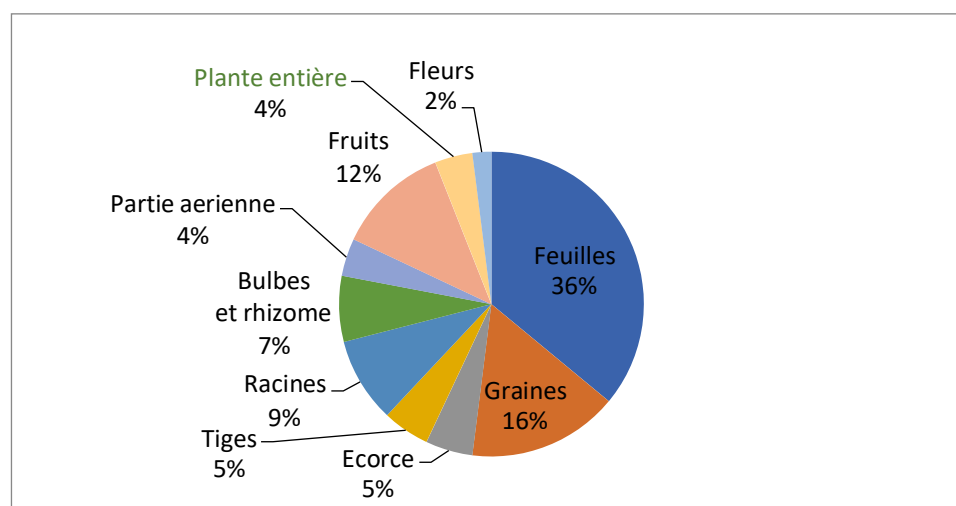


Figure 21. Proportion des parties utilisées (%)

1.2.3. Mode de préparation

Concernant les préparations, il s'avère que la grande majorité des plantes sont utilisées sous forme de poudre (54%) souvent mélangées à de faibles quantités de miel (plus de 50% des cas). Les infusions sont également utilisées (25%), tandis que les décoctions représentent un pourcentage de 12 % (**Fig. 22**). Les autres modes d'utilisation (cru, gel et jus) ne sont que faiblement représentés avec (5,2 et 2%) respectivement.

L'utilisation de la poudre de plantes dans des préparations de plantes contre le cancer a également été observée au Maroc par **Chebat et al. (2014)**, et par **Abubakar et al. (2020)** au Nigeria, tandis que le mélange avec du miel a souvent été observé en Afrique du Nord par **Alves-Silva et al. (2017)**.

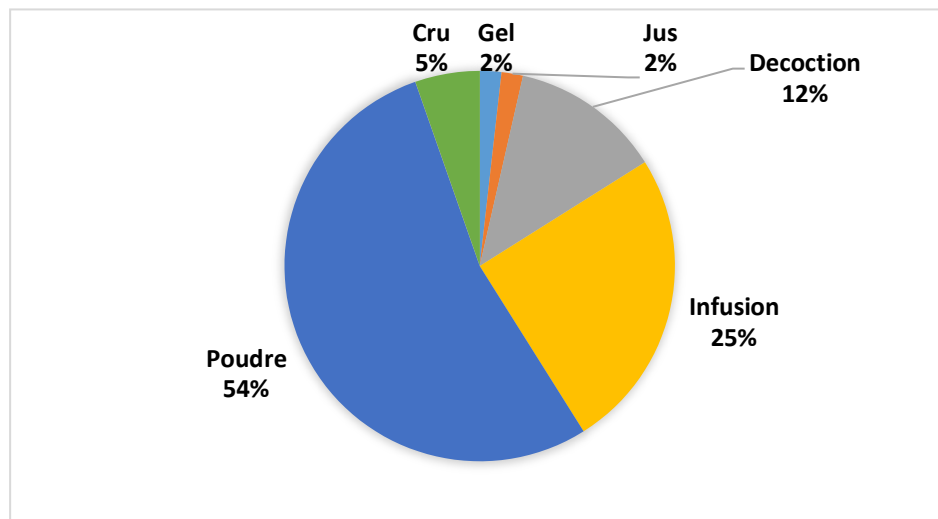


Figure 22. Les modes de préparation des plantes (%)

1.2.4. Les plantes les plus citées

Dans la présente étude nous comptons 53 taxons de plantes utilisés par les patients contre le cancer. Les 10 plantes les plus utilisées sont : *Aquilaria malacensis* n=137, *Aristolochia longa* n=137, *Ephedra alata* subsp. *Alenda* n=124, *Prunus persica* n = 90, *Nigella sativa* n= 66 et *Retama raetam* n=56, *Trigonella foenum graecum* n=41, *Ajuga iva* n= 35 et *Peganum harmala* n=28 (**Annexe 4**).

Une synthèse des études pharmacologiques publiées sur ces plantes est présentée dans l'**annexe 5**. Par ailleurs, les valeurs d'importances calculées ont montré que les espèces les plus citées par les informateurs présentent une valeur d'importance élevée, c'est dire sont utilisées pour le traitement de plusieurs types de cancer, c'est le cas de *Ephedra alata*, *Aquilaria malacensis* et *Aristolochia longa* L(**Fig.23**), qui entrent dans le traitement de quatre (4) types de cancer par rapport aux 5 soignées traditionnellement par la population cela donne une valeur d'importance (**Annexe 4**).

En Algérie, *A. longa* connu sous le nom de "Berostom", est largement utilisé en médecine traditionnelle, y compris le traitement du cancer (**Benarba et al. 2016**). Au Maroc, cette plante est traditionnellement utilisée pour la peau (**González-Tejero et al. 2008**), mais aussi contre le cancer (**Bellakhdar et al. 1991 ; El-Hilaly et al. 2003 ; Kabbaj et al. 2012 ; Chebat et al. 2014 ; Fakchich et Lachouri, 2014 ; Jamila et Mostafa, 2014 ; El Fakir et al. 2019 ; Bouyahya et al. 2020**).

Les informateurs rapportent l'utilisation des feuilles de *Aristolochia longa* sous forme poudre pour traiter le cancer. Cela a été observé par **Tachema et Bendimerad, (2018)** dans la région de Tlemcen.

Cependant, *A. longa* a été rapporté comme traitement du cancer par plusieurs auteurs (**voir Annexe 4**). Par ailleurs (**Cherif et al. 2009 et Saidi et al. 2009**) montrent que l'extrait aqueux d'*A. longa* induit une inhibition de la croissance cellulaire des cellules de lymphome de Burkitt (BL41) de manière dose-dépendante. L'extrait a induit l'apoptose, la perte du potentiel membranaire mitochondrial et l'activation des caspases-9 et -3 suivie du clivage de la poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérase (**Benarba et al. 2012**).

Les mêmes résultats ont été observés au Maroc par **Benzakour et al. (2011)**. Par contre, d'autres études ont montré une toxicité ainsi qu'une action cancérogène de cette plante selon la dose (**Mengs et al.1982**).

En effet, l'administration orale à long terme d'Acide Aristolochique (AA) à doses moyennes et élevées peut non seulement produire localement des néoplasmes mais également dans des organes distants. Ainsi, un taux de mortalité élevé lié au traitement avec cette plante a été observé dans un groupe de rats mâles et femelles recevant 10 mg/kg d'acide aristolochique isolé des racines d'*A. longa* (**Hahn, 1979**).

Aquillaria malacsensis est une plante peu connue et très peu utilisée en médecine traditionnelle en Afrique du Nord, notamment en Algérie.

Outre ces utilisations, diverses activités pharmacologiques importantes ont été évaluées à partir de l'extrait bois d'agar (*Aquillaria malacsensis*) a montré une forte activité anticancéreuse, vis-à-vis des cellules cancéreuses du côlon humain (**Shashita et al. 2014**).

Comme rapporté dans notre enquête plusieurs études pharmacologiques ont démontré l'activité anticancéreuse d'*Aquillaria malacsensis*, en particulier sur les cellules humaines du col de l'utérus(**Fatmawati et al.2015**), et du cancer du sein (**Knecht et al.2010**). En effet, l'écorce de tige (partie propre et infectée) a une activité inhibitrice du cancer (valeurs d'IC₅₀ de 44 µg/mL) contre les cellules HCT116 (**Ibrahim et al. 2011**). Sans aucun doute, ces études indiquent fortement que les composés isolés de *Aquillaria malacsensis* pourraient servir d'agents cytotoxiques puissants avec une toxicité sélective. D'autres études rapportées dans le tableau 3 ont également montré une activité anticancéreuse de cette plante.

De même *E. alata* subsp. L'alenda est une plante originaire d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, habituellement utilisée pour traiter différents troubles comme les troubles rénaux et du système digestif (**Al-Qarawi et al. 2012 in Borhane et al. 2018**). En Palestine (**Jaradat et al. 2016**) ont observé qu'*Ephedra* spp est utilisés contre le cancer du sein. Dans la région d'Illizi (grand Sahara algérien), cette plante est exclusivement utilisée par la communauté touarègue pour traiter le cancer (**Miara et al. 2019b**).

Les recherches menées par **Benaissa (2018)** et **Hadjadj (2019)** et ses collaborateurs indiquent qu'*Ephedra alata* (*Alenda*) est communément utilisée par la population rurale de la steppe algérienne (wilaya de Naâma) comme anticancéreuse. En Tunisie (**Sioud et al. 2020**) ont montré que l'extrait d'*Ephedra alata* inhibait la viabilité cellulaire des cellules cancéreuses.

En fait, plusieurs auteurs travaillant sur l'activité biologique d'*Ephedra. alata* subsp. *alenda* , ont confirmé son efficacité. L'utilisation contre le cancer du sein rapportée dans notre enquête est confirmée par l'étude de **Wu et al. (2019)** et celle de **Sioud et al. (2020)** qui rapportent que l'extrait de cette plante induit l'apoptose des cellules cancéreuses du sein. Par ailleurs(**Kmail et al. 2015**) ont étudié l'activité de la plante dans des mono et co-cultures de macrophages dérivés de HepG2 et de THP-1 humain. Le criblage phytochimique a montré que l'extrait de cette plante contient un mélange de composés phytochimiques qui peut être soumis à l'isolement. Ces composés sont thérapeutiquement actifs avec une puissance anticancéreuse (**Jaradat et al. 2015**), ainsi qu'une activité antiproliférative (**Kallassy et al. 2017**).

En sus de ce qui précède *Prunus persica* est traditionnellement utilisé en Algérie pour plusieurs pathologies telles que : le côlon, la perte de poids, les infections des conduits auditifs, les soins de la peau, mais aussi contre le cancer (**Benarba et al.2015 ; Bouasla et Bouasla ,2017**).

A chypre cette plante est utilisée pour les maladies du système respiratoire (**González-Tejero et al.2008**). D'un point de vue pharmacologique, plusieurs auteurs ont montré que cette plante avait un effet anti-tumoral (**Annexe 5**). Il s'avère que la teneur élevée en glycosides de kaempférol et en acide chlorogénique dans un extrait alcoolique à 50% des feuilles de *Prunus persica* établie par HPLC, ouvre la perspective d'études plus approfondies pouvant mettre en évidence une éventuelle activité antimicrobienne, anti-inflammatoire et anticancéreux (**Taras et al. 2019**).

N. sativa (Sanouj) est largement connue dans la médecine traditionnelle algérienne et marocaine pour différents usages : digestif, anémie, infection respiratoire, flatulence, anxiété, soin de la peau, allergie, hémorroïdes internes, pharyngite et maux de tête (**Bouasla et Bouasla, 2017 ; Meddour et Meddour-Sahar, 2015 ; Eddouks et al. 2016 ; González-Tejero et al. 2008**). Mais, il n'est connu comme traitement anticancéreux traditionnel qu'au Maroc (**Kabbaj et al.2012 ; Chebat et al. 2014 ; Teixidor-Toneu et al. 2016 ; El Fakir et al. 2019 ; Bouyahia et al. 2020**). Cette plante est utilisée dans notre région contre plusieurs cancers dont celui du foie. Cette efficacité a été confirmée par l'étude de **Guyton et al. (2002)**.

Par ailleurs, plusieurs études se sont penchées sur les activités anticancéreuses et principes actifs de cette plante dont la Thymoquinone (Swamy et Tan, 2000 ; Islam et al. 2004 ; Thabrew et al. 2005 ; Ait Mbarek et al. 2007 ; Alhosin et al. 2010 ; Bourgou et al. 2010 ; Effenberger et al. 2010 ; Gurung et al. 2010 ; Jrah Harzallah et al. 2011 ; Das et al. 2012 ; Paramasivam et al. 2012 ; Baharetha et al. 2013 ; Rajput et al. 2013 ; Raghunandhakumar et al. 2013 ; Racoma et al. 2013 ; Zubair et al. 2013 ; Al-Sheddi et al. 2014 ; Kundu et al. 2014 ; Agbaria et al. 2015 ; Sadiq et al. 2015 ; Khalife et al. 2016 ; Periasamy et al. 2016). Il a été démontré que la thymoquinone, qui est un principe actif isolé de cette plante, arrête la phase G1 des cellules d'ostéosarcome dans le cycle cellulaire (COS31) et des cellules cancéreuses du côlon humain (HCT-116). Dans HCT-116, l'arrêt de la phase G1 était corrélé à une augmentation de p21-WAF1, qui pouvait bloquer les activités cdk2, cdk4 et cdk6 conduisant à l'arrêt du cycle cellulaire (Gali-Muhtasib et al. 2004). D'autres études ont montré que le composant acide gras des graines de *N. sativa* inhibe l'incorporation de thymidine dans ces lignées cellulaires (Salomi et al. 1992). Cela implique que l'huile de *N. sativa* a la capacité de diminuer le potentiel fibrinolytique de ces cellules cancéreuses, et donc d'inhiber leur invasion locale et leurs métastases (Awad, 2005). L'analyse par cytométrie en flux du cycle cellulaire a montré un arrêt précoce des cellules G1/S, caractéristique de l'apoptose, et une augmentation de l'activité caspase-3 et -9 a également été observée (Hassan et al. 2008).

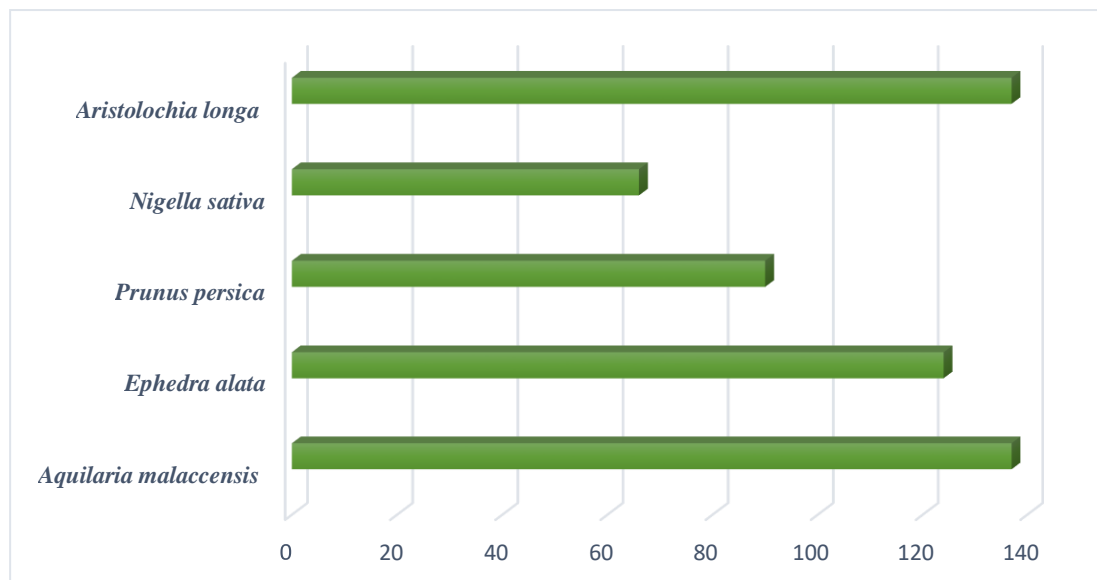


Figure 23. Les plantes les plus citées (nombre d'espèces).

1.2.5. Types de cancer traités par les plantes

Les cancers les plus souvent cités étaient du sein (UR=884, 39 plantes utilisées), du col de l'utérus (UR=575, 11 plantes utilisées), colorectal (UR=350, 34 plantes utilisées) et de l'estomac (UR=283, 9 plantes utilisées). Les autres cancers étaient moins souvent cités (Foie : UR=154, 11 plantes utilisées ; Prostate : UR=93, 10 plantes utilisées ; Peau : UR=67,2 plantes utilisées ; Poumon : UR=60, 11 plantes utilisées). Les types de cancer les moins cités sont : l'ovaire (UR=47 8 plantes utilisées), la vessie (UR=30,2 plantes utilisées) et le pancréas (UR=22, 3 plantes utilisées).

Les valeurs ICF calculées pour les cancers traités par les patients dans la région étudiée (**Tab.10**) ont montré que les cancers du col de l'utérus et de la peau étaient ceux avec les valeurs les plus élevées (ICF=0,98) chacun. Le cancer du col de l'utérus est traité par 39 plantes, mais seules 3 plantes sont majoritairement utilisées qui sont : *Aquilaria malacensis* et *Aristolochia longa* (UR = 137 chacune), *Ephedra. alata* subsp. *alenda* (UR = 124). De plus, le cancer de la peau est traité avec seulement 2 plantes, parmi lesquelles *N. sativa* est le plus souvent cité (UR = 66).

Le cancer de l'estomac (ICF= 0,97) est traité avec 9 plantes, dont les plus citées sont *E. alata* subsp. *alenda* (UR = 122), *N. sativa* (UR = 60) et *Trigonella foenum-graecum* L. (UR = 41).

Tableau 10 : Valeurs du facteur de consensus de l'informateur (ICF)

Cancer types	Number of use report (Nur)	Number of taxa (Nt)	ICF
Cervical	575	11	0,98
Skin	67	2	0,98
Stomach	283	9	0,97
Bladder	30	2	0,96
Breast	884	39	0,95
Liver	154	11	0,93
Colorectal	350	34	0,9
Prostate	93	10	0,9
Pancreas	22	3	0,9
Ovary	47	8	0,84
Lung	60	11	0,83

Le cancer de la vessie (ICF = 96) est traité avec seulement 2 plantes (*Rosmarinus officinalis* L., UR = 20 ; *Allium sativum* L., UR = 10). Le cancer du sein (ICF = 0,95) présente une grande variété de plantes utilisées avec 39 plantes, mais seules 4 plantes sont majoritairement citées pour ce traitement (*A. malaccensis*, UR = 141 ; *A. longa*, UR = 124 ; *Ephedra alata* subsp. *alenda*, UR = 122; *Prunus persica*, UR = 90). Le cancer du foie (ICF = 0,93) est traité avec 11 plantes dont 3 dominantes (*N. sativa*, UR = 62 ; *T. foenum-graecum*, UR = 38 ; *Foeniculum vulgare* L., UR = 20).

La prévalence du cancer du sein a également été observée par **Chebat et al. (2014)** au Maroc. En effet, ce type de cancer est le plus répandu sur la planète (**Parkin et al. 2002**).

Concernant les plantes les plus souvent citées pour un type de cancer spécifique, plusieurs observations sont en accord avec nos résultats, notamment l'utilisation de *N. sativa* au Maroc contre le cancer de l'estomac et du foie (**Chebat et al. 2014**). *T. foenum-graecum* est également utilisé dans ce pays pour le cancer de l'estomac (**Kabbaj et al. 2012**), tandis que *Aristolochia longa* est utilisé contre le cancer du sein.

En effet, plusieurs études ont décrit l'effet cytotoxique de la Thymoquinone de cette dernière plante contre différents cancers du sein (**Shabbeer et al. 2009 ; Arafa et al. 2011 ; Woo et al. 2011 ; Alshatwi et al. 2013 ; Rajput et al. 2013 ; Alsemari et al. 2014 ; Benarba et al. 2016**). Les autres usages que nous rapportons dans cette étude semblent nouveaux.

CONCLUSION

L'utilisation de la phytothérapie pour traiter différents types de cancer par les patients se retrouve dans tout le Nord-Ouest de l'Algérie et est souvent utilisée en parallèle avec la chimiothérapie. En effet, 53 plantes médicinales sont utilisées par les malades comme remède traditionnel. Certaines plantes utilisées ont fait l'objet d'études confirmant certains usages, tandis que de nombreuses autres restent à investiguer au vu des résultats obtenus, notamment les usages rapportés contre certains types de cancer. Cette étude pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives de recherche sur les traitements médicamenteux en mettant à disposition des données inédites sur des usages rapportés pour la première fois contre des cancers spécifiques. Cependant, le cancer reste l'une des maladies les plus difficiles à guérir, nécessitant souvent l'association de plusieurs types de traitements dont chacun "seul" a montré ses limites. L'association des traitements traditionnels à base de plantes pendant ou après la chimiothérapie semble fonctionner pour de nombreux patients. En gérant, stabilisant ou même parfois en guérissant complètement la maladie.

CHAPITRE II :

ETUDE PHYTOCHIMIQUE

I.Introduction

Les molécules anticancéreuses dans les espèces végétales se sont liées à valoriser la nature comme source de nouvelles substances dites « leaders » composés bioactifs qui sont les chefs de file à la base du développement du médicament. Plus de 20000 plantes aromatiques et médicinales sont utilisées (**Pandey et al. 2013 ; Nile et al. 2017**), en médecine traditionnelle, ces plantes continuent de fournir des agents thérapeutiques intéressants, à la fois pour la médecine moderne et traditionnelle. En effet, les plantes possèdent des milliers de substances actives à l'intérieur de leurs organes tels que (flavonoïdes, huile essentielle, vitamine, saponines, caroténoïdes, terpènes, polyphénols, alcaloïdes) dont certaines sont issues du métabolisme secondaire (**Bouzouita et al. 2008**).

Dans ce chapitre, nous avons procédé au screening phytochimique des plantes étudiées : *Aquilaria malaccensis*, *Ephedra alata* et *Aristolochia longa*. En effet, le criblage phytochimique sert à détecter la présence de métabolites secondaires responsables d'activités biologiques dans les extraits de plantes.

MATÉRIELS & MÉTHODES

I.1. Les plantes étudiées

Les plantes utilisées dans ce travail sont l'écorce de tronc d'*Aquilaria malacensis*, les racines d'*Aristolochia longa* et la partie aeriene d'*Ephedra alata*, sécher à température ambiante à l'abri des rayons solaires et à température ambiante puis pulvérisés avec un broyeur jusqu'à l'obtention d'une poudre fine. Les poudres des trois plantes sont conservées à la température ambiante dans des contenants hermétiques à l'abri de la lumière vive jusqu'à le début de l'expérimentation (A, B, C).



(A): *Aristolochia longa*



(B) : *Aquilaria malacensis*



(C) : *Ephedra alatata*

(Photos originales ,2022)

I.2. *Aristolochia longa* L.

Aristolochia est une plante qui appartient à la famille des Aristolochiaceae, utilisée en médecine traditionnelle algérienne sous le nom de Belrostom (**Halimi, 2004**).

Cette plante, utilisée depuis l'antiquité dans le bassin méditerranéen (**Front Quet, 1973**), se trouve en Europe méridionale, assez rarement en Espagne et très rarement dans les autres pays. On la trouve également en Afrique du Nord (**Skinner, 1999**).

Le groupe *A. longa*, dont le membre le plus commun est *A. paucinervis*, est principalement caractérisé morphologiquement par le porte-greffe allongé et la petite taille du pétiole et du pédoncule (**Nardi, 2013**).

I.2.1. Description botanique

Aristolochia longa est une plante vivace presque glabre, verte, légèrement glauque verte, peut atteindre 20 à 50 cm de long, feuilles triangulaires ovales en cœur et pédoncule, sinus largement ouvert à la base, veines entières, lisses et faibles (**Fig.24**). Tubercules atteignent 6-12 centimètres de longueur, on en déduit que le tubercule de cette plante est un tubercule racine (**Fig .25**).

D'après Nardi (**2009**), la plante est classée comme suite :

- **Règne** : Plantae
- **Embranchement** : Magnoliophyta (Angiospermes)
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Ordre** : Piperale
- **Famille** : Aristolochiaceae
- **Genre** : *Aristolochia*



Figure 24. Feuilles d'*Aristolochia longa* (M'hammed, 2017)

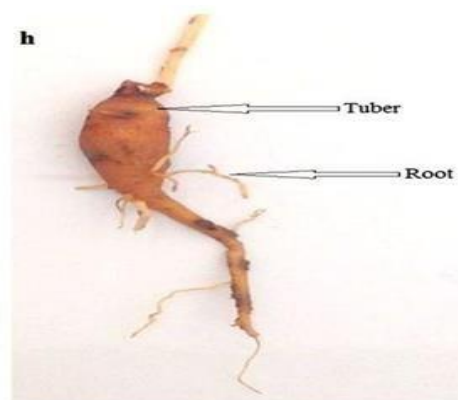


Figure 25. Racine d'*Aristolochia longa* (Merouani et al. 2020)

1.2.2. Habitat et répartition géographique

Autours des zones de la méditerranée, on en dénombre plus de 50 espèces de cette famille, dont la plupart y sont endémiques (**Fig.26**) (Wanke, 2006 ; Rulika et al. 2008). En Algérie, cette espèce pousse à l'ouest sur les montagnes de Tlemcen, Cherea, Medea et à Reghaia (Blida). Elle pousse également à Tizi ouzou et Laghout (**Benarba, 2013**).

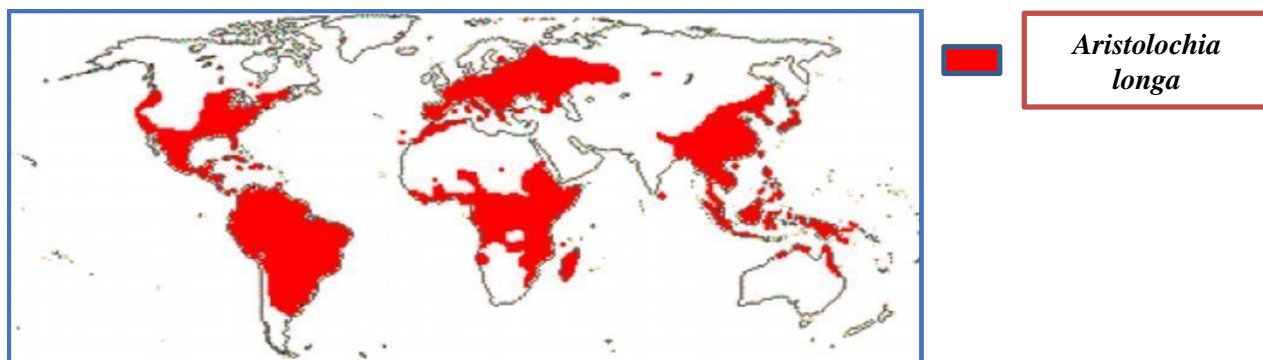


Figure 26. Distribution de la famille des Aristolochiaceae dans le monde (Magnoliides, 2006).

1.2.3. La composition chimique du genre *Aristolochia*.

Il existe une relation étroite entre la composition chimique de la plante et ses activités biologique. Cependant *A. longa* est très peu décrite dans la littérature, il n'y a qu'un petit nombre d'études sur sa composition chimique. En outre, il a été rapporté que les glycosides flavonoïdes sont les principaux composés de l'extrait de la plante (**Benarba et Elmallah, 2016**). Le criblage phytochimique préliminaire de l'extrait aqueux des racines d'*A. Longa* (**Benarba et al. 2014**) a montré la présence des poly phénols et de flavonoïdes, des alcaloïdes, l'huile fixe, l'acide tannique, le sucre et les acides aristolochiques (**Dhouioui et al. 2016**), qui sont une mixture d'acides carboxyliques nitrophenanthréniques structurellement reliés, dont les molécules représentatives sont l'acide carboxylique 8-methoxy-6-nitrophenanthro-(3,4-D) -1,3-dioxolo-5-(acide aristolochique I) et sa forme 8-déméthoxylée (acide aristolochique II) (**Kumar et al. 2003**).

Les études phytochimiques précédentes de **De Pascual Teresa et al. (1984)** se sont focalisées sur l'extraction des huiles essentielles des parties aériennes et souterraines, la composition en acides gras et l'étude structurale de l'acide aristolochique et ses dérivées (**Tab.11**).

Tableau 11 : Structures communes de l'acide aristolochique et ses dérivés du genre *Aristolochia* (**Ferreira et al. 2010**.)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
(1) Acide aristolochique C	H	H	OH	NO ₂
(2) 7-Hydroxy-acide aristolochique C	OCH ₃	OH	H	NO ₂
(3) Acide aristolochique D	OCH ₃	H	OH	NO ₂
(4) Acide aristolochique B	H	H	H	NO ₂
(5) Acide aristolochique A	OCH ₃	H	H	NO ₂
(6) Acide aristolochique	OCH ₃	H	H	H

1.2.3.1. Les activités biologiques d'*Aristolochia longa*

Plusieurs molécules isolées d'*A. longa* ont révélés des activités biologiques, notamment l'activité antioxydante anti-tumorale, anti-allergique, un effet anti-inflammatoire et anti-venimeux (**Benarba, 2013**) et antimicrobienne (**Navarro et al. 2013 ; Camporese et al. 2003**). En effet, des études ont montrées que les extraits hexaniques et chloroformiques des feuilles de *A. trilobata* étaient actifs contre *Escherchia Coli*, *Pseudomonas aerugenosa* et *Staphylococcus auerus* (**Lan, 2007**).

1.2.3.2. Activité anticancéreuse

Pour les effets cytotoxiques, l'extrait hexanique (AH) et l'extrait dichlorométhanique (AD) d'*Aristoochia longa* ont montrés un effet cytotoxique contre la majorité des lignées cellulaires tumorales utilisées. En effet ces observations concordent avec les recherches antérieures sur la famille des Aristolochiaceae, dans lequel *Aristolochia longa* présente une forte activité cytotoxique contre les lignées cellulaires cancéreuses (**Lee et al. 2002 ; Volker et al. 2007**).

Parmi les études établies sur cette espèce, celle menée par **Jun et al. (2009)** et qui a confirmé l'activité cytotoxique et antiprolifératifs de β -Caryophyllene Oxide et l'acide aristolochique contre plusieurs lignées cellulaire cancéreuses. Par ailleurs l'extrait aqueux des racines a un effet anticancéreux (**Benarba et Elmallah, 2016**).

1.2.3.3. Utilisation traditionnelle des Aristolochiaceae

Aristolochia longa est connue pour traiter plusieurs maux et troubles de santé. Des études ethnobotaniques réalisées par des chercheurs algériens et Marocains ont montrée que cette plante est un bon candidat médicamenteux pour le traitement du cancer (**Bellakhdar, 1997 ; Benarba et al. 2014**).

Le cancer est la première maladie traitée par la plante (43%), suivi du diabète (17%) et tle raitement des plaies notamment des bovins (12%). Il a été rapporté que les tubercules de cette plante étaient utilisés comme un remède anti-tumoral en Algérie (**cherif et al. 2009 ; Djeridane et al. 2006**). Son utilisation croissant en phytothérapie des cancers au Maroc est également rapportée (**Belakhdar, 1997 ; Benzakkour et al. 2011**).

Les Allemands utilisent *A. longa* comme stimulant et emménagogue et pour prévenir l'arthrite et stimulante de l'appétit sous forme de décoction (**Heinrich et al. 2009**).

Par ailleurs *Aristolochia* spp. Est également utilisée contre la constipation et les troubles intestinaux. Il a été recommandé pour l'insuffisance ovarienne, la cicatrisation analgésique diurétique et comme anti-inflammatoire et anti-mitotique (**Cherif et al. 2014**). Les rhizomes de cette plante sont utilisés pour traiter les toxicités aiguës (**Benarba, 2015**).

I.3. *Aquilaria malaccensis* L.

A. malaccensis fait partie des huit espèces d'*Aquilaria* classées sur la liste rouge de l'Union internationale pour la conservation de la nature en tant qu'espèces menacées (**UICN, 2020**). À l'état sauvage, elle a diminué de 80% d'aire de répartition en raison de l'exploitation du précieux bois d'agar (**Peng et al. 2015**). Elle pousse naturellement à une altitude de 1000 m au-dessus du niveau de la mer dans les contreforts de l'Assam, du Meghalaya, du Manipur, du Nagaland, du Mizoram, du Tripura, de l'Arunachal Pradesh et du Bengale occidental (**Borpuzari et Kachari, 2018**). En outre le bois d'agar précieux est le bois de cœur résineux parfumé formé lors de la blessure des arbres *Aquilaria* (**Fig.27**), qui sont des ingrédients importants dans les parfums, l'encens et les médicaments (**Akter et al. 2013 ; Naziz et al. 2019**), prend beaucoup de temps à se développer et à former les bois résineux sur une induction appropriée (**Chai et al. 2016**).



Figure 27. La formation de bois d'agar dans *Aquilaria malaccensis* (Karlinsar et al. 2016).

I.3.1. Description botanique

Les feuilles sont elliptiques ou lancéolées, 3-3,5 cm de large et de 6 à 8 cm de long avec 12-16 paires de nervures (Adelina et al. 2004). Fleurs hermaphrodites, jusqu'à 5 mm de long, parfumée et vert jaunâtre ou blanches. Fruit de couleur verte, capsule ovoïde, 4 cm de long et 2,5 cm de large (Fig.28).

Il y a deux graines par fruit. Une brune noirâtre, ovoïdes, et densément couverte avec des poils roux. À l'âge de 5-6 ans, l'arbre commence la floraison et la fructification (Irnayuli et al. 2011).



Figure 28. (A) Fleur d'*Aquilaria* (Venugopal et al. 2015) ; (B) Feuilles d'*Aquilaria* (Hean, 2006).

I.3.2. Classification :

- **Règne:** Plantae
- **Classe:** Magnoliopsida
- **Ordre:** Myrtales
- **Famille:** Thymelaeaceae
- **Genre:** *Aquilaria* Lam.
- **Espèce:** *Aquilaria malaccensis* Lam.

1.3.3. Localisation géographique

Aquilaria malaccensis L. également appelé *A. agallocha*, *A. secundaria*, et le nom commercial agallochum. A croissance rapide, il s'agit d'un arbre tropical connu localement comme la gélose (Tabin et al. 2014). Il est l'une des 25 espèces d'*Aquilaria* se trouvant dans le monde (Mat et al. 2012). Cette espèce est originaire du Sud et du Sud-Est asiatique, Inde, Bangladesh, Bhoutan, Indonésie, Iran, Myanmar, Philippines, Singapour, Thaïlande, Sud de la Chine, Cambodge, Laos, Vietnam, jusqu'à Papouasie et la nouvelle Guinée (Khalil, 2013 ; Parris, 2010). L'Indonésie et la Malaisie étant les deux principales sources de bois d'agar (Ahmad et al. 2016) (Fig.29).



Figure 29. Distribution de l'espèce *Aquilaria malacensis* dans le monde (Grierson et Long, 2001).

1.3.4. Composition chimique

Les principaux constituants chimiques des plantes *Aquilaria* sont les sesquiterpénoïdes les chromones et les terpènes (**Tab.12**). Ceux-ci sont divisés en deux catégories : (A) Composés volatils du bois d'agar et (B) Composés non volatils du bois d'agar. En effet **Chen et al. (2012)** ont utilisé la GC-MS et ont trouvé que le chloroforme pourrait efficacement extraire et séparer les composés aromatiques (**Zhang et al. 2014**) ont isolé un grand nombre de composés aromatiques de l'huile volatile, dans laquelle la fraction massique de benzylacétone était la plus élevée, atteignant 19,51 %. Ces résultats ont également été confirmés par **Ishihara (2015)**.

Les constituants principaux étant des dérivés de 2-(2-phényléthyl) chromone, les composés aromatiques, les sesquiterpènes, les monoterpènes, les composés de stérol et d'ester méthylique d'acide gras. Outre chromone, les composés étaient dominants 4-phényl-2-butanone, palustre, benzaldéhyde et l'ester méthylique de l'acide benzènepropanoïque (**Lee Jong et al. 2014**).

Des études chimiques sur les huiles des espèces d'*Aquilaria* y compris *A. malacensis* ont signalé la présence de plusieurs sesquiterpènes, alcools sesquiterpéniques, composés oxygénés, des hydrocarbures et des acides.

Certains des composés qui ont été identifiés incluent α -agarofuran, β -agarofuran, 10 épi- γ -eudesmol, agarospirol, jinkohol, jinkohol II et valerianol (Ma et al. 2013 ; Chena et al. 2012).

Tableau 12 : Terpène commun, sesquiterpène et sesquiterpènes d'*Aquilaria malaccensis*

Composés	Formule moléculaire
alpha.-Guaiene	C ₁₅ H ₂₄
alpha.-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O
2-Butanone, 4-phenyl-	C ₁₀ H ₁₂ O
Alloaromadendrene	C ₁₅ H ₂₄
Cadalene	C ₁₅ H ₁₈
4-epi-cis-Dihydro- β -agarofuran A	C ₁₅ H ₂₆ O
Dihydro- β -agarofuran	C ₁₅ H ₂₆ O

1.3.5. Utilisations pharmacologiques

La majorité des composés phytochimiques des plantes *Aquilaria* sont des sesquiterpénoïdes et des chromones, qui ont été largement utilisés dans l'industrie pharmacologique. Certaines des utilisations pharmacologiques de ces composés sont décrites dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Usage pharmacologique des composés du genre *Aquilaria*

Substance active	Action pharmacologique	Mécanisme d'action
Sesquiterpene, Chromone, Triterpène	Anti-tumeur	Son mécanisme peut être lié à l'induction de l'apoptose par condensation et rupture nucléaires, y compris la destruction du potentiel membranaire mitochondrial. (Chen et al. 2018 ; Dahham et al. 2016)
Sesquiterpenes	Antibactérien et bactériostatique	Son mécanisme antibactérien peut induire l'apoptose cellulaire par le processus de condensation nucléaire et de clivage (Dahham et al. 2015 ; Suzuki et al. 2017)
Flavonoïdes Sesquiterpènes	Antioxydant	Le mécanisme peut être lié à la régulation des amas réactifs d'oxygène et des cytokines pro-inflammatoires par la microglie et la libération d'hormones de stress (Lee et al. 2017 ; Xie et al. 2017)

1.4. *Ephedra alata* L

1.4.1. Description botanique

Ephedra est un genre de gym-nosperme appartenant à la famille des Ephedracées (**D'Auria et al. 2012**) (**Fig.30**). C'est un arbuste de 1 à 3 mètres de haut, avec rameaux articulés et très ramifiés d'une couleur vert-jaunâtre, portant au niveau des nœuds de petites feuilles opposées, alternant d'un nœud à l'autre.

Les fleurs sont en petits cônes blanchâtres, dioïques (fleurs mâles et femelles sur des pieds différents) et les fruits entourés de bractées largement membraneuses. Elle présente un système de racines latérales extrêmement puissant (**Derbel et al. 2010**).

1.4.2. Classification

Selon Medchekest (**Greuter et al. 1981-1989**) et le catalogue de **Dobignard et Chatelain (2010)**, la position systématique d'*Ephedra alata* est la suivante:

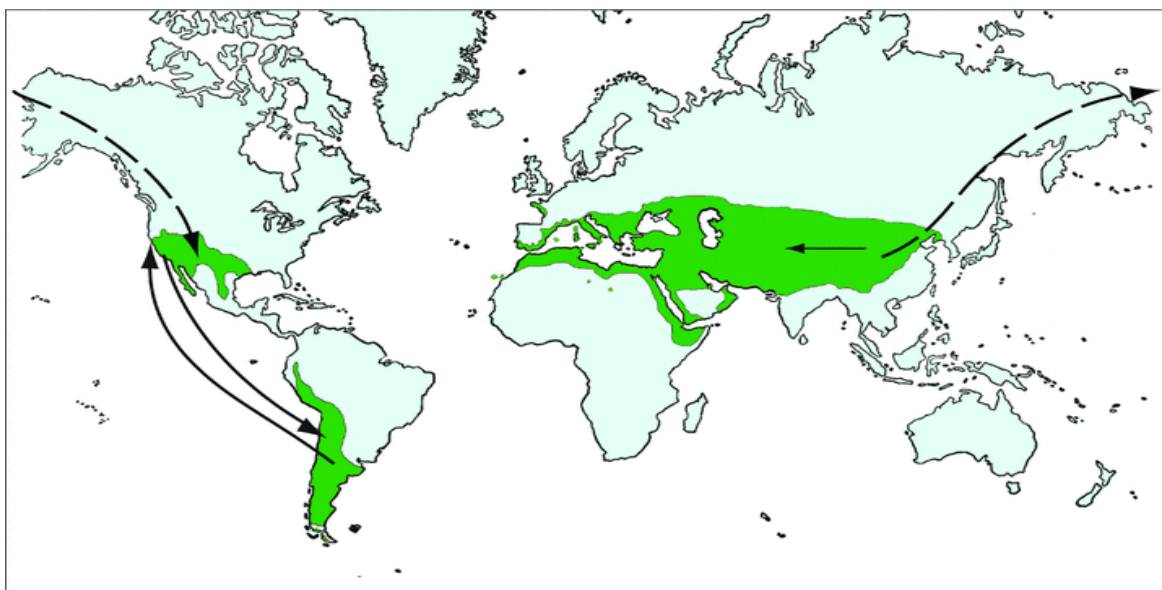
- **Embranchement** : Spermaphytes
- **Sous embranchement**: Gymnospermes
 - **Classe** : Gnetopsida
 - **Ordre** : Ephedrales
 - **Famille** : Ephedraceae
 - **Genre** : Ephedra
 - **Espèce** : *Ephedra alata*
 - **Sous espèce**: *Ephedra alata*



Figure 30. *Ephedra alata* (Palici, 2016).

1.4.3. Localisation géographique

Ce genre comprend environ 67 espèces réparties dans les milieux arides et désertiques de l'hémisphère Nord de l'Asie, des Amériques, de la partie sud de l'Europe et de l'Afrique du Nord (Xie *et al.* 2013). Originaires d'Iran, d'Égypte, de Palestine, Liban, Jordanie, Irak, Arabie Saoudite, Maroc, Libye, et la Tunisie (Alqarawi *et al.* 2014) (Fig.31).



*Ephedra
alata*

Figure 31. Répartition géographique d'*Ephedra* dans le monde (Yong, 2005 ; Ickert *et al.* 2009).

1.4.4. Compositions chimiques

Ephedra alata alenda est riche de nombreux phyto-constituants incluant des alcaloïdes, des tanins, des anthocyanes, des flavonoïdes, des cardinolides, des terpènes et stérols, aussi que les huiles essentielles (Kamra *et al.* 2006 ; Hegazi et El-Lamey, 2011). Les dérivés de tryptophane et l'éphédrine (Aghdasi *et al.* 2015 ; Fleming, 2008). Cependant les espèces du genre *Ephedra* contiennent les alcaloïdes éphédrine, pseudoéphédrine, noréphédrine, norpseudoéphédrine, méthyléphédrine et méthyle pseudoéphédrine (AL-Snafi, 2017).

Notons que la (-) éphédrine et l'(+) pseudo éphédrine sont généralement les plus abondantes, ils représentent environ 80% de la teneur en alcaloïdes dans la plante séchée (**Phinney et al. 2005 ; Soni et al.2004 ; Caveney et al. 2001**).

En outre, les effets toxicologiques de l'*Ephedra alata* semblent être attribué à ses alcaloïdes de type éphédrine, principalement et pseudoéphédrine (**Chen et al. 2010 ; Limberger et al. 2013**).

1.4.5. Activités biologiques du genre Ephedra

- **Activité antioxydante**

Ephedra est une source naturelle des composés phénoliques et possède donc une haute capacité antioxydante. On a rapporté que l'éphédra contenait différents composés phénoliques qui contribuent de manière significative à l'activité antioxydant de la plante. Des preuves scientifiques suggèrent que l'utilisation de régimes riches en antioxydants réduire le risque de maladies chroniques, y compris le cancer et le dysfonctionnement cardiaque (**Al Rimawi et al. 2017**).

- **Activité antimicrobienne**

Il a été démontré que l'extrait aqueux d'*E. alata* égyptienne présente un potentiel d'inhibition significatif *in vitro* et *in vivo* contre la croissance et la production d'aflatoxines par *Aspergillus flavus* (**Al-Qarawi et al.2011**), ainsi qu'une activité antivirale élevée contre le HSV (Herpes simplex virus) (**Soltan et Zaki, 2009**).

- **Activité antifongique**

Le potentiel antifongique des plantes appartenant à l'éphédra a été rapportée précédemment *in vitro* et *in vivo* et attribué à la présence de cis-3,4-méthanoproliné, citronellol et heptadécane qui ont été enregistrées comme substances antimicrobiennes et ont été trouvés dans Ephedra (**Al qarawi et al.2012**).

- **Activité anticancéreuse**

Dans des études antérieures sur la cytotoxicité de l'extrait hydroalcoolique de la partie aérienne d'*Ephedra alata*, les résultats ont montrés que l'extrait contenait des phyto-composés polyphénoliques et avait un potentiel anti-prolifératif, pro-apoptotique et cytotoxique. Notamment contre la lignée cellulaire de cancer du sein (MCF-7 humain) (**Corina et al. 2019**).

En effet les Algériens et les Tunisiens utilisent *E. alata* comme traitement anticancéreux (Sioud et al. 2020), alors qu'il a été rapporté qu'il diminuait les effets secondaires de la chimiothérapie (Jaradat et al. 2016).

Par ailleurs, les travaux de Benaissa (2018) et Hadjadj et al. (2019) indiquent qu'*E. alata* (Alenda) est communément utilisé par la population rurale de la steppe algérienne (wilaya de Naâma) comme anticancéreuse.

1.4.6. Utilisation traditionnelle

Ephedra alata subsp. alenda est connue pour son usage en médecine traditionnelle dans plusieurs régions d'Algérie. Elle est utilisée contre la grippe, la coqueluche, la faiblesse et les rhumes par la population de la région d'Ourgla (Ould hadj et al. 2003 ; Chehma et Djebbar, 2008). Dans la région d'El Oued, la plante est utilisée contre les avortements, le cancer, le diabète, la toux, l'ulcère gastrique, la grippe, les gaz intestinaux, l'obésité et l'insuffisance rénale et cardiaque (Belgasmi et Dou, 2019). Le cancer n'est traité que par *E. alata* (alenda) pour la communauté des Touareg de la région d'Illizi (Miara et al. 2019).

En outre, les effets toxicologiques de l'*E. alata* semblent être attribué à ses alcaloïdes de type éphédrine, principalement et pseudoéphédrine (Chen et al. 2010 ; Limberger et al. 2013). A doses fortes, l'éphédrine provoque une hépatotoxicité avec une nécrose massive visible lors de l'examen histologique (Zheng et Navrro, 2016), elle induit aussi la nervosité, l'insomnie, maux de tête, vertiges, palpitations, sueurs, nausées et vomissements, parfois des douleurs précordiales et quelquefois des dermatites (Peters et al. 2005).

MATÉRIELS & MÉTHODES

I. Préparation des extraits

La première étape consiste à réaliser des tests phytochimiques qualitatifs basés sur des réactions de coloration ou de précipitation, pour cela on a préparé des extraits bruts par macération avec le solvant EtOH (95 %) (**Annexe 6**). En effet il s'agit ici d'un procédé qui ne fait pas intervenir la chaleur de manière à solubiliser un maximum de composés, il est indiqué pour les plantes fragiles et qui ne tolèrent pas d'être chauffées (certaines de leurs substances pouvant se transformer au contact de la chaleur. L'extrait ethanologique est préparé comme suit :

Le rapport solide: liquide est de 1/10 (mg / mL) (**Michel, 2011**). Une quantité de 20 g de poudre végétale provenant de trois parties (feuilles, tiges et fleurs) a été mélangée avec 200 ml du solvant dans un Erlenmeyer, puis le mélange est maintenu sous agitation magnétique pendant 24 h à température ambiante, avec quelques modifications (**Bendif et al.,2020**).

La solution obtenue est ensuite filtrée sur papier filtre (Wattman n ° 1 de diamètre 0,2 µm) sous vide. Le filtrat a ensuite été récupéré, les échantillons ont été asséchés dans une étuve à 40°C, l'extrait ethanologique a ensuite été récupéré, pesé, marqué, conservé à 4°C, puis soumis aux différents tests.

• Calcul du rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est le rapport entre la quantité de l'extrait après évaporation et la quantité de la poudre végétale utilisée. Le rendement d'extraction (%) est calculé par la formule ci –dessous.

$$\mathbf{R\ (\%) = (Masse\ de\ l'extrait\ sec\ /\ Masse\ du\ matériel\ végétal\ utilisé)\ *100}$$

I.1. Analyse qualitative

I.1.1. Screening phytochimique

En effet, le screening phytochimique consiste à réaliser des tests phytochimiques qualitatifs, basés sur des réactions de coloration ou de précipitation plus ou moins spécifiques à chaque classe de principes actifs. La présence ou l'absence de différentes classes de métabolites secondaires contenues dans les extraits bruts ont été qualitativement testés en utilisant les méthodes décrites par **Trease and Evans (1983) et Harbrne (1998)**.

I.1.1.1. Tanins

Dans un tube à essai, introduire 5ml d'extraits à analyser et ajouter 1ml d'une solution alcoolique de FeCl_3 à 2%, la présence des tanins est indiquée par une coloration verdâtre ou bleu noirâtre (**Koffi et al. 2009**).

I.1.1.2. Tanins catéchiqes

À 5ml de l'extrait (5%) on ajoute 5ml de l'HCl concentré. Après ébullition pendant 15min et la filtration, la formation d'un précipité rouge soluble dans l'alcool isoamylique indique la présence des tanins catéchiqes.

I.1.1.3. Tanins gallique

À 30 ml de l'extrait (5%), on ajoute 15 ml du réactif de Stéasny Formol (CH_2O) à 40% + 1 ml HCl concentré). Après chauffage au bain marie 90°C pendant 15min et filtration, le filtrat est saturé par 5g d'acétate de sodium ($\text{CH}_3\text{COO}^- \text{Na}^+$) pulvérisé, puis on ajoute 1ml (goutte à goutte) d'une solution de chlorure ferrique (FeCl_3) à 1%. La formation d'un précipité indique la présence des tanins galliques.

I.1.1.4. Flavonoïdes

2-Trois ml de macérât alcoolique sont versés dans un tube à essai. Quelques gouttes d'alcool chlorhydrique sont additionnées à cette solution ainsi que quelques copeaux de magnésium (Réaction dite à la cyanidine). Les colorations suivantes se développent en présence des flavonoïdes:

*Rouge cerise pour les noyaux de type flavonol;

*Orangé pour les noyaux de type flavone;

*violet pour les noyaux de type flavanone (**Daniel, 2013**).

I.1.1.5. Saponines (Test de mousse)

Dans un tube à essai, introduire 5ml de l'extrait à analyser, mélangé avec 5 ml d'eau distillée dans un tube à essai et on a agité vigoureusement. La formation d'une mousse de sable a été prise comme une indication de la présence de saponines.

I.1.1.6. Composés réducteurs

- **Réaction de Fehling**

On ajoute au résidu obtenu 5ml du réactif de Fehling (0.5ml solution A + 0.5 ml solution B). L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs (**Azzi, 2013**).

I.1.1.7. Anthraquinones libres

A 1 ml de l'extrait étheré est ajouté 1 ml de NH_4OH à 10 %, après agitation, le développement d'une couleur rouge indique la présence des dérivés anthracéniques libres.

I.1.1.8. Quinones

1 ml de chaque extrait (EP, AcOEt et n-BuOH) a été ajouté à 0.5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH 1%). L'apparition d'une coloration rouge indique la présence de quinones dans l'extrait.

I.2. Analyse quantitative

I.2.1. Dosage des polyphénols totaux (Total Phenolic Compounds, TPC)

La teneur totale en polyphénols des extraits étudiés a été réalisée en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu (**Singleton et Rossi, 1965**). Cette méthode initialement décrite par **Slinkard et Singleton (1977)**, permet de connaître le contenu polyphénolique total d'un échantillon donné.

Le réactif de Folin-Ciocalteu est composé d'un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$). Ce dernier quand il réagit avec les composées phénoliques, se réduit en oxyde bleu de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_{23}) qui absorbe fortement à une longueur d'onde de 765 nm.

0,5ml de chaque extrait préparé dans le méthanol, est introduits dans des tubes à essai. Puis, 2,5 ml du réactif Folin-Ciocalteu, dilué dans l'eau à 10 %, sont ajoutés. Après 2 minutes, on ajoute 2 ml carbonate de sodium (Na_2CO_3) (75g/l) à 2 % (m/v) (favoriser un milieu alcalin pour déclencher la réaction d'oxydoréduction). Les solutions sont maintenues à l'obscurité pendant 2 heures à température ambiante. La lecture de l'absorbance de chaque solution est effectuée à une longueur d'onde de 765 nm contre un blanc constitué de 2,5 ml du réactif de Folin-Ciocalteu et 2 ml de Na_2CO_3 . Une courbe d'étalonnage a été réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique à différentes concentrations (0 à 1000 μ g/ml). Les résultats sont exprimés en mg EAG/g d'extrait et en mg EC/g d'extrait (**Ozkan et al. 2010**).

I.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux (Total Flavonois Content, TFC)

La quantification des flavonoïdes a été effectuée avec la méthode du trichlorure d'aluminium. L' $AlCl_3$ formes un complexe jaune avec les flavonoïdes qui absorbe dans le visible à 420 nm. Le flavonoïde utilisé comme référence dans cette méthode est la quercétine. La teneur totale en flavonoïdes des extraits a été évaluée selon la méthode de **Topçu et al. (2007)** avec des modifications mineures.

0,5ml de chaque solution fille de la quercétine ou de l'extrait, est ajouté à 2 ml de trichlorure d'aluminium à 2% (m/v) dans l'éthanol. Après incubation à l'obscurité pendant 1heure à température ambiante, le dosage s'effectue par spectrophotométrie UV/Visible à 420 nm (**Ayoola et al. 2008**). Tous les dosages ont été répétés trois fois.

Le contenu total en flavonoïdes a été obtenu à partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage de la quercétine, réalisé avec la même méthode, et exprimée en mg d'équivalent de quercétine/ g d'extrait (mg EQ/ g d'extraits).

I.3. Activité antioxydante

I.3.1. Activité de piégeage des radicaux libres (test DPPH)

L'activité de piégeage des radicaux libre a été déterminée par spectrophotométrie par le dosage du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (**Blois, 1958**).

Un aliquot de 40 µl d'échantillon (extraits et standards) à différentes concentrations a été ajoutée à 160 µl d'une solution méthanolique de DPPH (0,1 mM) dans une microplaque 96 puits. Des blancs ont été préparés en utilisant un solvant plus un réactif DPPH.

Après incubation à 37°C pendant 30 min, l'absorbance de chaque solution a été déterminée à 515 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques. L'hydroxytoluène butylé (BHT) et l'hydroxyanisole butylé (BHA) ont été utilisés comme étalons pour la comparaison d'activité. L'absorbance lue est ensuite transformée en pourcentage d'inhibition par rapport à l'absorbance de la solution témoin (**Connan, 2004**). Le pourcentage d'activité antioxydante a été calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [\text{Abs blanc} - \text{Abs échantillon} / \text{Abs contrôle}] \times 100$$

Ab contrôle: l'absorbance du blanc, **Abs échantillon:** l'absorbance du contrôle positif ou de l'échantillon.

L'IC₅₀ (inhibitory concentration 50% ; concentration inhibitrice à 50 %) permet de calculer la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % des radicaux DPPH. Dont l'activité la plus forte correspond à l'IC₅₀, la plus faible (**Ionut et al. 2018**).

I.3.2. Capacité antioxydante réductrice cuivrique (test CUPRAC)

L'activité CUPRAC a été déterminée selon la méthode décrite par **Apak et al. (2004)** avec quelques modifications.

- **Préparation des solutions**

- * 1,927 g d'acetate d'ammonium (CH₃COONH₄) + 25 ml (H₂O) → S1
- * 0,042625 g de (CuCl₂, 2H₂O) +25 ml d'H₂O → S2
- * 0,039 g de Néocupronine + 25 ml d'éthanol → S3

On mélange 40 µl d'extraits avec 60 µl de S1, 50 µl de S3 et 50 µl de S2 et on attend 1 h de temps. La lecture est réalisée à 450 nm. Les résultats ont été calculés à titrer de **A_{0,5}** (µg/ml) indiquant la moitié de l'intensité d'absorbance (correspondant à la concentration) qui a été comparée à ceux des standards BHA et BHT.

I.3.3. Test de décoloration radicalaire des cations ABTS

L'activité du piégeage du radical ABTS a été déterminée par la méthode de **Re et al. (1999)** avec de légères modifications. L'ABTS^{•+} a été produit à partir d'ABTS (7 mM) et de persulfate de potassium (2,45 mM). Un volume de 160 µl d'ABTS^{•+} (A=0,7) a été ajouté à 40 µl de différentes concentrations d'extrait par microplaque 96 puits. Le mélange a été maintenu à température ambiante pendant 12 à 16 h. Un blanc a été préparé de la même façon en substituant le solvant utilisé (méthanol) à l'extrait. La capacité de piégeage d'ABTS^{•+} a été calculée à l'aide de l'équation ci-dessous et les résultats ont été rapportés sous forme de valeur IC₅₀ (µg/ml). L'absorbance (A) a été mesurée à 734 nm. Le BHA et le BHT ont été utilisés comme étalons.

$$\% \text{ inhibition} = \frac{A(\text{blanc}) - A(\text{extrait})}{A(\text{blanc})} * 100$$

I.3.4. Activité de réduction par formation du complexe Fe⁺²-Phénanthroline

L'activité phénanthroline est déterminée par la méthode de **Szydlowska-Czerniaka et al. (2008)**. L'ion Fe²⁺ formés réagit avec l'orthophénanthroline pour donner un complexe rouge orangé (**Yefrida et al. 2018**).

- **Préparation d'une solution de phénanthroline à 0,5% :**

0.05 g de 1,10-Phénanthroline sont dissous dans 10 ml de méthanol.

- **Préparation d'une solution de chlorure de fer (FeCl₃) à 0.2% :**

0,02 g de FeCl₃ est dissous dans 10 ml de H₂O. Un mélange de 10 µl d'extraits, 50 µl de FeCl₃ à 0,2 %, 30 µl de phénanthroline à 0,5 % et 110 µl de méthanol est incubé dans l'obscurité à 30 °C pendant 20 min. La lecture est effectuée à 510 nm. Le blanc est préparé de la même manière, l'extrait est remplacé par le solvant utilisé (méthanol). Le BHA et le BHT sont utilisés en standard. Les résultats ont été calculés en tant qu'absorbance A_{0,5} (µg/ml).

I.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les souches utilisées pour déceler l'activité antibactérienne des extraits d'*Aquilaria malaccensis*, *Ephedra alata* et *Aristolochia longa* font partie de six genres de microorganismes qui sont des souches référentielles de l'American Type Culture Collection (ATCC), et dont la particularité morphologique est résumée dans le (**Tab.14**). Ces germes ont été fournis par le laboratoire de microbiologie de la biotechnologie, Université Ahmed Ben Bella Oran.

Il s'agit de: *Klasiella pneumoniae* (ATCC 700603) *Salmonella enterica* (ATCC14028), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25293), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus subtilis* (ATCC6633) et deux souches fongiques pour le test antifongique *Aspergillus niger* (ATCC16404), *Aspergillus flavus* (ATCC 9362) et une levure *Candida albicans* (ATCC24433).

Deux méthodes différentes ont été utilisées pour déterminer l'activité antimicrobienne *in vitro*.
Méthode de diffusion en puits et méthode de diffusion en disques.

➤ **Milieu de culture**

Selon les méthodes employées, nous avons utilisé les milieux de cultures suivants:

- Gélose Nutritive : Milieu d'isolement et de conservation non sélectif pour optimiser la croissance des bactéries et Sabouraud pour optimiser la croissance de levure.
- Gélose Mueller Hinton : Milieu de croissance microbiologique qui est couramment utilisée pour les tests de sensibilité aux différents extraits.

➤ **Conservation des souches**

Les souches bactériennes ont été conservées à 4C° dans des tubes stériles contenant de gélose nutritive inclinée.

I.4.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne

I.4.1.1. Méthode de diffusion sur disque d'agar

L'aromatogramme ou méthode par diffusion en milieu gélosé ou encore méthode de disque est une technique qualitative permettant de déterminer la sensibilité des microorganismes vis-à-vis d'une substance réputée antibactérienne. Cette méthode repose sur le pouvoir migratoire des extraits à l'intérieur d'une boîte de Pétri, dans un milieu nutritif solide (Mueller Hinton), comme décrit par **Nicoletti et al. (2012)**, avec certaines modifications suivant les directives de CLSI (2009).

➤ **Stérilisation du matériel**

L'eau distillée, le milieu de culture, les tubes à essai utilisés dans la préparation des solutions bactériennes et les disques en papier Wattman (6 mm de diamètre) enrobé dans du papier aluminium ont été stérilisés à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes.

➤ **Préparation des dilutions d'extraits des plantes étudiées**

Les extraits des plantes étudiées ont été dissous dans le diméthyle sulfoxyde (DMSO), un disque de papier Whatman stérile de 6 mm de diamètre est imbibé de 40 µl d'extraits (reconstitués selon la concentration voulue) puis déposés à la surface de la gélose ensemencée.

➤ **Repiquage des souches bactériennes**

Les souches ont subi une série de repiquage continue pendant une nuit à 37 °C dans la gélose nutritive, par la méthode des stries pour s'assurer de leur pureté (afin d'obtenir une culture jeune, et des colonies isolées).

➤ **Préparation de l'inoculum**

Les souches bactériennes sont ensemencées dans la bouillon nutritive et incubées à 37°C pendant 24 h, pour optimiser leur croissance. La suspension bactérienne est bien homogénéisée, homogénéisé la suspension bactérienne (la DO de suspension bactérienne entre 0.08 à 0.12 à 625 nm).

➤ **Ensemencement et dépôt des disques**

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boîtes Pétri, un écouvillon est trempé dans la suspension bactérienne, puis l'essorer en pressant fermement sur la paroi interne du tube.

L'écouvillon est frotté sur la périphérie de la surface gélosée de Mueller Hinton (MH), de haut en bas en stries serrées (**Benzeggouta, 2005**).

L'opération est répétée deux fois en tournant la boîte de 60° à chaque fois. L'ensemencement est fini en passant l'écouvillon une dernière fois sur toute la surface gélosée. L'écouvillon est rechargé à chaque fois qu'on ensemence plusieurs boîtes de Pétri avec la même souche.

Les disques stériles de 6 mm diamètre imprégnés de 10 μ L d'extraits à tester, où ils sont séchés, ont été déposés stérilement à la surface de la gélose inoculée à l'aide d'une pince stérile.

De même les antibiogrammes réalisés avec des disques Wattman imprégnés de DMSO (témoin négatif). Finalement, les boîtes de pétri sont incubées pendant 18 à 24 heures à 37°C.

➤ **Lecture des antibiogrammes**

La lecture des antibiogrammes a été faite par la mesure des diamètres des halos d'inhibitions au tour des disques.

I.4.1.2. Evaluation de l'activité antifongique

Les mêmes opérations sont effectuées avec des souches de champignons. Avant le test, les champignons sont activés pendant 4 jours dans des boîtes de Petri à une température de 25°C. L'ensemencement est réalisé par étalement sur boîtes de Pétri remplies de milieu de culture Muller Hinton agar pour *Aspergillus niger* et sur milieu MH agar additionné de 2% de glucose et de 0,5 μ g de bleu de méthylène pour la levure *C. albicans*.

➤ **Lecture des antibiogrammes**

La lecture des antibiogrammes est faite après 72 heures d'incubation à 25°C et 48h pour *Candida albicans*.

Tableau 14 : Les souches testées durant la détermination de l'activité antimicrobienne

Type	Souche	Références	Habitat préférentiel	Pathogénicité
Bactérie Gram-	<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	Matières fécales Aliments contaminés Eaux usées	Infections urinaires, nosocomiales Diarrhées, cholécystites
Bactérie Gram+	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923	Peau, muqueuses et fosses nasales et le pharynx en majorité, aliments contaminés	Infections cutanées : furoncles, panaris, abcès, impétigo et de certaines infections ORL : angines, otites, sinusites...
Bactérie Gram-	<i>Klasiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	Tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud: peut se trouver dans l'eau, le sol et la poussière	Infections respiratoires Infections nosocomiales, broncho-pulmonaires, méningées post-traumatiques
Bactérie Gram+	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	Intestin humain, le sol, eau douce, eau de mer	Intoxication alimentaire, infection nosocomiale
Bactérie Gram-	<i>Salmonella enterica</i>	ATCC14028	Milieux aquatiques pollués, les viandes, œufs crus	Toxi-infection alimentaire,
Bactérie Gram-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	Sol, eau, Plantes Voies respiratoires Matières fécales, Appareils sanitaires	Infection de l'œil, des plaies (surtout brûlures et plaies opératoires), des urines, gastro-intestinales et des poumons
Levure	<i>Candida albicans</i>	ATCC24433	Les muqueuses digestives, respiratoires et génitales, le tube digestif	Infections viscérales candidose superficielles, infections cutanées

Champignons	<i>Aspurgillus niger</i>	ATCC16404	Substrats organiques, dont les céréales et produits dérivés. Présent sur le café, le maïs	Otite externe, infection pulmonaire (aspergillose)
	<i>Aspergillus flavus</i>	ATCC200026	Ubiquiste et très cosmopolite (sol, matières organiques en décomposition, graines d'oléagineux, céréales	Allergie et infections pulmonaire,

II.4.1.4. Méthode de diffusion sur gélose (méthode de puits)

Une méthode *in-vitro* du pouvoir antibactérien et antifongique, c'est une technique de base utilisée pour étudier la capacité d'une substance à exercer un effet antimicrobien, elle est aussi appelée : la technique de dilution en gélose pour la détermination des extraits actifs.

Des boîtes de Pétri contenant du milieu Sabouraud pour les levures et Mueller Hinton agar pour les bactéries sontensemencées aseptiquement par une suspension de 10^6 cellules/mL qui provient d'une culture jeune de levures ou de bactéries respectivement. L'ensemencement se fait par écouvillonnage. Après le séchage des boîtes, la gélose est perforée au centre à l'aide de la partie supérieure d'une pipette pasteur. Les cavités ainsi formées sont remplies de la solution (environ 20µL par puits). Les boîtes sont mises à incubées dans une étuve à 30°C pendant 48 h pour les levures, et à 37°C pendant 24 h pour les bactéries.

L'action inhibitrice se manifeste par la formation d'une auréole autour des puits. La lecture des résultats s'effectue par mesure des diamètres des zones d'inhibition. Un produit est considéré actif, si le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur à 8 mm (Ela et coll, 1996).

II. Analyses chromatographique des extraits par HPLC

La chromatographie liquide à haute performance est la méthode la plus largement utilisée pour séparer et identifier les mélanges complexes en peu de temps, et la plus récente. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant à leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés sont appelés chromatogramme (Cuq, 2001). Le mécanisme de la séparation chromatographique s'explique par les différences de répartition des molécules des composés d'un mélange entre deux phases non-miscibles : l'une mobile et l'autre stationnaire.

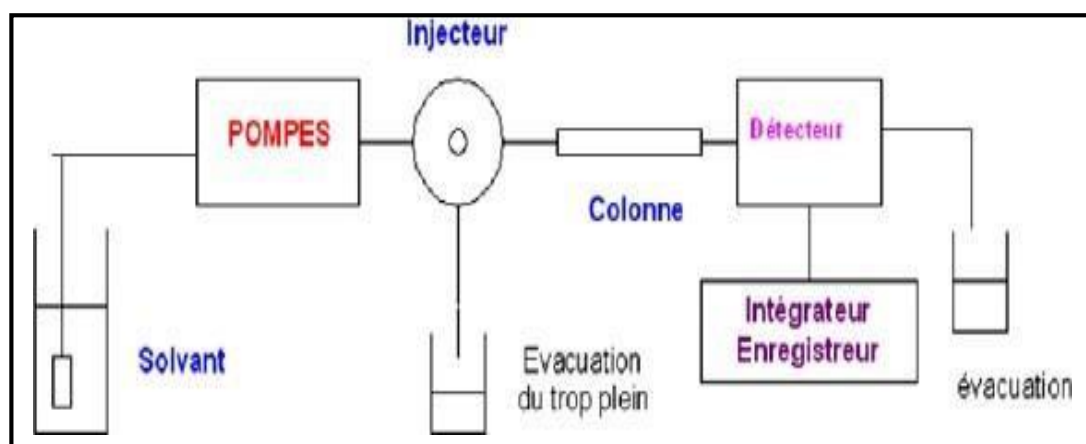


Figure 32. Différentes parties d'une chaîne HPLC (Brière, 2001).

II.1. Identification des polyphénols et des flavonoïdes

En médecine, plusieurs groupes phytochimiques sont utilisés dans le traitement de plusieurs pathologies, les polyphénols solubles (Gil *et al.* 2000), les flavonoïdes, les glycosides et les protéines aux activités anticancéreuses, antimicrobiennes, antioxydantes, anti-inflammatoires (Pakkirisamy *et al.* 2017) et des activités antivirales (Ben-Shabat *et al.* 2020). En outre les flavonols sont les constituants flavoniques les plus abondants des aliments.

Les composés les plus représentatifs de cette famille sont le kaempférol et la quercétine. Ceux-ci ont un très fort pouvoir antioxydant du fait de leur structure chimique favorable à la capture des radicaux libres (**Liu et al. 2012**).

Ces composants en diverses activités biologiques, telles que l'élimination des radicaux libres, l'inhibition de la croissance microbienne et la réduction des risques de maladies cardiovasculaires, cérébro-vasculaires et certains cancers (**Mena et al. 2011**).

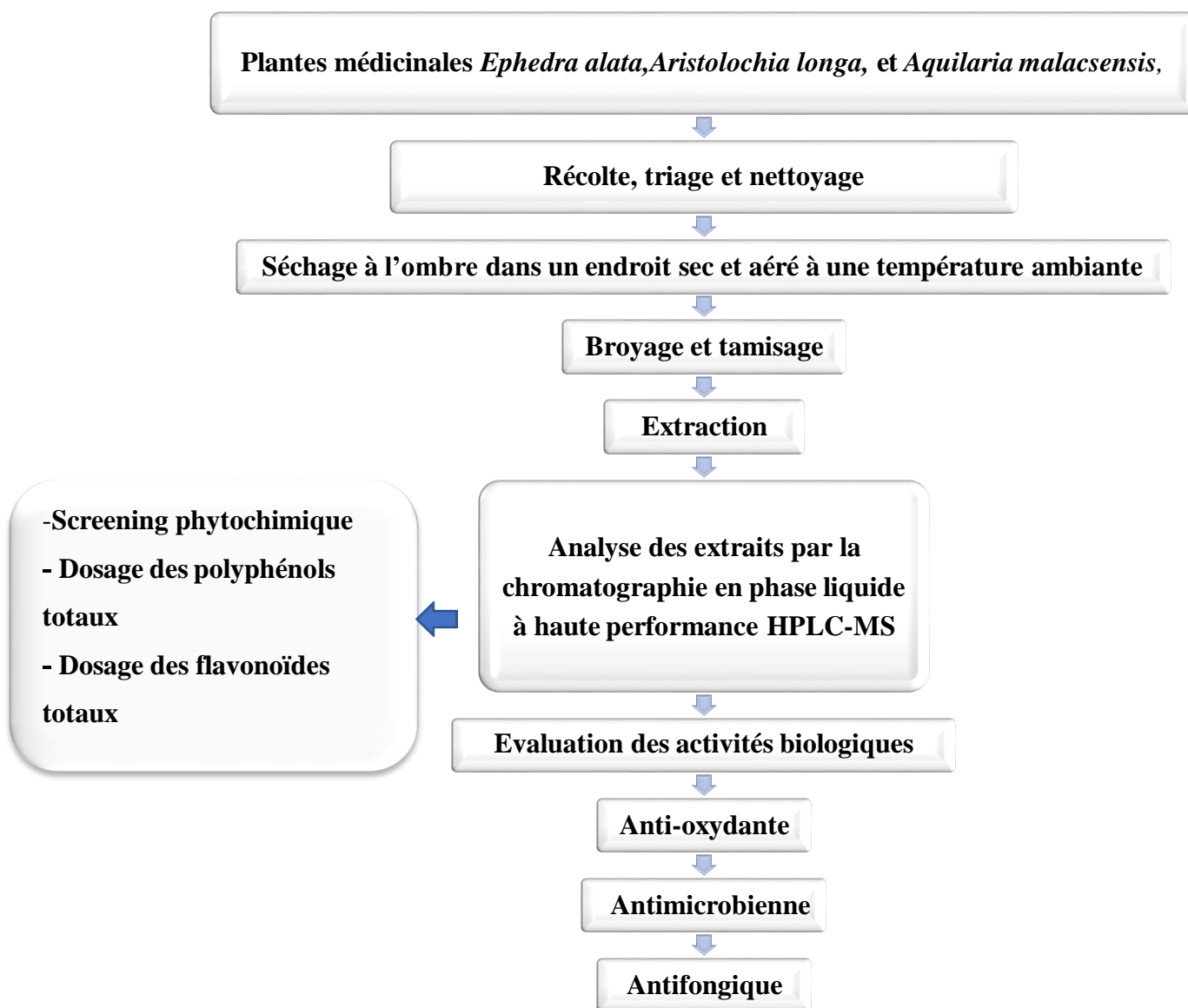
Une chromatographie liquide a haute performance (High-performance liquid chromatography: HPLC) a été utilisée pour l'identification quantitative des polyphénols dans les extraits ethanoliques d'*A. malacsensis*, *E. alata* et *A. longa*.

- **Mode opératoire**

Le système HPLC YL-Clarity série 9100 est équipé d'une colonne en phase inverse C18 composée de grains de silice greffés avec une unité d'hydrocarbure non polaire.

Vingt mg d'extrait d'*Aquilaria malacsensis* et treize mg d'*Aristolochia longa* et quinze mg d'*Ephedra alata* ont été pesés et dissous dans 1 mL de méthanol, soniqués pendant 60 min, puis filtrés. La HPLC en phase inverse utilisant une colonne C18 a séparé différents groupes phytochimiques (c'est-à-dire les flavonols, les flavonoïdes et les polyphénols) en fonction de la polarité (modérée à non polaire) dans un seul chromatogramme. Chaque extrait a ensuite été injecté à un débit de 1 ml min⁻¹ à température ambiante (25 °C) dans une pompe à gradient reliée à un réseau de photodiodes détectrices. La séparation a été effectuée à l'aide d'une colonne C18 (250 mm x 4,6 mm) avec un système de gradient eau-acétonitrile-acide formique. La phase mobile était constituée de 1% d'acide formique dans l'eau (v/v, éluant A) et 100% d'acétonitrile (v/v, éluant B) et était programmée en gradient linéaire : A 95% (B : 5%) 0– 50 minutes ; À 5 % (B 95 %) après 60 min, les profils de ces extraits ont été obtenus à 254 nm, car il s'agissait des longueurs d'onde UV couramment utilisées pour détecter la plupart des composés phytochimiques, notamment les composés phénoliques (**Seo et al. 2013**).

Cependant, les polyphénols et les flavonoïdes ont été identifiés en comparant les temps de rétention des pics avec ceux de solutions de standards purs, qui ont été préparés à différentes concentrations en utilisant la phase mobile, pour les polyphénols (0-20 µg/ml).



Protocole expérimentale d'extraction, analyses et évaluations des activités biologiques des extraits de Plantes médicinales : *Ephedra alata*, *Aristolochia longa*, et *Aquilaria malaccensis*

RESULTATS & DISCUSSION

2. Etude phytochimique

2.1. Rendement d'extraction

Le tableau 6 (**annexe 6**) représente les résultats de rendement d'extraction des trois plantes citées, il est exprimé en pourcentage par rapport à la masse initiale de la plante soumise à l'extraction. La préparation des extraits de : *Ephedra alata*, *Aristolochia longa*, *Aquilaria malaccensis* a été effectuée par macération à la température ambiante par le solvant ethanol EtOH (95 %).

Le rendement est calculé selon la relation suivante :

$$R = (\text{poids de l'extrait obtenu} / \text{poids de la matière végétale totale})$$

Nos résultats montrent que le rendement le plus élevé soit (37%) avec *Aquilaria malaccensis*, suivi par (12%) *Ephedra alata*, en revanche *Aristolochia longa* est moins rentable (10%).

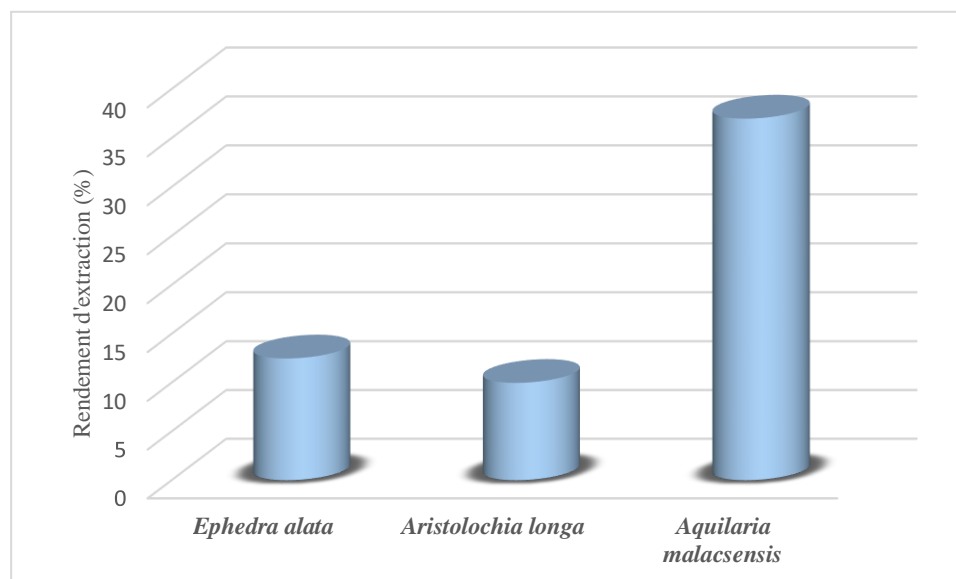


Figure 33. Rendement d'extraction des plantes étudiées

Plus l'énergie cinétique est élevée, plus la diffusion du solvant dans les tissus cellulaires de la feuille d'*Aquilaria malaccensis* est facile, ce qui entraîne une plus grande quantité d'extrait (**Santoso et al. 2022**). L'extraction avec des solvants spécifiques à température ambiante (macération) est en effet la méthode la plus avancée dans la plupart des laboratoires. L'éthanol a un indice de polarité plus élevé que l'acétate d'éthyle et l'hexane, il produit donc un seuil plus élevé que l'acétate d'éthyle et l'hexane (**Taghizadeh et al. 2018**).

Cependant, le choix du système de solvant dépend de la polarité des composés d'intérêt, du coût global et de la sécurité (**Wang, 2008**). C'est une étape très importante dans l'isolement, l'identification et l'utilisation des composés phénoliques (**Ignat et al. 2011**).

Par ailleurs, l'influence des solvants sur le rendement d'extraction a été décrite dans de nombreuses études (**Hayouni et al. 2007 ; Clara et al. 2010 ; Ben El Hadj Ali et al. 2014**), qui montrent que la polarité du solvant est d'une grande importance. La variation des rendements des différents extraits peut être ainsi, attribuer les polarités des différents composés (**Khelifi et al. 2011**).

Par conséquent, le rendement d'extraction est fortement influencé par la méthode d'extraction et le solvant. D'autres facteurs tels que le pH, la température, le rapport entre la quantité de matière et le volume de solvant, les intervalles de temps, le nombre et les étapes d'extraction individuelles jouent un rôle important dans cette procédure (**Mansour-Djaalab, 2014**).

Il est à noter que le rendement le plus élevé entraîne une augmentation du taux de composés phénoliques et surtout des flavonoïdes, ce qui n'exclut pas non plus une augmentation relative du taux d'activité antioxydante.

2.2.1. Caractérisation en tubes

La mise en évidence de divers groupes de substances existant dans les trois espèces étudiées a été basée sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactions spécifiques. Les tests de précipitations ont permis de mettre en évidence des différents métabolites secondaires successivement les tannins et les alcaloïdes.

Tandis que les tests de coloration en solution pour mettre en évidence les flavonoïdes, les anthraquinones, quinones les terpénoïdes et saponines. Le tableau ci dessous représente les résultats du screening phytochimique (caractérisation en tubes) des extraits de *Aristolochia longa*, *Ephedra alata* et *Acquilaria malaccensis*, il montre la présence ou l'absence d'un groupe de métabolites secondaires.

- Réaction positive très abondant. : (+++)
- Réaction moyennement positive : (++)
- Réaction faiblement positive : (+)
- Réaction négative : (-) Absent

Tableau 15 : Résultats du screening phytochimique (en tubes) des trois extraits

Composants	<i>A. longa</i>	<i>E. alata (alenda)</i>	<i>A. malaccensis</i>
polyphénols	+	+++	++
Tanins galliques	-	+	-
Tanins catéchiques	+	-	+
Flavonoïdes	+	++	+
Quinones	++	++	+
Anthraquinones	+	++	+++
Terpenoïdes	+	+++	++
Saponines	++	+	-
Composés réducteurs	+	+++	++

Les plantes ont longtemps joué un rôle essentiel dans la prévention et le traitement des pathologies (**Assefa et al. 2010**). L'isolement des Vinca alcaloïdes : Vinblastine et Vincristine de la plante malgache *Catharanthus roseus* (Apo-cynaceae) a ouvert une nouvelle ère dans l'utilisation des plantes médicinales comme agent anticancéreux (**Soheb, 2006**).

En effet, les composés phytochimiques peuvent agir sur une ou plusieurs cibles moléculaires qui atténuent de multiples processus pathologiques, notamment les dommages oxydatifs, les changements épigénétiques, l'inflammation chronique (**Tadeusz, 2015**).

Des analyses phytochimiques qualitatives d'*Ephedra alata* confirment la présence de divers composés métabolites, notamment des polyphénols, des terpénoïdes, des flavonoïdes, des quinones, des anthraquinones et des composés réducteurs, mais les tanins de catéchine n'ont pas été détectés.

Nos résultats sont cohérents avec ceux précédemment rapportés par **Kessal et Bouafia (2003)**, **Jaradat et al. (2015)**, **Kittana et al. (2017)**, **Batubara et al. (2018)** sur la même espèce de la région de Ouargla.

Les effets bénéfiques sur la santé des extraits de plantes d'*Ephedra alata* sont dus à la présence de substances pharmacologiquement actives telles que les alcaloïdes, les acides phénoliques, les flavonoïdes, les proanthocyanidines, les tanins, les saponines, les sucres réducteurs et les glycosides cardiaques (**Konkon et al. 2006 ; Ibragic et Sofic, 2015 ; Sioud et al.2020b**).

Selon la littérature, de nombreuses études *in vitro* ont démontré les propriétés anticancéreuses des polyphénols à travers des cultures de cellules cancéreuses ou des animaux prétraités avec des agents chimiques cancérigènes (**Achat, 2013**).

Par ailleurs, le criblage phytochimique des racines d'*Aristolochia longa* a montré la présence de tanins catéchiques, de flavonoïdes, de saponines, d'anthraquinone, de terpénoïdes et l'absence de tanins galliques (**Tab.12**). En particulier, l'éthanol peut attirer les alcaloïdes végétaux, les stéroïdes, les saponines et les flavonoïdes (**Thompson, 1985**).

Les résultats de cette étude ont montré une similitude avec une étude précédente qui a rapporté que la détection phytochimique d'*A. longa* a révélé la présence de flavonoïdes et de saponines et l'absence de stérols et de triterpènes (**Merouani et al. 2017**).

La présence de flavonoïdes est due à leur fonction de protection des organes végétaux contre les rayonnements ultraviolets (**Guinard et al. 2000**).

Cependant, les composés les plus importants de l'aristoloche sont les terpénoïdes, constituants des huiles essentielles isolées des espèces végétales. La majorité des terpénoïdes identifiés sont des dérivés diterpéniques du kaurane, du clérodane et du labdane (**Pacheco et al. 2009**).

En général, la composition chimique est relativement influencée par les habitats végétaux (**Firdiyani, 2015**). La croissance et le développement des plantes (y compris les métabolites secondaires) sont fortement influencés par des facteurs environnementaux tels que l'altitude (**Herlina et al. 2017**).

Nos résultats ont également montré que l'extrait d'*Aquilaria malacensis* contenait une teneur très élevée en anthraquinones, auxquelles s'ajoutaient des polyphénols, des terpénoïdes, des composés réducteurs, des flavonoïdes, des quinones, des tanins catéchiques, en revanche dépourvus de tanins galliques et de saponines.

Les anthraquinones, présentes dans les racines et l'écorce de nombreuses plantes, leur effet inhibiteur sur la modulation du cycle cellulaire des mammifères dans des cellules surexprimant des oncogènes spécifiques ont en effet été à la base de l'utilisation de ce composé comme agent anticancéreux (**Srinivas et al. 2007**).

Ces résultats rejoignent ceux de nombreux auteurs qui affirment qu'*Aquilaria malacensis* est riche en métabolites secondaires (**Mun et al. 2013 ; SitiSuh et al. 2015**). De plus, des extraits éthanoliques et aqueux d'écorce et de tige d'*Aquilaria malacensis* ont montré une activité significative dans le test du carcinome nasopharyngé de l'aigle (**Plant et Rastogi, 1980**).

D'autre part, une faible teneur en tanin a été trouvée lors du traitement avec la méthode de macération. Ces résultats ont été produits par **Surjanto et al. (2019)** qui ont rapporté que le thé en feuilles d'*Aquilaria malacensis* avait une saveur épicée et contenait une concentration de tanins de 3,2 %. (**Batubara et al. 2020**) ont ajouté que l'extrait de feuille d'*Aquilaria malacensis* contient des terpénoïdes, des tanins et des flavonoïdes. Cependant, il a été souligné que le type et l'âge de l'organe font partie des facteurs qui influencent l'apparition des composés phytochimiques (**Hendra et al. 2016**). Les phénols, les flavonoïdes, les stérols et les terpénoïdes sont étroitement associés à l'activité anti-inflammatoire 2.3. Teneur en polyphénols et flavonoïdes totaux dans les extraits.

L'étude quantitative d'extraits EtOH des espèces *Ephedra alata*, *Aquilaria malacensis* et *Aristolochia longa* par dosages spectrophotométriques vise à déterminer la teneur en polyphénols et flavonoïdes. Les valeurs ont été calculées à partir des courbes d'étalonnage créées avec l'acide gallique, la quercétine (**Fig. 34, 36**) et sont exprimées en microgrammes d'équivalent standard par milligramme d'extraits, respectivement. Les résultats des tests sont présentés en (**annexe 6**).

- Teneurs en polyphénols totaux

La quantité de polyphénols correspondants de chaque extrait est exprimée en mg d'équivalent acide gallique et déterminée par l'équation : $Y = 0,0034x + 0,104$

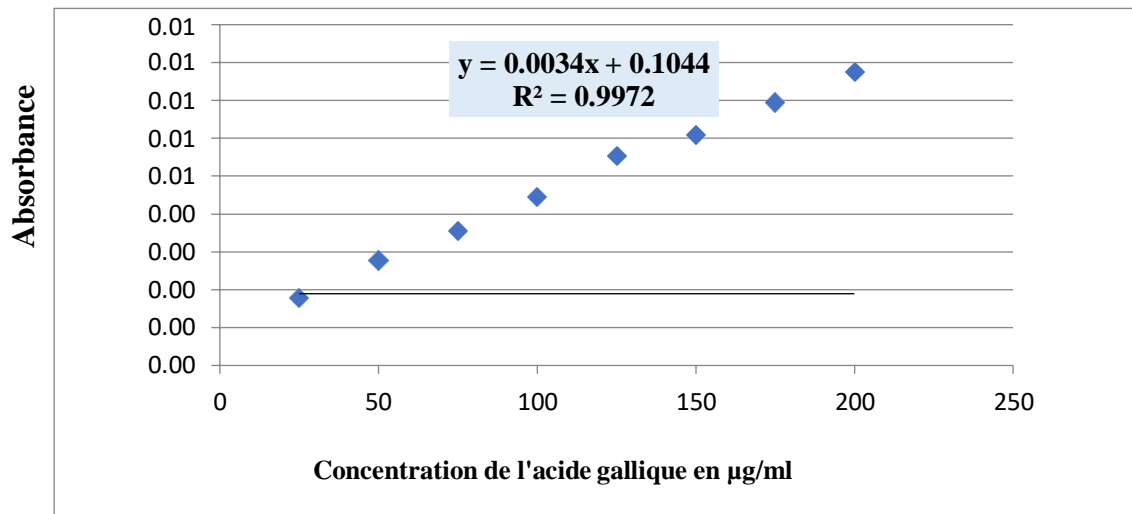


Figure 34. Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.

Les résultats des tests montrent que l'extrait éthanolique d'*Ephedra alata* contient le taux le plus élevé de polyphénols avec une concentration de $415,41 \pm 4,50$ mg EAG/g d'extrait sec, suivi par *Aquilaria malaccensis* soit $239,23 \pm 9,65$ mg EAG/g $45,21 \pm 4,13$ mg EAG/ g pour *Aristolochia longa* (**Fig. 35**). La forte teneur en polyphénols de l'extrait est liée à la forte solubilité des phénols dans les solvants polaires (**Ghedadba et al. 2014**).

D'autre part, le TPC le plus élevé a été trouvé dans l'*Ephedra alata* avec un solvant à 95 % d'éthanol (**Al Rimawi et al. 2017**). Il semble clair que le solvant d'extraction a un effet sur la teneur en polyphénols totaux (TPC) d'*Ephedra alata* ou des différences significatives. Il est intéressant de comparer les polyphénols totaux de l'*Ephedra alata* avec l'*Ephedra* d'autres pays.

Les résultats de l'étude de **Ghasemi et al. (2013)** ont rapporté que la teneur totale en composés phénoliques de l'extrait d'*Ephedra pachyclada* collecté en Iran était de 45 mg EAG/g de poids sec.

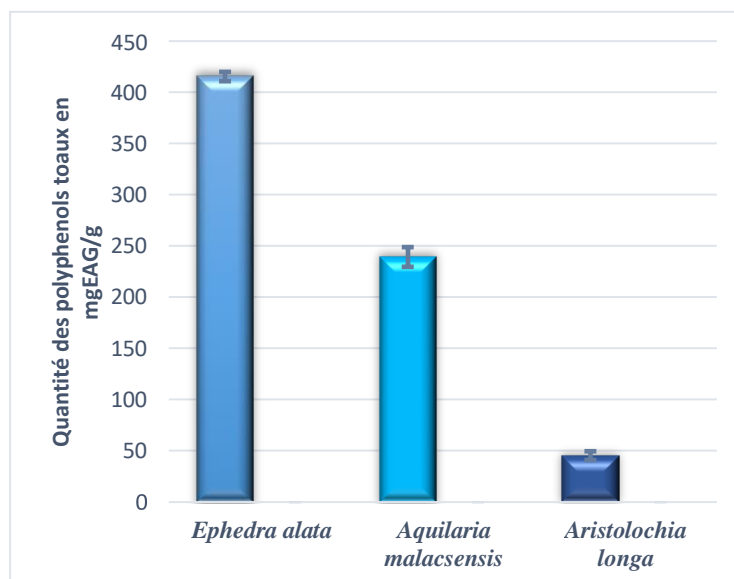


Figure. 35. Teneurs en polyphénols totaux des extraits en mg EAG/g

Cependant, l'extrait hydroalcoolique obtenu à partir des parties aériennes d'*E. alata* de Djerba (une île au sud de la Tunisie) avait une forte teneur en polyphénols et ceux précédemment rapportés par **Kallassy et al. (2017)**. Le stress environnemental, la sécheresse, la carence en éléments nutritifs du sol et la forte lumière du soleil peuvent contribuer à l'augmentation des niveaux de production de composés phénoliques chez certaines plantes (**Timmermann et al. 1984**), y compris les stimulants biotiques et abiotiques qui régulent la biosynthèse des métabolites secondaires (**Zhi-lin et al. 2007**). Les plantes de la même espèce qui poussent dans des environnements différents peuvent avoir différentes concentrations de métabolites secondaires (**Radušienė et al. 2012**). Ceci peut expliquer la richesse de *Ephedra alata* alenda de la région saharienne en composés phénoliques par rapport aux autres espèces d'*Ephedra* dans le monde.

En comparaison, le groupe de **Jaradat et al.** Analyse de la composition phytochimique d'*Ephedra alata* dans les montagnes de la région de Jénine en Palestine en utilisant de l'eau, du méthanol et de l'éthanol pour l'extraction. L'étude a rapporté que lorsque de l'eau était utilisée, les polyphénols totaux ne pouvaient pas être détectés dans l'extrait, tandis que de petites quantités de flavonoïdes ($0,519 \pm 0,09$ mg/g d'équivalent rutine) étaient détectées.

En ce qui concerne la teneur en phénols de la fraction éthanol d'*A. longa*, elle s'est avérée être de $45,21 \pm 4,13$ mg EAG/g. Ces résultats sont relativement cohérents avec ceux d'**El Omari et al. (2019)** soit $32,55 \pm 0,43$ mg EAG/g.

En effet, **Djeridane et al. (2006)** ont travaillaient sur les racines d'*A. longa* et ont estimé la teneur totale en composés phénoliques et en flavonoïdes à $1,47 \pm 0,02$ mg EAG/g et $0,81 \pm 0,02$ mg ER/g, respectivement. Cependant, des études antérieures ont démontré que les espèces du genre *Aristolochia* (**Merouani et al. 2017 ; Jegadeeswari et al. 2014 ; Abdel-Hameed et al. 2012**), riches en composés phénoliques tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les tanins, les coumarines, qui sont responsables de nombreuses activités biologiques dont les activités anticancéreuses, antioxydantes et antimicrobiennes et des effets sur la fragilité capillaire.

Dans la littérature, la présence ou l'absence de produits naturels dépend de la polarité du solvant utilisé (**Alorkpa et al. 2016**). Le résultat de la teneur totale en phénols a montré que l'extrait d'*Aquilaria malaccensis* avait $239,23 \pm 9,65$ mg EAG/g. En général, la composition chimique est relativement influencée par l'habitat des plantes (**Firdiyani, 2015**) et la croissance et le développement des plantes (y compris les métabolites secondaires) sont fortement influencés par des facteurs environnementaux tels que l'altitude (**Herlina et al. 2017**).

- **Teneur en flavonoïdes totaux**

Les résultats obtenus sont présentés dans (**Fig.37**). Le dosage des flavonoïdes a été réalisé par la méthode au chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) en utilisant la quercétine comme étalon (**annexe 9**). La teneur en flavonoïdes est exprimée en milligrammes d'équivalent quercétine par gramme d'extraits bruts (μg EQ/g), les taux de flavonoïdes dans les deux extraits ont été obtenus à partir d'une courbe d'étalonnage qui suit l'équation suivante :

$$Y = 0,004x$$

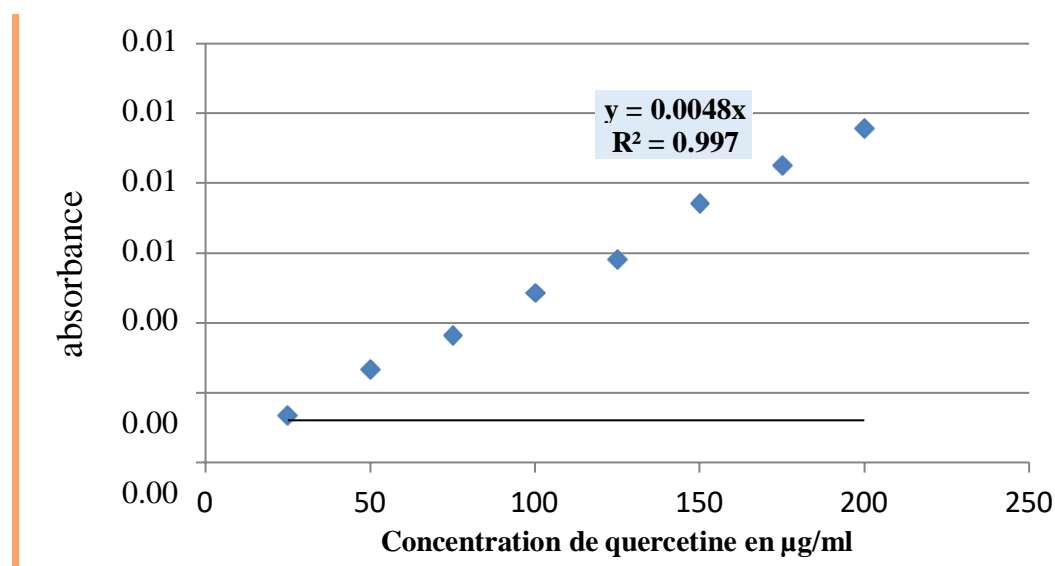


Figure 36. Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux.

Les résultats de ce test révèlent que l'extrait d'*Ephedra alata* semble contenir le taux le plus élevé en flavonoïdes avec une concentration de $42,02 \pm 2,57 \mu\text{g EQ/g}$ de matière sèche extraite tandis que l'extrait ethanolique d'*Aquilaria malaccensis* soit de $35,78 \pm 4,91 \mu\text{g EQ/g}$, cela a été suivi par une faible concentration de $5,99 \pm 2,16 \mu\text{g EQ/g}$, pour *Aristolochia longa*.

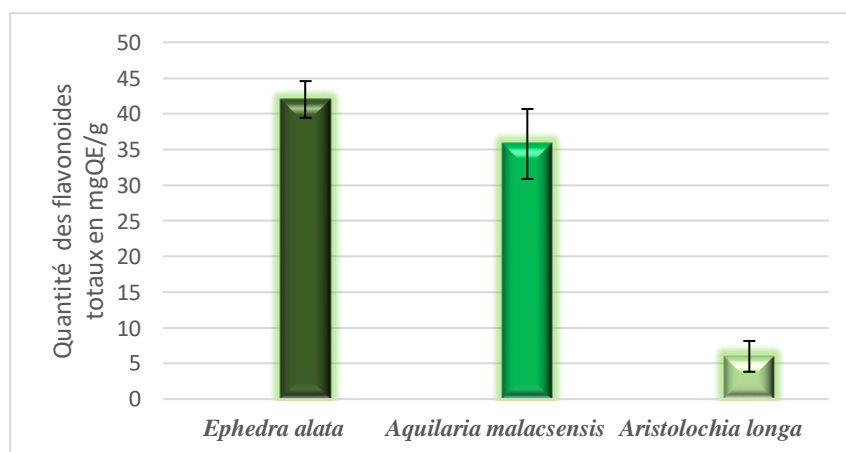


Figure 37. Teneurs en flavonoïdes totaux des extraits en $\mu\text{g EQ/g}$

Une étude précédente de **Fu et al. (2017)** ont observé que le meilleur rendement en flavonoïdes était obtenu à partir d'éthanol à 70 % et ont suggéré que les flavonoïdes sont très solubles dans l'éthanol. Le criblage des composants phytochimiques des extraits testés a révélé que des concentrations élevées de flavonoïdes et de polyphénols ont été détectées dans les extraits de la partie aérienne d'*Ephedra*.

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Touaibia et al. (2014)**, **Ahrizat et Sobti (2017)**, **Danciu et al. (2019)** et supérieur à celui trouvé par **Manallah (2012)**.

Cette variabilité est due à plusieurs facteurs : les conditions de séchage (**Couto et al. 2012**), d'extraction en terme de méthode, temps, température, solvant, l'état et la provenance géographique (**Luthria, 2008 ; Kahouli, 2010 ; Rodriguez et al. 2012**). En revanche nos résultats révèlent que l'extrait d'*Ephedra alata* est riche en flavonoïdes.

La comparaison des composés phénoliques totaux de la plante d'*Ephedra* analysée dans cette étude avec *Ephedra* d'autres pays a montré que celle cultivée en Palestine est plus riche en flavonoïdes, Tandis que l'étude de **Harisaranraj et al. (2009)**, a démontré que les flavonoïdes totaux d'*Ephedra vulgaris* de l'Inde étaient de $1,48 \pm 0,20$ mg/100 g.

Néanmoins d'autres espèces d'*Ephedra* collectées dans le sud du Liban, les résultats ont indiqué que l'extrait méthanolique et éthanolique est plus riche que l'extrait aqueux en composants bioactifs végétaux. Par ailleurs, le groupe d'**Al-Awaida et al. (2018)** a étudié les espèces d'*Ephedra* collectées dans le sud de la Jordanie, ont démontré que les extraits chloroformiques et méthanoliques sont riches en composés phénoliques, alors que l'extrait éthanolique de parties aériennes d'espèces d'*Ephedra* collectées au baloutchistan avait une teneur phytochimique plus élevée que l'extrait méthanolique (**Gul et al. 2017**). À noter qu'une récente étude, réalisée par **Al-Rimawi et al. (2017)** a révélé que l'espèce *Ephedra* contient des flavonoïdes avec une concentration de (4,2-19,5 µg/g). Malgré cette quantité importante, elle reste faible par rapport à celle de notre étude.

Par ailleurs, l'extrait éthanolique d'*Aquilaria malaccensis* révèle également une richesse importante envers ces composés qui sont une caractéristique frappante des Thymelaeaceae est la diversité de leur métabolisme. Nos données sont en accord avec ceux publiés par **Costa et al. (2016)** et **Karunakaret al. (2018)**.

De plus, les données de cette étude montrent une bonne corrélation entre la teneur en flavonoïdes totaux d'une part et l'activité antioxydante d'autre part, notamment l'élimination des radicaux libres, l'inhibition de l'oxydation des macromolécules telles que les lipides, la réduction de la formation d'hydroperoxydes. Ces activités sont principalement dues à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, donneurs d'hydrogène et extincteurs d'oxygène (**Yadav et al. 2016 ; Li et al. 2014**).

3. Activité antioxydante

Actuellement, il existe un grand intérêt pour l'étude et la recherche de bio-antioxydants issus de plantes médicinales et de leurs biomolécules en raison de leur utilisation sûre dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou alimentaire (**Tili et al. 2019**).

L'évaluation du pouvoir antioxydant d'un tel extrait végétal représente une alternative aux antioxydants synthétiques (BHT : butylhydroxytoluène, vitamine E, etc.) dans divers secteurs (agroalimentaire, cosmologie, etc.). Dans cette optique, l'approche la plus acceptée consiste à comparer les valeurs IC₅₀ ou à les exprimer comme équivalentes aux normes BHT ou BHA.

Pour l'évaluation de l'activité antioxydante d'*Ephedra alata*, *Aquilaria malaccensis* et *Aristolochia longa*, il est préférable d'utiliser différentes méthodes avec des principes différents, à savoir DPPH, ABTS, sous pouvoir réducteur par la méthode CUPRAC. Différentes méthodes sont basées sur différents mécanismes d'action, y compris le piégeage des radicaux libres, la capacité de réduction.

3.1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH, ABTS

Dans cette étude, l'activité de piégeage du DPPH et le test ABTS mesurent la capacité antioxydante relative des extraits à piéger le cation radical ABTS⁺. Il est produit par l'oxydation du 2,2'-azinobis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonate. Les profils d'activité antioxydante de chaque extrait et standard sont présentés dans les figures 38, 39 et les résultats sont présentés dans le tableau 8 (**annexe 7**).

3.1.1. Piégeage du radical libre DPPH

Le piégeage des radicaux libres DPPH détermine le potentiel de l'échantillon testé, ce qui montre son efficacité, sa prévention, son mécanisme de piégeage et de réparation contre les dommages dans un système biologique (**Rashmika et al. 2012**).

En effet, tous les extraits ont une activité antioxydante qui varie de manière dose-dépendante, où la meilleure capacité de piégeage du DPPH a été montrée par l'extrait d'*Ephedra alata* (IC₅₀ 21,04 µg/ml), suivi par les extraits d'*Aquilaria malaccensis* et d'*Aristolochia longa* avec des valeurs IC₅₀ (78 et 692 µg/ml).

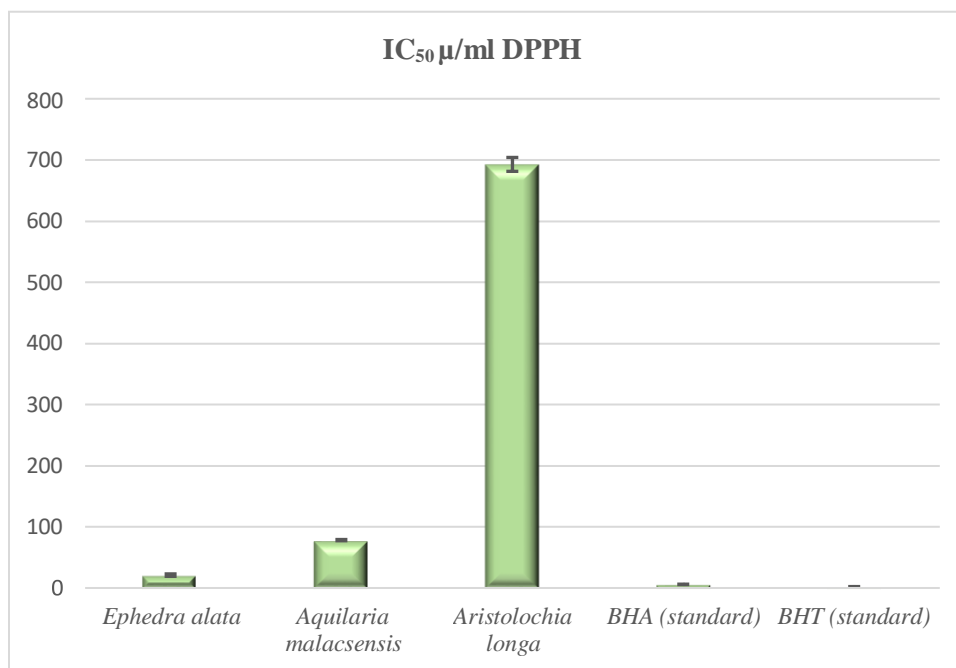


Figure 38: Activités anti-oxydantes des extraits et des standards vis-à-vis du radical DPPH

Tous les extraits ont montré une activité plus élevée contre les radicaux libres que les antioxydants standard BHT, BHA. En effet, les valeurs IC₅₀ de la capacité antioxydante différaient significativement ($P < 0,05$) de $692,82 \pm 11,31 \mu\text{g/ml}$ à $21,04 \pm 1,97 \text{ mg/ml}$ à une concentration de 4 mg/ml, par rapport au bêta hydroxyacide (BHA) 5,73 mg /ml) et butylhydroxytoluène (BHT) 1,94 mg/ml.

La puissance anti-radicalaire augmentait avec l'augmentation de la concentration des différents extraits et était significativement différente ($P < 0,05$) de $(5,71 \pm 1,39 \mu\text{g/ml}$ à $50,42 \pm 4,05 \text{ mg/ml}$. Les résultats de cette recherche ont montré que le pouvoir réducteur de *Aquilaria malaccensis* ($\text{IC}_{50}=5,71\pm 1,39 \text{ mg/ml}$) était significative ($P > 0,05$) par rapport au BHA ($\text{IC}_{50}=5,98\pm 0,1 \text{ mg/ml}$).

3.1.2. Piégeage du radical-cation ABTS

La méthode ABTS de réduction des radicaux et des cations est l'une des méthodes les plus largement utilisées pour déterminer la concentration de radicaux libres. En réagissant avec le persulfate de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), l'ABTS (acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) forme le radical ABTS⁺. Couleur bleu (vert). L'ajout d'un antioxydant réduira ce phénomène. La couleur du radical mesurée par spectrophotométrie à 734 nm est proportionnelle à la concentration en antioxydant (Zaabat et al. 2010).

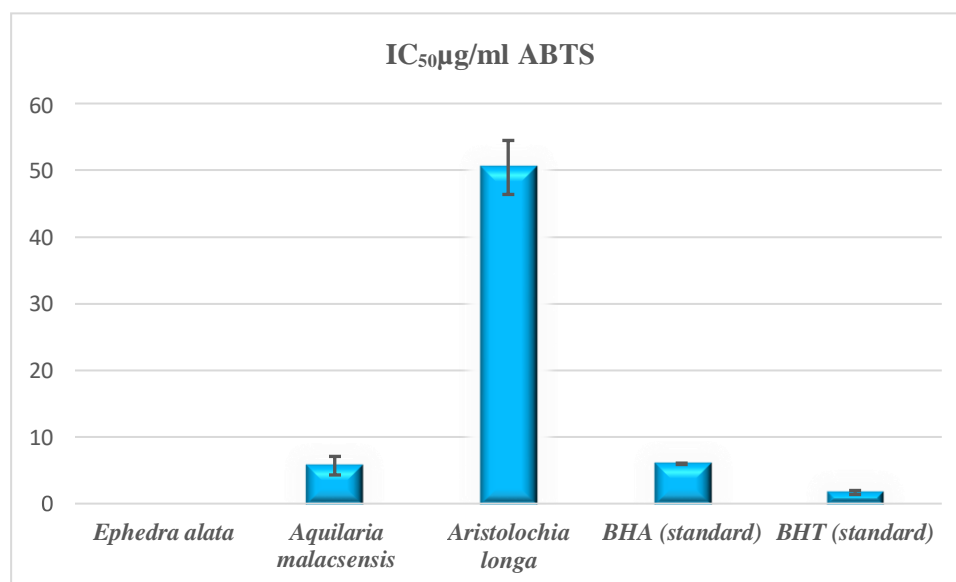


Figure 39 : Activités anti-oxydantes des extraits et standards vis-à-vis du radical ABTS.

Nos résultats présentent que l'ABTS a montré un effet relativement plus faible mais comparable à celui du BHA 5,7 µg/mg. En effet, l'extrait d'*Aquilaria malaccensis* a montré une excellente capacité antioxydante confirmée par le test ABTS. De plus, l'extrait d'*Aristolochia longa* était : IC₅₀ = 692,82±11,31 µg/ml et IC₅₀=50,42±4,05 mg/ml. Cette différence peut être due à la concentration de composés antioxydants (en particulier les flavonoïdes) dans l'extrait. Notez que le groupe des flavonoïdes a la capacité de se transformer pour former des composés avec une activité antioxydante plus élevée (**Kuntorini et al. 2016**).

Cependant, le radical ABTS est plus adapté à la neutralisation que le DPPH, ce qui est encore plus avantageux pour évaluer l'activité antioxydante des antioxydants lipophiles et hydrophiles (**Dobravalskyte et al. 2012**). En outre **Benabderrahim et al. (2019)** ont signalé un degré élevé de capacité de piégeage des radicaux d'ABTS+%, avec 37,86 mg de TEAC/100 g d'extrait, cela peut être dû à la stéréochimie de la molécule, qui est plane, alors que la molécule DPPH est complexe, empêchant le proton hydrogène de la neutraliser. D'autre part, l'activité inhibitrice du radical DPPH ne dépend pas de la teneur totale en polyphénols, mais de polyphénols qui ont des structures chimiques spécifiques (**Sánchez et al. 2013**).

Comme on le sait, plus la valeur IC₅₀ est faible, plus la capacité antioxydante de l'extrait végétal est élevée. Cette activité de piégeage est spécifiquement attribuée aux composés phénoliques, c'est-à-dire aux acides phénoliques et aux flavonoïdes (**Djeridane et al. 2006**). Ceci est cohérent avec nos résultats, l'extrait d'*Ephedra alata* et d'*Aquilaria malaccensis* (qui ont une IC₅₀ inférieure) a une teneur élevée en flavonoïdes et polyphénols 415,41 ± 4,50 mg EAG/g et 239,23 ± 9,65 mg EAG/g.

De nombreuses études portant sur l'activité antioxydante du DPPH sur les espèces d'éphédra ont montré des différences dans leur potentiel. En effet les espèces : *E. Procera*, *E. pachyclada*, *E. sarcocarpa*, *E. laristanica* et *E. alata* (**Rustaiyan et al. 2011a ; Rustaiyan et al. 2011b ; Ghasemi et al. 2014 ; Dehkordi et al. 2015 ; Al Rimawi et al 2017 ; El-Zayat et al 2021**), ont montré des valeurs IC₅₀ plus élevées par rapport aux cellules obtenues dans ce travail. Alors que les espèces *E. gerardiana* (**Kumar et Singh, 2011 ; khan et al. 2017**) et *Ephedra alata* (**Jaradat et al. 2015**), ont montré des valeurs IC₅₀ faibles par rapport à nos résultats.

Nos résultats obtenus sont cohérents avec les études précédentes montrant que non seulement la teneur totale mais aussi le type de composés phénoliques et leur distribution relative sont importants pour l'activité biologique (**Bhatt et al. 2012**).

L'extrait d'*Ephedra alata* et d'*Aquilaria malaccensis* a une très forte activité antioxydante, compatible avec la haute teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes. Nos résultats sont proches de ceux obtenus par **Surjanto et al. (2019)**, l'extrait de feuille d'*Aquilaria malaccensis* a une catégorie d'activité antioxydante élevée avec une valeur IC_{50} de 56,985 μg ,

De plus, la différence d'activité de piégeage des radicaux DPPH montre que le solvant d'extraction affecterait la présence de métabolites secondaires dans l'extrait, puis la capacité de piégeage des radicaux (**Kadhun et al. 2011**). Le fait que l'activité antioxydante des extraits ayant une forte relation avec le solvant utilisé est principalement due au fait que les composés à potentiel antioxydant se dissolvent différemment dans des solvants de polarité différente (**Boeing et al. 2014**), en tenant compte du fait que l'effet du solvant pourrait s'expliquer par une stabilisation différente de la charge radicalaire par la formation de liaisons hydrogène **Monica et al. (2009)**, ou attribuée à la constante diélectrique du solvant, qui ajuste les valeurs des constantes d'acidité (pKa). Normalement, l'effet de la capacité antioxydante dépend de la solubilité de l'antioxydant, qu'il soit hydrosoluble ou liposoluble (**Hosseinian et al. 2007**).

3.2. Potentiel de réduction des extraits

3.3.1. Activité de réduction du complexe Fe^{+2} -Phénanthroline

Dans cette étude, la présence de réducteurs dans les extraits naturels étudiés permet de réduire Fe^{+3} en Fe^{+2} qui forme un complexe stable avec la phénanthroline rouge orangé.

Ce complexe est révélé par spectrophotométrie, mesurant les ions ferreux et déterminant ainsi le pouvoir réducteur de l'extrait testé. La différence d'activité est probablement due à la capacité réduite des polyphénols en tant qu'antioxydants puissants. Les travaux de **Rimawi et al. (2017)** ont démontré des niveaux intéressants d'activité antioxydante de la même plante étudiée.

Le pouvoir réducteur mesure la capacité d'un antioxydant à donner un électron. Il peut servir d'indicateur de l'activité antioxydante potentielle (Balasundram et al. 2005). Après la réaction d'oxydo-réduction, un complexe Fe^{+2} -phénanthroline de couleur rouge-orange se forme. Cette diminution est déterminée en mesurant les valeurs d'absorbance $A_{0,50}$ des extraits et standards BHA et BHT, ce qui a permis d'obtenir les résultats du tableau (annexe 8). Des résultats obtenus et de la Figure 37. On peut déduire que l'extrait éthanolique d'*Ephedra alata* a le plus grand pouvoir réducteur par rapport aux autres extraits ($A_{0,5} = 37,51 \pm 1,05 \mu\text{g/ml}$). Ce dernier est plus faible que le BHA ($A_{0,5} = 0,93 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$), le BHT ($A_{0,5} = 2,24 \pm 0,17 \mu\text{g/ml}$). Cette activité est suivie par l'extrait d'*Aquilaria malaccensis* ($A_{0,5} = 77.15 \pm 1.06 \mu\text{g/ml}$, respectivement *Aristolochia longa* ($A_{0,5} = 640.0 \pm 17.37 \mu\text{g/ml}$)), avec un pouvoir réducteur inférieur au BHA ($A_{0,5} = 0,93 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$) et BHT ($A_{0,5} = 2,24 \pm 0,17 \mu\text{g/ml}$). En effet, l'extrait d'*Ephedra alata* a fourni la meilleure capacité de réduction du fer en formant le complexe Fe^{+2} -phénanthroline, par rapport aux autres extraits d'*Aquilaria malaccensis* et *Aristolochia longa* et leurs valeurs $A_{0,5}$ sont loin d'être comparables aux molécules standards (Fig.40).

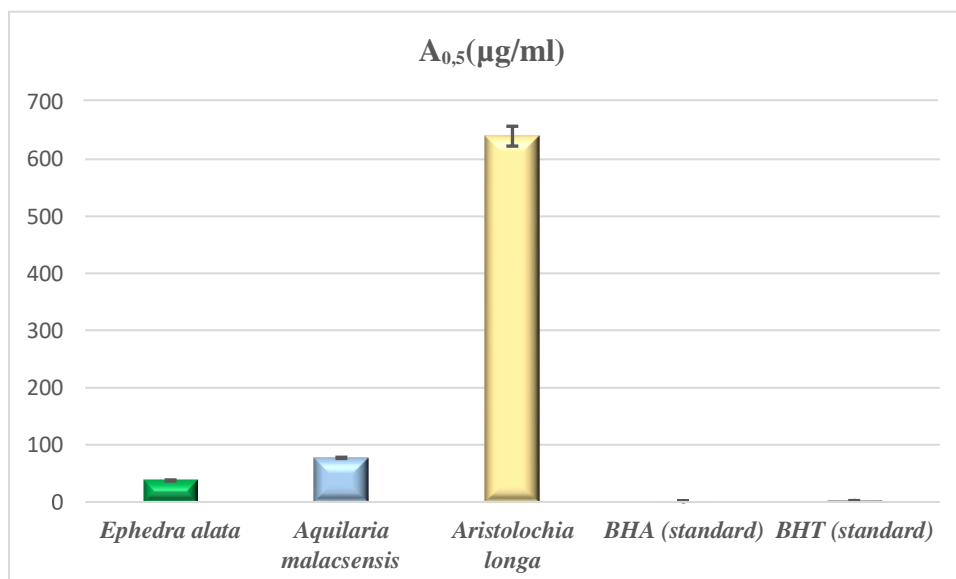


Figure 40. Valeurs des A_{0,50} du test ph Fe⁺²- pénantroline pour les extraits

Cette différence de pouvoir réducteur par rapport au complexe Fe⁺²-phénanthroline est due au pouvoir réducteur des polyphénols en tant qu'antioxydants, qui dépend du degré d'hydroxylation et du degré de conjugaison des composés phénoliques. Plus précisément, pour les flavonoïdes, la différence d'activité est probablement due à la capacité réduite des polyphénols en tant qu'antioxydants puissants. Les résultats obtenus montrent que l'extrait éthanolique d'*Ephedra alata* a la capacité de réduire les ions Fe³⁺ en Fe²⁺ et la concentration en ions ferreux est proportionnelle à la capacité de l'extrait à donner des électrons (**Chen et al. 2010**).

3.3.2. Activité de réduction du complexe cuivre-Neocuproïne (CUPRAC)

C'est une réaction de réduction du complexe cuivre-néocuproïne [Nc₂-Cu²⁺], elle est basée sur le suivre de la diminution de l'absorbance accrue du complexe Néocuproïne (Nc), cuivre (Cu²⁺) [Nc₂-Cu²⁺]. Par ailleurs, en présence d'un agent antioxydant, le complexe cuivre-néocuproïne est réduit et cette réaction est quantifiée spectrophotométriquement à une longueur d'onde de 450 nm (**Apak et al. 2004**). Le dosage de cette réaction est mesuré en valeurs A_{0,5} des extraits d'*Ephedra alata*, d'*Aquilaria malaccensis* et d'*Aristolochia longa* en présence de standards BHA et BHT (**Annexe 8**).

Les valeurs obtenues par la méthode CUPRAC ont montré que l'extrait d'*Ephedra alata* ($19,32 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$) a une activité réductrice du complexe cuivre-néocuproïne par rapport aux standards ; BHA ($A_{0,5}=3,94\pm 0,19\mu\text{g/ml}$) et BHT ($A_{0,5}=1,75\pm 0,01\mu\text{g/ml}$) suivi d'*Aquilaria malaccensis* ($31,94\pm 0,51\mu\text{g/ml}$). L'extrait d'*Ephedra alata* est dix fois plus actif que l'extrait d'*Arisolochia longa* ($207,56\pm 2,01 \mu\text{g/ml}$) (**Fig. 41**).

Plusieurs critères possédés par les polyphénols déterminent la capacité réductrice du complexe cuivrique néocuproïque, tels que le nombre et la position (positions 3', 4' et 5') des groupements hydroxyles ainsi que le degré de conjugaison de la molécule. -C3 double liaison) (**Apak et al. 2004**), suggérant qu'il existe une corrélation entre CUPRAC et les polyphénols.

Nos résultats confirment ceux rapportés par **Rimawi et al. (2017)**, l'activité antioxydante CUPRAC de la plante *Ephedra* a augmenté dans l'ordre suivant : 80 % d'éthanol > 100 % d'éthanol > l'eau.

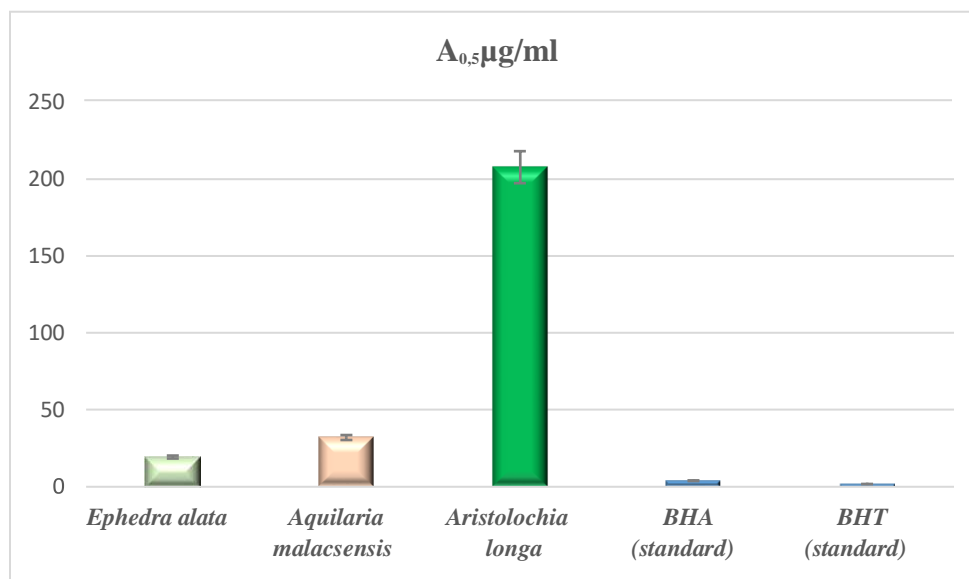


Figure 41. Réduction du complexe Cuivre-Neocuproïne par les extraits étudiés

D'autre part, un résultat similaire a été rapporté par **Reihani et Azhar (2012)**, indiquant la présence de composés phénoliques chez *Aquilaria* sp. L'extrait de feuille pourrait être responsable de son activité antioxydante. Il existe également une relation positive entre les activités de piégeage des radicaux libres et les composés phénoliques totaux. Ceci est cohérent avec une étude précédente de **Sariburun et al. (2010)**.

4. Activité antimicrobienne

Plusieurs études récentes impliquant nos trois plantes, sous forme d'extraits ou d'huiles, visaient à montrer le potentiel thérapeutique des différentes espèces présentes dans de nombreuses régions du monde. En particulier, les effets antimicrobiens contre divers agents infectieux tels que les bactéries et les champignons ont été étudiés.

Le but de cette revue était de présenter l'activité antibactérienne et antifongique de trois extraits du genre *Ephedra*, *Aquilaria*, *Aristolochia* contre divers microorganismes pathogènes. L'activité antimicrobienne de trois extraits éthanoliques de nos plantes est testée contre six souches bactériennes par la méthode de diffusion disques et puits. À titre de comparaison, nous avons utilisé des disques antibiotiques comme étalons contenant de la gentamicine dans la méthode des puits.

Le pouvoir antimicrobien de chaque extrait est estimé en matière de diamètre d'inhibition (Tab.16,17), représenté par une auréole claire formée autour de chaque puits (annexe 8), exprimé en mm et interprété en quatre niveaux d'activités selon Ponce et al. (2003) comme suit:

- (-) souche résistante $D < 8$ mm.
- (+) souche sensible $9\text{mm} \leq D \leq 14\text{mm}$.
- (++) souche très sensible $15 \leq D \leq 19$ mm.
- (+++) souche extrêmement sensible $D \geq 20$ mm.

L'antibiogramme consiste à rechercher la sensibilité des souches vis-à-vis des antibiotiques. Reporte les valeurs en mm des zones d'inhibition atteintes avec les différentes souches étudiées. Il est à signaler que les différentes souches des bactéries étudiées réagissent différemment aux antibiotiques testés, même s'il s'agit de deux souches d'une même espèce bactérienne, ceci est dû à la résistance aux antibiotiques.

Tableau 16: Activité antimicrobienne des extraits exprimé par DZI(mm) (méthode de puits)

<i>Klebsiella pneumoniae</i>		ACQ	ARS	EPH
L	24h	/	/	/
L	48h	C	C	C
GENTAMECINE		19	19	19
<i>Staphylococcus aureus</i>		ACQ	ARS	EPH
L	24h	28	22	16
L	48h	28	22	16
GENTAMECINE		21	21	21
<i>Pseudomonas aeruginos</i>		ACQ	ARS	EPH
L	24h	23	20	/
L	48h	23	20	C
GENTAMECINE		21	21	21

CN : GENTAMICIN 10 µg 1 : TMP 2 : PD-L5 3 : L5 C : Contamination L : Temps

ACQ : *Aquilaria malaccensis*

ARS : *Aristolochia longa*

EPH : *Ephedra alata*

Tableau 17: Activité antimicrobienne des extraits exprimé par DZI (mm) (méthode de disques)

Souches	DZI(mm)							
	<i>E. alata</i>		<i>A.longa</i>		<i>A.malacsensis</i>		Témoins (-)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	17mm	–	25mm	–	30mm	–
<i>Escherichia coli</i>	–	–	19mm	19 mm	20mm	20 mm	25mm	23mm
<i>Bacillus subtilis</i>	–	–	–	–	11mm	13mm	30mm	30mm
<i>Salmonella enterica</i>	–	–	21mm	23mm	17mm	17 mm	37mm	36mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	–	18mm	23mm	34mm	–
<i>Candida albicans</i>	–	–	–	–	15mm	12mm	31mm	30mm

– : pas d'inhibition

Les souches bactériennes se comportent différemment de tous les extraits.

En effet ; *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* et *Klebsiella pneumoniae* ont montré une résistance à l'extrait d'*Ephedra alata* sauf *Staphylococcus aureus* qui a montré une sensibilité après 48 heures, la zone d'inhibition est de 16 mm. Des études sur des extraits éthanoliques d'*Ephedra americana* du nord du Pérou ont montré qu'une zone d'inhibition de 22 mm inhibait la croissance de *Staphylococcus aureus* (Bussmanna et al. 2008 ; Bussmanna et al. 2010). D'autre part, la souche de champignon *Aspergillus flavus* a également montré une résistance à *Ephedra alata*, *Aquilaria malacsensis* et *Aristolochia longa*. Tandis que *Aristolochia longa* avait une capacité antifongique impotante contre *Aspergillus niger* par rapport au kétoconazole (annexe 9).

Cependant, c'est un phénomène bien connu que les bactéries gram-négatives ont une plus grande résistance par rapport aux bactéries gram-positives (**Gupta, 2011**), car en plus du mécanisme commun de résistance entre les deux groupes (elles inactivent directement les molécules actives par différents enzymatiques actions, les pompes à efflux sécrètent activement des antibiotiques et modifient la sensibilité aux antibiotiques en changeant de cible (**Dzidic et al. 2008**), car les mutations de ce gène porté sur les chromosomes ou les plasmides réduisent le nombre de copies ou la taille des porines pour augmenter le niveau de résistance (**Nikaido, 1989 ; Dzidic et al., 2008 ; Carattoli, 2009**).

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux de **Ghanem et El-Magly (2008)**. Selon **Zarroqe (2015)**, la raison du manque de capacité antibactérienne de l'extrait d'éphédra est le manque d'ingrédients actifs à activité antibactérienne. La membrane externe de l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram-négatives semble constituer une barrière efficace avec des niveaux de résistance élevés (**Kebili, 2016**). De plus, les bactéries testées semblaient être extrêmement sensibles au *Aquilaria malacsensis*. Cela montre clairement que la plante a une activité antibactérienne contre les six souches étudiées, avec un diamètre d'inhibition maximum de 28 mm contre *Staphylococcus aureus*, 20 mm contre *Escherichia coli* et 17 mm contre *Salmonella enterica* mm, le diamètre d'inhibition contre *Pseudomonas aeruginosa* était de 23 mm et le diamètre maximal d'inhibition contre *Bacillus subtilis* était de 13 mm à une concentration de 20 mg/ml.

La zone d'inhibition de l'extrait d'*Aquilaria malacsensis* vis-à-vis d'un test bactérien d'*Escherichia coli*, *Salmonella enterica* et *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-négatif) d'une zone d'inhibition de 20 à 23 mm était inférieure à celle du test bactérien de *Staphylococcus aureus* (Gram-positif) de 28 mm.

En fait, la capacité des extraits d'*Aquilaria malacsensis* à agir comme agent antibactérien contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives est due aux composés phénoliques et tanniques ainsi qu'à d'autres composés phénoliques ou sans hydroxyle, qui sont classés comme composés antibiotiques hautement actifs (**Rojas et al., 1992; Marjori, 1999**).

Ces résultats ont été renforcés par **Kamonwannasit et al. (2013)** ont découvert que l'extrait de feuilles d'*Aquilaia malacsensis* était capable d'inhiber *Staphylococcus aureus* avec une zone d'inhibition de 12 mm. De plus, l'extrait d'*Aristolochia longa* a une bonne activité antibactérienne et antifongique contre *Salmonella enterica* et *Escherichia coli* et *Aspergillus niger*. Cependant *Klebsiella pneumoniae* a montré une résistance absolue à l'extrait éthanolique d'*Ephedra alata*, *Aquilaria malacsensis* et *Aristolochia longa* comparativement à la gentamicine.

En effet, *Klebsiella pneumoniae* est un hôte privilégié pour certains plasmides induisant une multirésistance (**Lau et al. 2008 ; Baudrand et al. 2009 ; Tzouveleakis et al. 2012**). Quant à l'activité antifongique contre *Aspergillus flavus*, elle est considérée comme absente par rapport au kétoconazole. Nos résultats sont cohérents avec ceux de **Merouani et al. (2017)** et l'extrait d'*A. longa* n'a pas inhibé la croissance du champignon testé (*Aspergillus flavus*).

Ces résultats sont partiellement conformes à la littérature (**Jang et al. 2010**) car les souches Gram (+) sont plus sensibles que les souches Gram (-). La différence de sensibilité entre les deux types de bactéries est attribuée à leur structure membranaire. En effet, la présence des lipopolysaccharides au niveau des membranes des bactéries Gram (-) leur confère une bonne résistance aux agents antibiotiques.

La variation de l'activité antimicrobienne des extraits est attribuable à des variations de leurs compositions chimiques (**Teixeira et al. 2012**). On peut donc conclure que cette activité pourrait être le résultat d'un effet synergique ou antagoniste entre les composés majoritaires et minoritaires de l'extrait (**Ferreira et al. 2010 ; Ait Ouazzou et al. 2012 ; Felice et al. 2004**).

D'autre part, l'analyse phytochimique de l'extrait aqueux d'*Aristolochia longa* a montré depuis longtemps qu'il est riche en substances actives telles que les tanins et les flavonoïdes, les saponines et les quinones, les terpénoïdes.

Ainsi, la présence de ces substances actives suggère que ces groupements phytochimiques seraient également responsables de l'activité antimicrobienne observée chez certaines souches bactériennes (**Tepe et al. 2006 ; Attanayaka et al. 2008 ; Adeshina et al. 2009**).

Cependant, il a été rapporté que des plantes appartenant au genre *Aristolochia* contiennent des acides aristolochiques (**Heinrich et al. 2009 ; Cherif et al. 2009**).

En effet, les acides aristolochiques isolés de cette plante inhibent *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* (**Lans et al. 2007**), seraient actifs contre plusieurs bactéries aérobies (**Hinou et al. 1990**). Par ailleurs *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* répondent différemment aux antibiotiques étudiés (gentamicine).

L'efficacité optimale d'un extrait peut ne pas être due à un constituant actif principal, mais à l'action combinée (synergie) de différents composés à l'origine de cet extrait (**Essawi et Srour, 2000**). Sur le plan biochimique, la résistance est due à la production d'enzymes bêta-lactamases qui en modifiant les cibles cellulaires, leur font perdre leurs affinités, elle fait partie des mécanismes classiques de résistance bactérienne.

Ce composant donne à la bactérie sa forme et sa rigidité lui permettant de résister à la pression osmotique intracytoplasmique. Il est plus épais que chez les bactéries Gram négatives et entoure la membrane cytoplasmique de la bactérie. Cela rend les bactéries (Gram -) imperméables à la plupart des molécules hydrophobes. Cette particularité structurelle est en partie responsable de la résistance intrinsèque des bactéries Gram-négatives (**Onzo et al. 2015**).

A l'analyse de nos résultats, on observe que l'extrait d'*Aristolochia longa* possède une faible teneur en polyphénols et flavonoïdes ce qui pourrait réduire son pouvoir antimicrobien envers *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa*. Selon **Candan et al. (2003)**, les substances hydrosolubles sont moins efficaces que les substances non hydrosolubles.

Il s'agit probablement de la capacité des molécules liposolubles de s'insérer dans les membranes des cellules bactériennes et de les endommager.

Il a été rapporté que les composés responsables de l'action antibactérienne semblent vraisemblablement être les diterpénoïdes phénoliques, qui sont les composés principaux de la fraction apolaire des extraits des plantes (**Fernandez-Lopez et al. 2005**). Ces composés sont de nature hautement lipophile et sont par conséquent extraits par des solvants à faible polarité tels que l'hexane. Ceci pourrait expliquer la modeste activité de l'extrait éthanolique envers les bactéries Gram+.

En ce qui concerne l'activité antifongique, la plus grande zone d'inhibition a été observée contre *Aspergillus niger* (30 mm) après 48 heures. Nos résultats montrent que l'extrait d'*Aristolochia longa* a une activité antifongique très élevée, alors qu'aucune activité n'a été trouvée pour *Aquilaria malacsensis* et *Ephedra alata*. L'analyse des résultats a montré que la méthode d'extraction, le type de solvant et leur interaction avaient un effet significatif sur l'activité antibactérienne et antifongique.

5. Analyse chromatographique des extraits par HPLC

L'HPLC est une méthode populaire et couramment utilisée pour l'analyse des médicaments traditionnels à base de plantes, car elle est facile à utiliser, offrant ainsi beaucoup de possibilités pour l'analyse de différentes classes de composés chimiques (**Kamboj et al. 2012**).

5.1. Composition chimique des extraits éthanoliques

- **Profils HPLC-MS de l'extrait d'*Aquilaria malacsensis***

Le plus grand nombre de composés observés a été trouvé dans les extraits éthanoliques d'*Aquilaria malacsensis* et d'*Aristolochia longa* (10 composés), alors que seulement 8 composés ont été détectés dans l'extrait d'*Ephedra alata*.

Les résultats de la composition chimique d'*Aquilaria malacsensis* obtenus par HPLC-MS sont présentés en **annexe 10** et les chromatogrammes HPLC des extraits à l'éthanol sont présentés en (**Fig. 42**).

Le nicotinamide, l'acide gallique, l'acide ascorbique, le résorcinol, la caféine et la vanilline ont été détectés dans tous les extraits. L'analyse de l'extrait d'*Aquilaria malacsensis* a révélé qu'il contient un mélange de tanins condensés (procyanidines) constitué de différentes sous-unités de catéchine, d'épicatéchine et de gallate (**annexe 17**). Notre analyse a également montré la présence d'hydroxybutylate de risol et de génistéine et de résorcinol.

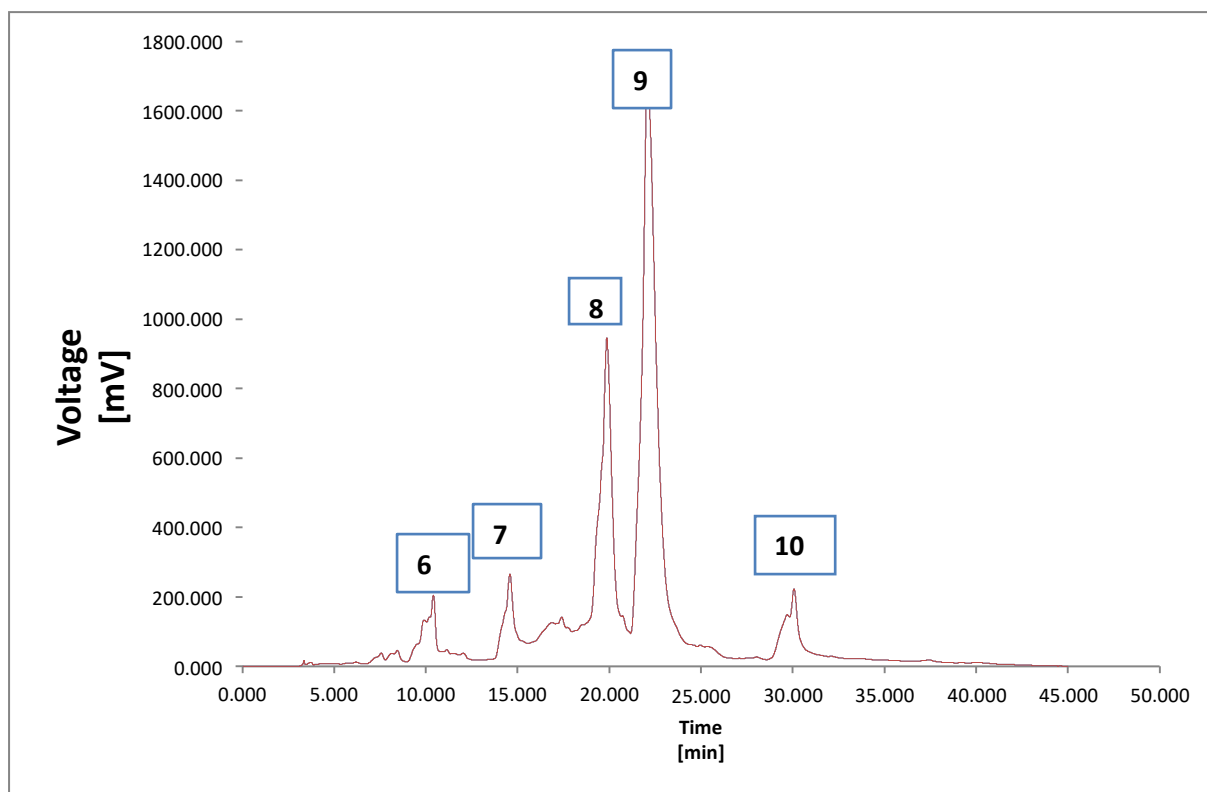


Figure 42 : Identification des polyphénols et des flavonoïdes de l'extrait d'*Aquilaria malaccensis* par HPLC-DAD-ESI-MS à 254nm **6**: Caffeine **7**: Méristeine, **8**: Epicatechine **9**: Génistéine, **10**: Catéchine,

D'après les résultats obtenus, les principaux composés présents dans l'extrait d'*Aquilaria malaccensis* étaient la génistéine avec (87365,53800106 mV.s) suivi de l'épicatechine (37327,73780823 mV.s) puis de la caféine (7743 .916749971.mVs) et du résorcinol (3786,973714828 mV) .avec). De plus, les composés les moins représentés étaient le nicotinamide et l'acide ascorbique.

Les flavonoïdes peuvent prévenir la carcinogénèse en inhibant le processus d'initiation du cancer et en stimulant le processus de récupération du stade sévère à un état stable (**Nath et al. 2017**). Nos résultats ont montré que la génistéine est le composé le plus repondu, c'est l'une des isoflavones alimentaires les plus courantes (**Cristina et al. 2022**).

En effet au niveau cellulaire, la génistéine module le cycle cellulaire ainsi inhibant la prolifération cellulaire dans certaines lignées de cellules mammaires humaines et induisant l'apoptose, ce qui est approprié pour le traitement du cancer (**Dampier et al. 2001**). Par ailleurs, le récepteur œstrogéniques (RE) est fortement exprimé dans les cellules cancéreuses du sein et est donc devenu une cible majeure pour le traitement de cette affection.

La génistéine peut à la fois imiter et antagoniser les effets de l'œstrogène, bien qu'à des concentrations élevées, elle se lie à la fois à ER α et ER β et inhibe la prolifération des cellules cancéreuses du sein, suggérant une activité anticancéreuse (**Marik et al. 2011**).

Des découvertes récentes ont montré que la génistéine est également capable de moduler des voies de signalisation cellulaire spécifiques via la régulation des miARN (**Javed et al. 2021**). Les miARN sont connus pour cibler des gènes spécifiques impliqués dans le cancer, mais aussi dans des processus cellulaires tels que la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et la mort cellulaire (**Si et al. 2016 ; Peng et al. 2016**).

Des propriétés antioxydantes ont également été associées à la génistéine car elle peut se lier aux récepteurs des œstrogènes (ER) et favoriser l'expression d'enzymes antioxydantes (**Borras et al. 2006 ; Borras et al. 2011**).

L'analyse HPLC a également permis de découvrir la richesse de l'extrait éthanolique d'*Aquilaria malacensis* en épicatechine (unités monomères de flavan-3-ol) appartenant aux monomères flavanols, qui sont une sous-classe des flavonoïdes (**Neilson et Ferruzzi, 2011**). Des études menées par certains chercheurs suggèrent que l'épicatechine pourrait avoir un effet majeur sur les facteurs liés aux métastases cancéreuses (**Shay et al. 2015**). Il a un énorme effet antioxydant, ce qui contribue à ses propriétés thérapeutiques (**Abdulkhaleq et al. 2017**).

Une étude de **Xiong et al. (2008)** ont révélé que l'épicatechine et les isomères apparentés ont des réactions d'oxydation limitées, y compris le peroxy-nitrite. L'épicatechine peut inverser les changements épigénétiques pour prévenir les maladies et réguler une variété de processus biologiques (**Li et al. 2016 ; Shankar et al. 2016 ; Zhou, Yang et Kong, 2017**).

Les métabolites secondaires produits par cette plante ont plusieurs activités biologiques intéressantes et sont une source de principes pharmacologiques actifs contre plusieurs pathologies (**Benarba et Meddah, 2014**).

L'analyse HPLC a détecté la présence de myricétine ou de myricétole, qui appartient à la famille des flavonols, dans l'extrait éthanolique d'*Aquilaria malaccensis*.

Cependant, une étude finlandaise a trouvé une relation entre un apport élevé en myricétine et une incidence plus faible de cancer de la prostate (**Knekt et al. 2002**). De plus, une autre étude a montré que 3 flavonols (kaempférol, quercétine et myricétine) réduisaient le risque de cancer du pancréas de 23 % (**Nöthlings et al. 2007**). De même, des études antérieures ont montré que la myricétine et la myricitrine ont un potentiel anticancérigène, antiviral et antimicrobien (**Cushnie et Lamb, 2005**). Il a également été démontré que la myricétine possède une puissante activité anticancéreuse ciblant la MAPK/ERK kinase (MEK) (mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) (**Lee, Kang et Cho, 2007**). En effet, ces flavonoïdes ont des propriétés antioxydantes (**Terao, 2009 ; Yuan, Liu, Ning, & Chen, 2009**), antiprolifératives (**Wang, Bowman, & Ding, 2008 ; Zhang, Zhao, & Wang, 2008**) et anti-inflammatoires (**Garcia-Lafuente, Guillamon, Villares, Rostagno et Martinez, 2009**) et les effets sur les cellules mammaires (MCF-7), prostatiques (PC-3) et endométriales de diverses lésions (**Tsiapara et al. 2009**).

- **Profils HPLC-PDA de l'extrait d'*Ephedra alata***

Les constituants de l'extrait éthanolique d'*Ephedra alata* ont été directement identifiés par HPLC-MS à différentes longueurs d'onde.

Quatorze mélanges d'étalons phénoliques et flavonoïdes ont été injectés et séparés simultanément pour identifier la présence d'un de ces composés dans l'extrait. Le résultat est indiqué sur le chromatogramme (**Fig. 43**). Le temps de rétention de ces composés et leurs concentrations sont donnés en **annexe 16**.

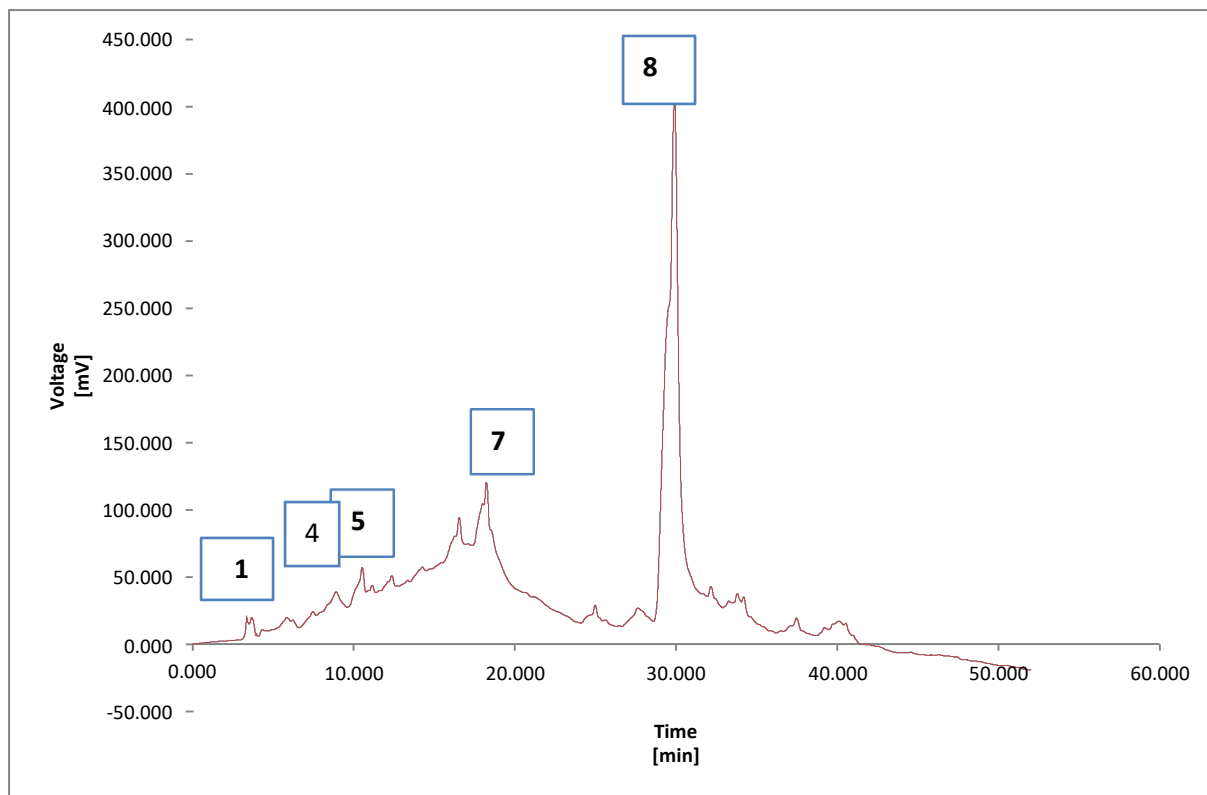


Figure 43 : Identification des polyphénols et des flavonoïdes de l'extrait d'*Ephedra alata* par HPLC-DAD-ESI-MS à 254nm. 1: Nicotinamides, 4: Résorcinol, 5 : Vaniline, 7: Myricétine, 8: Acide butylat hydroxy risol,

Dans cette étude, les composés phénoliques identifiés ont été divisés en deux : les acides phénoliques (acide gallique, acide vanillique et acide risolique hydroxybutoxyde ou butylhydroxytoluène et myricétine). Seul le pic 6 a été identifié comme phénylpropanoïde (acide caféique), l'analyse a également montré la présence de deux vitamines hydrosolubles, qui sont enregistrées dans les pics 1,2 nicotinamide et acide ascorbique.

En effet, les composés phénoliques constituent l'une des familles chimiques les plus diverses dans la nature. Présent dans presque tous les tissus végétaux. Ce sont des métabolites secondaires produits par les voies de l'acide shikimique et des phénylpropanoïdes. Ils ont différentes propriétés bioactives (Del-Toro-Sanchez et al. 2021).

L'hydroxytoluène butylé et le résorcinol, ainsi que la myricétine, représentaient les teneurs les plus élevées observées avec des surfaces de 2671,825170517, 556,1881065369 et 185,7777237892 mV.s, respectivement. Diverses études ont mis en évidence les effets bénéfiques des polyphénols dans le traitement du cancer en raison de leur action antioxydante (**Russo et al. 2017 ; Zhou et al. 2016**), proapoptotique (**D'Angelo et al. 2018 ; Cháirez-Ramírez et al. 2021**). Antiprolifératif (**Huang et al. 2014 ; Perera et al. 2016**) et interférence avec le système immunitaire et la signalisation cellulaire (**Ding et al. 2018 ; Sharma et al. 2017**).

De nombreuses études ont confirmé la présence d'acides phénoliques et de composés flavonoïdes dans diverses espèces d'Ephedra, y compris *E. alata*, en utilisant l'analyse HPLC (**Hegazi et al. 2011 ; Mighri et al. 2017**). Ces composés agissent comme des contributeurs majeurs au potentiel antioxydant et à de nombreuses autres activités biologiques de la plante. Ces études sont cohérentes avec nos résultats, malgré les différences géographiques des lieux étudiés, nous avons constaté que la plante *Ephedra alata* a les mêmes profils phénoliques.

En effet, le butylhydroxytoluène (BHT) a montré un effet antioxydant avec une IC₅₀ équivalente à 13,71 µg/ml (**Hebi et Eddouks, 2016**). C'est l'un des antioxydants les plus couramment utilisés dans les aliments et son utilisation en Europe est limitée à différentes doses (Directive UE n° 95/2/CE, Règlement UE (CE) n° 1333/2008).

En raison de cette capacité, le BHT a été utilisé pour induire un stress oxydatif à des concentrations élevées dans des modèles expérimentaux chez plusieurs animaux et champignons pour étudier les effets protecteurs d'autres composés (**Faine et al. 2006 ; Lin et al. 2007 ; Nanou et Roukas, 2010 ; Awah et un autre, 2012**). D'autre part, il est bien connu comme un puissant promoteur de tumeurs pulmonaires induites par des carcinogènes chez la souris (**Witschi, 1983**).

De plus, l'acide vanillique est l'un des principaux composants aromatiques de la « vanille naturelle » et également le principal composé bioactif du rhizoma picrorhizae (**Rosa et al. 2018 ; Zhao et Moghadasian, 2008**). Des études *in vitro* ont montré qu'il possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. La supplémentation en acide vanillique peut atténuer le stress oxydatif, réduire le niveau de cytokines pro-inflammatoires (IL-1b, IL-2, IL-6 et TNF-a) (**Ruizhi et al. 2021**).

L'acide vanillique, l'acide caféique et l'acide gallique ont déjà été étudiés pour leur potentiel anticancéreux (Moheb et al. 2013 ; Gheena et al. 2019 ; Matsuda et al. 2022). En régulant la voie de signalisation JAK/STAT3 et les molécules apoptotiques en aval, certains chercheurs ont découvert que l'acide gallique a des effets anticancéreux indépendants dans les cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules A549 et contribue aux effets anticancéreux du cisplatine. Ces résultats pourraient être utilisés pour justifier davantage de recherches fondamentales et d'études précliniques sur les propriétés anticancéreuses de l'acide gallique et ses effets adjuvants sur l'activité du cisplatine chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (Semwal et al. 2018).

Pour la première fois, nous avons noté la présence de résorcinol dans l'extrait d'Ephedra alata. En effet, tout composé constitué d'une molécule de résorcinol présente une large gamme de bioactivités présentées par ces molécules, à savoir antimicrobienne, anticancéreuse, antilipidémique, antioxydante. De plus, ils réduisent non seulement de manière fiable le risque de cancer de la prostate chez les hommes et de cancer du sein chez les femmes, mais sont également associés à un risque réduit de développer un cancer colorectal chez les deux sexes (Kyro et al. 2014 ; Knudsen et al. 2014).

Parallèlement, d'autres chercheurs rapportent ses propriétés antioxydantes, qui se manifestent par une diminution de la quantité d'ERO et/ou une inhibition d'enzymes impliquées dans la production de radicaux libres dans des conditions physiologiques (Luis et al. 2016).

• Profils HPLC-PDA de l'extrait d'*Aristolochia longa*

Les phases mobiles chromatographiques ont été optimisées pour la séparation des analytes avec une bonne résolution, une réponse de signal élevée, une forme de pic symétrique, des interférences minimales et un temps d'exécution court (Chen et Kord, 2009).

Les chromatogrammes de l'extrait d'*A. longa* sont présentés à la **Fig. 44**. Un total de 10 composés ont été identifiés dans la fraction d'éthanol ; 3 acides phénoliques (acide gallique, acide caféique et acide vanillique), acide hydroxyrisolbutoxyde et trois flavonoïdes (kaempférol, rutine et catéchine), deux vitamines (nicotinamides ou Vit B3, acide ascorbique ou Vit C et résorcinol (annexe 15).

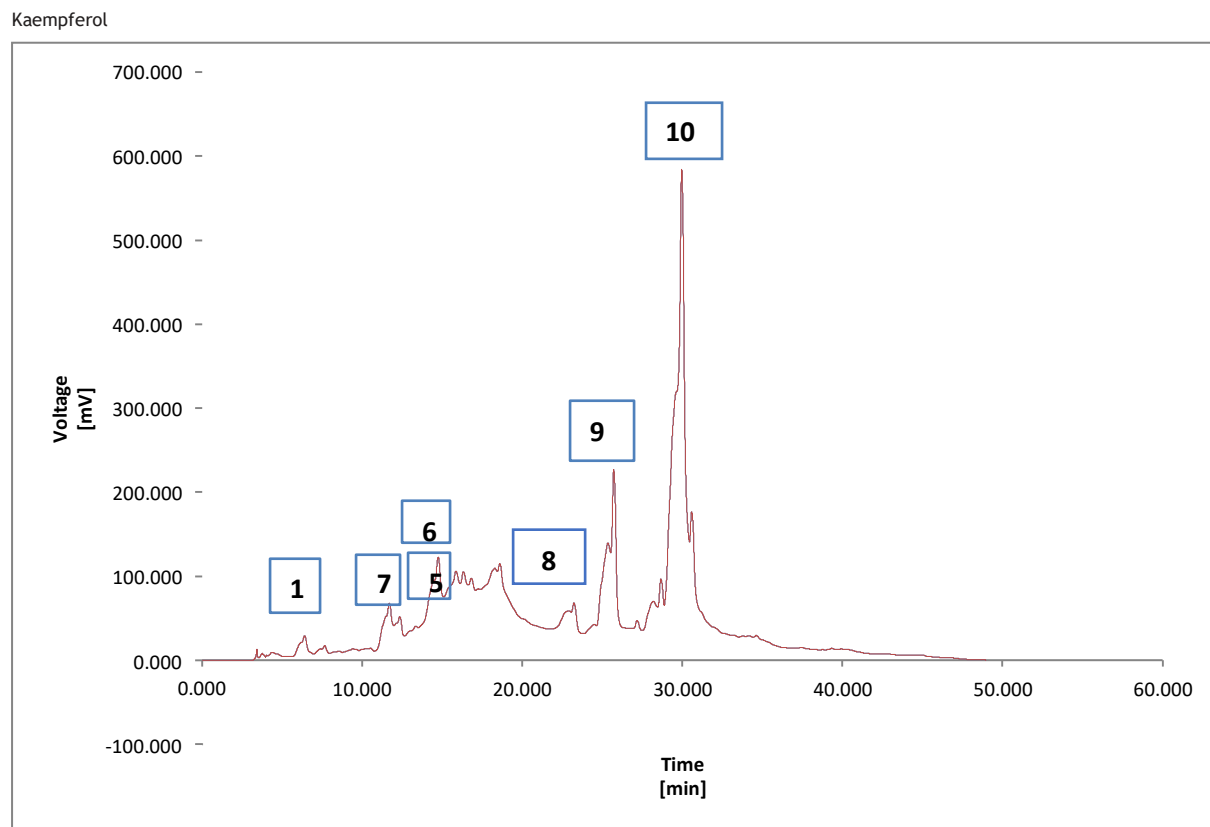


Figure 44: Identification des polyphénols et des flavonoïdes de l'extrait d'*Aristolochia longa* par HPLC-DAD-ESI-MS à 254nm. 1: Nicotinamides, 5 : Vanilline, 6: Caféine, 7 : Rutine, 8: Acide butylathydroxy risol, 9 : Kamphérol , 10 :Catéchine

Ainsi, la présente analyse HPLC révèle la présence des principaux composés polyphénoliques bioactifs (catéchine, caféine et kaempférol et rutine). Les propriétés antioxydantes des flavonoïdes sont largement connues (Pietta et al. 2000 ; Rice Evans, 2001). Il a été proposé que tous ces métabolites secondaires (flavones, flavonols, flavonones et catéchines) aient un fort potentiel immunostimulant et antioxydant (Taha et al. 2019), comme la capacité de piéger les peroxy-nitrites, de chélater les métaux et de piéger les radicaux libres.

En effet, les flavonoïdes ont de fortes propriétés antioxydantes qui pourraient être dues à leur capacité à chélater les ions de métaux de transition tels que Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} et Mg^{2+} , à catalyser le transport des électrons et à piéger les radicaux libres (Kaur et Arora, 2010).

De plus, des études antérieures ont montré que le kaempférol et certains glycosides de plusieurs plantes ont une activité antioxydante non seulement *in vitro* mais aussi *in vivo* (**Aniya et al. 2005 ; Kampkötter et al. 2007**).

D'autres catéchines sont composées de deux formes stériques de (+)-catéchine et de son énantiomère, y compris des composés tels que le gallate d'épigallocatechine, l'épigallocatechine et le gallate d'épicatéchine (**Tsuchiya, 2001 ; Zhang et al. 2002**).

De nombreuses études *in vitro* sur les catéchines ont rapporté des mécanismes compatibles avec la protection contre les maladies dégénératives (**Nie et al. 2002**) et leur effet antibactérien contre *Helicobacter pylori* (**Brown et al. 2009 ; Mahady et al. 2003 ; Tombola et al. 2003 Yahiro et al., 2005**). Un comportement similaire à celui observé avec l'acide gallique (**Roberto Díaz-Gómez et al. 2013**).

En effet, il a été démontré que les catéchines présentent des effets inhibiteurs remarquables contre les tumeurs cutanées, les tumeurs gastro-intestinales, les tumeurs pulmonaires, les tumeurs hépatiques, le cancer du pancréas et les tumeurs du sein (**Ju et al. 2007 ; Yang et al., 2009 ; Yang et Wang, 2016**), comme les métastases du cancer de la prostate (**Gupta et al. 2001**).

D'autre part, un certain nombre d'effets biologiques de l'acide caféique dans de nombreux systèmes de mammifères sont liés à ses effets anticancéreux. En effet (**Chung et al. 2004**) montrent que l'acide caféique et son dérivé CAPE1 (caffaic acid phenethyl ester) inhibent l'activité enzymatique de la MMP-9, qui joue un rôle important dans l'invasion cancéreuse et les métastases. Ces deux composés sont des candidats forts pour le traitement du cancer et des métastases par un double mécanisme (double inhibition de l'activité enzymatique spécifique des métastases et transcription génique).

Cette analyse a également montré que l'extrait éthanolique d'*Aristolochia longa* contient de la rutine comme glycoside, de la quercétine (flavonol) et du rutinose (disaccharide), parmi les flavonoïdes généralement consommés dans les produits quotidiens (**Amir et al 2020**), qui possèdent plusieurs propriétés pharmacologiques bénéfiques, notamment effets anticancéreux, anti-inflammatoires, neuroprotecteurs, antiprolifératifs, anticancérigènes et antioxydants (**Ganeshpurkar & Saluja, 2017**).

Il a été démontré que la rutine inhibe la prolifération de divers types de cellules cancéreuses *in vitro*, notamment celles du sein, du gliome, du pancréas, du côlon, du foie, du poumon, de la peau, de la prostate, du col de l'utérus et de l'ovaire (**Santos et al. 2011 ; Li et al. 2017b ; Yan et al. 2019 ; Li et al. 2019**).

De plus, les activités chimiopréventives de cet agent ont été confirmées dans des modèles animaux dans plusieurs articles de recherche (**Yang et al. 2000 ; Nafees, Rashid, Ali, Hasan, & Sultana, 2015 ; Shahid et al. 2016**). Il contribue de manière significative au comportement anti-cancer du sein contre les cellules MDA-MB-231 (Ghasemzadeh, Jaafar, Rahmat, & Devarajan, 2014) et inhibe la croissance cellulaire en induisant l'apoptose (**Saleh et al. 2019**).

D'autre part, dans une autre étude, une réduction de la viabilité cellulaire a été rapportée sous traitement de rutine, et une amélioration significative de la génération d'espèces réactives de l'oxygène ainsi que de la condensation nucléaire dépendante a également été observée dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus HPV-C33A (**Khan et al. 2019**).

CONCLUSION

Les extraits d'*Aquilaria malaccensis*, *Ephedra alata* et *Aristolochia longa* connus pour leurs activités biologiques et leur utilisation universelle comme agents anticancéreux et leur utilisation dans les domaines médicaux.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à analyser les extraits éthanoliques de ces trois plantes ainsi qu'à évaluer leurs pouvoirs antioxydant, antimicrobien et antifongique. A l'issue de l'étude de l'activité antioxydante et du dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes, il apparaît que les plantes ; *Ephedra alata* , *Aquilaria malaccensis* est doté d'une activité antioxydante considérable avec une teneur élevée en polyphénols et flavonoïdes. Leur activité antioxydante est comparable ou meilleure que dans d'autres pays.

Il existe une corrélation entre les activités antioxydantes et la teneur totale en phénols, mais pas avec la teneur totale en flavonoïdes. Ceci est attribué au fait que les polyphénols sont des composés qui présentent des propriétés redox conduisant à l'inhibition des radicaux libres.

Par conséquent, la présence de composés phénoliques dans les extraits de plantes contribue de manière significative à leurs propriétés antioxydantes, ce qui conduit à la conclusion que les plantes qui ont une bonne activité antioxydante contiennent des niveaux élevés de groupes phénoliques. Les trois tests d'activité antioxydante étaient fortement et significativement corrélés. La capacité d'*Ephedra alata* et d'*Aquilaria malaccensis* à piéger les radicaux libres (prouvée par les tests DPPH, ABTS, phénanthroline et CUPRAC) rend les deux espèces très importantes dans la prévention du cancer.

Ces résultats sont intéressants car nous traitons avec un extrait et non un produit pur; par conséquent, l'activité antimicrobienne peut être due à des composés différents et liés à la présence de métabolites bioactifs. De ce fait, une étude plus approfondie sera nécessaire sur la purification du principe actif de cet extrait, afin d'ouvrir la voie au développement de nouveaux médicaments potentiels pour traiter des infections opportunistes résistantes.

Du point de vue phytochimique, l'analyse par HPLC-MS a identifié avec succès des composés précédemment isolés et nouvellement identifiés dans les trois extraits de plantes comprenant ; acides phénoliques, acide gallique, acide butylate hydroxy risol, acide cafeique, et acide vanilique, kaempférol, rutine et catéchine, flavonoïdes, nicotinamides et résorcinol.

Nos résultats ont décelé que les extraits d'*Aquilaria malaccensis*, *Ephedra alata* sont riches en composés phénoliques et flavonoïdes et présentent de fortes capacités antioxydantes. Nous émettons l'hypothèse que les flavonoïdes pourraient faire partie des régimes de traitement du cancer à l'avenir.

Que les flavonoïdes soient ajoutés comme adjuvant à des traitements déjà connus et éprouvés ou seuls, le potentiel des flavonoïdes peut s'avérer essentiel dans le traitement des patients atteints de cancer et l'amélioration de leur pronostic. Ce regain d'intérêt vient du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de principes bioactifs qu'il convient de cibler pour un isolement et une purification biologiquement guidées.

CONCLUSION GÉNÉRALE

&

PERSPECTIVES

A l'instar de plusieurs pays du globe, l'Algérie connaît un recours croissant aux plantes médicinales pour traiter plusieurs pathologies voire même le cancer. Ces utilisations par la population locale ne reposent sur aucune base scientifique, mais uniquement sur l'expérience et les connaissances transmises de père en fils. Dans ce contexte, s'inscrit le présent travail dont le but est l'inventaire des plantes médicinales anticancéreuses utilisées par la population locale dans l'ouest du pays (Tiaret et Tlemcen) et la détermination des activités biologiques des extraits actifs de trois plantes médicinales utilisées par la population de ces zones contre cette maladie (*Aquilaria malacensis*, *Ephedra alata* subsp. *alenda* et *Aristolochia longa*)

Il en ressort de ce travail que la phytothérapie reste une pratique encore largement utilisée par la population locale notamment les personnes atteintes du cancer. L'enquête ethnobotanique a révélé pas moins d'une cinquantaine de plantes recensées et présumées posséder des propriétés anticancéreuses.

Notre enquête, réalisée sur un échantillon caractérisé par la prédominance des femmes avec (78,20%) et des personnes âgées de plus de 41 ans, a permis de déterminer 53 taxons de plantes appartenant à 35 familles botaniques, dont les plus représentées sont : Lamiaceae, Apiacées, Rosacées, Astéracées, Fabacées et Zingibéracées.

Ephedra alata, *Aquilaria malacensis* et *Aristolochia longa* achetées sont les espèces les plus citées par les informateurs de notre enquête.

De plus, nous avons effectué un criblage phytochimique de ces trois espèces végétales. Des réactions de caractérisation en éprouvette nous ont permis de mettre en évidence la présence de polyphénols, de flavonoïdes, de tanins, de quinones, de terpénoïdes et de composés réducteurs. La plante *Ephedra alata* a la teneur la plus élevée en polyphénols totaux de l'ordre de $415,41 \pm 4,5$ mg EAG/g de matière sèche suivie par *Aquilaria malacensis* $239,23 \pm 9,65$ mg EAG/g de matière sèche. Nous nous sommes alors intéressés à évaluer les activités antioxydantes et antimicrobiennes et antifongiques à l'aide de trois tests complémentaires : DPPH, ABTS et CUPRAC, avec BHA et BHT pris comme antioxydant de référence. Ce criblage biologique nous a permis de sélectionner les plantes qui ont montré la meilleure activité antioxydante, à savoir : *Ephedra alata* et *Aquilaria malacensis*.

En effet, la macération était la meilleure méthode d'extraction pour obtenir des extraits de qualité en termes d'activité antioxydante. De plus, la capacité d'*Ephedra alata* et d'*Aquilaria malacensis* à piéger les radicaux libres (prouvée par le test DPPH, ABTS, phénanthroline et CUPRAC) confère à ces deux espèces un grand intérêt dans la prévention du cancer, ce qu'il s'est avérés très utile et plus active sur l'extrait *Ephedra alata* par rapport au standards utilisées comme antioxydant de références avec d'IC₅₀ de l'ordre 19,32±0,24 mg/l. Ce resultat prometteur et très encourageant, nous offre une grande possibilité d'obtenir des molécules dotées d'activité antioxydante très élevée.

D'autre part, l'activité antibactérienne des extraits bruts est évaluée par la méthode de diffusion sur disque et par puits d'agar vis-à-vis les six souches bactériennes suivantes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae* et *Bacillus subtilis*. Les résultats obtenus ont montré que l'extrait éthanolique d'*Aquilaria malacensis* manifeste un effet antibactérien devant un certain nombre de bacteries. Les 10µL de l'extrait éthanolique d'*Ephedra alata* n'a montré aucune activité antimicrobienne, alors qu'elles ont affectés seulement la croissance de *Staphylococcus aureus*. En ce qui concerne l'activité antifongique, nos résultats ont révélés que l'extrait d'*Aquilaria malacensis* et *Aristolochia longa* sont doués d'une activité inhibitrice sur *Candida albicans* et *Aspergillus niger*.

Il serait donc nécessaire d'approfondir cette étude et de comprendre la relation entre l'activité antibactérienne, antifongique et antioxydante ainsi que la structure chimique du composé phénolique dans les extraits étudiés. En outre la chromatographie liquide haute performance (HPLC-MS) des trois extraits éthanolique a révélé que le macérat était plus riche en métabolites secondaires, en particulier en flavonoïdes. L'analyse a montré que les plantes *Ephedra alata* et *Aquilaria malacensis* sont riches en flavonoïdes et polyphénols, avec une corrélation entre les activités antioxydantes et la teneur totale en phénols et flavonoïdes.

Le présent travail plaide en faveur les utilisations médicinales des trois plantes en phytothérapie des cancers. Les deux plantes *Ephedra alata* et *Aquilaria malacensis* devraient être davantage utilisées dans la prévention du cancer. Les 3 plantes étudiées ici semblent être de bonnes sources de substances actives pouvant servir de candidats pour des études pharmacologiques ultérieures.

L'ensemble de ces résultats obtenus *in vitro* ne constitue qu'une première étape dans la recherche de substances de source naturelle biologiquement active. Des travaux complémentaires sont alors nécessaires afin d'isoler et d'identifier les substances bioactives responsables des activités testées. En effet, les plantes médicinales se caractérisent souvent par leur teneur de plusieurs composés actifs doués de modes d'action différents.

Par conséquent, il serait intéressant de réaliser une étude *in vivo* détaillée sur les Ephedraceae et Thymelaeaceae pour démontrer une activité anti-inflammatoire et anticancéreuse afin d'identifier les composants actifs responsables de ces activités. Il s'agirait également de mettre en évidence leurs potentiels mécanismes d'action à différents niveaux : voies métaboliques clés et processus cellulaires impliqués dans la cancérogenèse contribuant à la restauration de l'homéostasie cellulaire.

Les travaux ultérieurs liés à cette étude devraient porter sur l'approfondissement des connaissances sur les activités biologiques et pharmacologiques de ces plantes afin que la formulation de médicaments modernes puisse être envisagée sur la base des résultats de ces explorations.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Abayomi, S. O. F. O. W. O. R. A. (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala Editions.
- Abdel-Hameed, E. S. S., Bazaid, S. A., Shohayeb, M. M., El-Sayed, M. M., & El-Wakil, E. A. (2012). Phytochemical studies and evaluation of antioxidant, anticancer and antimicrobial properties of *Conocarpus erectus* L. growing in Taif, Saudi Arabia. *European Journal of Medicinal Plants*, 2(2), 93.
- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Noor, M. H. M., Abdullah, R., Saad, M. Z., & Taufiq-Yap, Y. H. (2017). Therapeutic uses of epicatechin in diabetes and cancer. *Veterinary World*, 10(8), 869.
- Abera, B. (2014). Medicinal plants used in traditional medicine by Oromo people, Ghimbi District, Southwest Ethiopia. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 10(1), 1-15.
- Abid, M., Bataiche, A., & Hammouda, D. (2016). *Cancer colorectal: Approche thérapeutique en Algérie*. Éditions universitaires européennes.
- Abid, L. (2009). Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(2), 98-103.
- Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(1), 1.
- Achat, S. (2013, November). Polyphénols de l'alimentation: extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Avignon.
- Adam, I. J., Martin, I. G., Finan, P. J., Johnston, D., Mohamdee, M. O., Scott, N., ... & Quirke, P. (1994). Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *The Lancet*, 344(8924), 707-711.
- Adeshina, G., Okeke, C. L., Onwuegbuchulam, N., & Ehinmidu, J. (2009). Preliminary studies on antimicrobial activities of ethanolic extracts of *Ficus sycomorus* Linn. and *Ficus platyphylla* Del.(Moraceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 3(5).

- Afifi, F. U., Wazaify, M., Jabr, M., & Treish, E. (2010). The use of herbal preparations as complementary and alternative medicine (CAM) in a sample of patients with cancer in Jordan. *Complementary therapies in clinical practice*, 16(4), 208-212.
- Afsar, T., Trembley, J. H., Salomon, C. E., Razak, S., Khan, M. R., & Ahmed, K. (2016). Growth inhibition and apoptosis in cancer cells induced by polyphenolic compounds of *Acacia hydasypica*: Involvement of multiple signal transduction pathways. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- Agnihotri, N., & Bhatnagar, A. (2018). Differential ratios of fish/corn oil ameliorated the colon carcinoma in rat by altering intestinal intraepithelial CD8+ T lymphocytes, dendritic cells population and modulating the intracellular cytokines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 600-608.
- Ait-Ouazzou, A., Lorán, S., Arakrak, A., Laglaoui, A., Rota, C., Herrera, A., ... & Conchello, P. (2012). Evaluation of the chemical composition and antimicrobial activity of *Mentha pulegium*, *Juniperus phoenicea*, and *Cyperus longus* essential oils from Morocco. *Food Research International*, 45(1), 313-319.
- Akyol, A. D., & Öz, B. (2011). The use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: in Turkey. *Complementary therapies in clinical practice*, 17(4), 230-234.
- Ali, I. B. E. H., Bahri, R., Chaouachi, M., Boussaïd, M., & Harzallah-Skhiri, F. (2014). Phenolic content, antioxidant and allelopathic activities of various extracts of *Thymus numidicus* Poir. organs. *Industrial Crops and Products*, 62, 188-195.
- Al-Jassir, M. S. (1992). Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry*, 45(4), 239-242.
- Al-Mustafa, A. H., & Al-Thunibat, O. Y. (2008). Antioxidant activity of some Jordanian
- Alorkpa, E. J., Boadi, N. O., Badu, M., & Saah, S. A. (2016). Phytochemical screening, antimicrobial and antioxidant properties of assorted *Carica papaya* leaves in Ghana. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(6), 193-198.
- Alqarawi, A. A., Abd Allah, E. F., & Hashem, A. (2014). Alleviation of salt-induced adverse impact via mycorrhizal fungi in *Ephedra aphylla* Forssk. *Journal of Plant Interactions*, 9(1), 802-810.

- Al-Rimawi, F., Abu-Lafi, S., Abbadi, J., Alamarneh, A. A., Sawahreh, R. A., & Odeh, I. (2017). Analysis of phenolic and flavonoids of wild *Ephedra alata* plant extracts by LC/PDA and LC/MS and their antioxidant activity. *African Journal of Traditional, Complementary and alternative medicines*, 14(2), 130-141.
- Alves-Silva, J. M., Romane, A., Efferth, T., & Salgueiro, L. (2017). North African medicinal plants traditionally used in cancer therapy. *Frontiers in pharmacology*, 8, 383.
- Amir, B., Rihab, S., & Nahla, G. (2020). Etude du potentiel de rendement en huiles essentielles de deux espèces végétales du Nord-Est Algérien (*Eucalyptus camaldulensis* et *Citrus sinensis*).
- Aniya, Y., Koyama, T., Miyagi, C., Miyahira, M., Inomata, C., Kinoshita, S., & Ichiba, T. (2005). Free radical scavenging and hepatoprotective actions of the medicinal herb, *Crassocephalum crepidioides* from the Okinawa Islands. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(1), 19-23.
- Anulika, N. P., Ignatius, E. O., Raymond, E. S., Osasere, O. I., & Abiola, A. H. (2016). The chemistry of natural product: Plant secondary metabolites. *Int. J. Technol. Enhanc. Emerg. Eng. Res*, 4(8), 1-9.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., and Karademir, S.E. (2004). Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 52, 7970-7981.
- Arafa, M. A., Rabah, D. M., & Farhat, K. H. (2020). Rising cancer rates in the Arab World: now is the time for action. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 26(6), 638-640.
- Araújo, J. R., Gonçalves, P., & Martel, F. (2011). Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutrition research*, 31(2), 77-87.
- Assefa, B., Glatzel, G., & Buchmann, C. (2010). Ethnomedicinal uses of *Hagenia abyssinica* (Bruce) JF Gmel. among rural communities of Ethiopia. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 6(1), 1-10.
- Atangwho, I. J., Egbung, G. E., Ahmad, M., Yam, M. F., & Asmawi, M. Z. (2013). Antioxidant versus anti-diabetic properties of leaves from *Vernonia amygdalina* Del. growing in Malaysia. *Food chemistry*, 141(4), 3428-3434.

- Attanayaka, K., Mendis, S., Jansz, E., Ekanayake, S., & Perera, A. (2008). A pilot study on wound healing using an antibacterial steroidal saponin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 2(3), 299-305.
- Awah, F. M., Uzoegwu, P. N., Ifeonu, P., Oyugi, J. O., Rutherford, J., Yao, X., ... & Eze, M. O. (2012). Free radical scavenging activity, phenolic contents and cytotoxicity of selected Nigerian medicinal plants. *Food Chemistry*, 131(4), 1279-1286.
- Ayachi, L., Benaboud, H., & Hadjab, R. (2020). Biodiversité et distribution des Amphipodes épigées dans deux régions semi-aride du Nord-est algérien Khanchela et Batna.
- Balan, K. V., Prince, J., Han, Z., Dimas, K., Cladaras, M., Wyche, J. H., ... & Pantazis, P. (2007). Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* L. var. chia. *Phytomedicine*, 14(4), 263-272.
- Balick, M. J., Elisabetsky, E., & Laird, S. A. (Eds.). (1996). *Medicinal resources of the tropical forest: biodiversity and its importance to human health*. Columbia University Press.
- Barkat, Md. A.; Goyal, Anjali; Barkat, Harshita A.; Salauddin, Mohammad; Pottoo, Faheem H.; Anwer, Esra T.: *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, Volume 24, Number 10, 2021, pp. 1573-1582(10).
- Baudrand, H., Ngahane, B. M., Marcu, M., Freymond, N., Pacheco, Y., & Devouassoux, G. (2009). Pneumopathie communautaire abcédée à *Klebsiella pneumoniae*. *Revue des maladies respiratoires*, 26(7), 773-778.
- Baziz, K., & Babassi, L. (2020). L'impact des zones d'activité sur le développement économique local dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Cas de la zone de DRAA BEN KHEDDA (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Behera, B. C., Verma, N., Sonone, A., & Makhija, U. (2006). Determination of antioxidative potential of lichen *Usnea ghattensis* in vitro. *LWT-Food Science and Technology*, 39(1), 80-85.

- Bellakhdar, J., Claisse, R., Fleurentin, J., & Younos, C. (1991). Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. *Journal of ethnopharmacology*, 35(2), 123-143.
- Benabderrahim, M. A., Yahia, Y., Bettaieb, I., Elfalleh, W., & Nagaz, K. (2019). Antioxidant activity and phenolic profile of a collection of medicinal plants from Tunisian arid and Saharan regions. *Industrial Crops and Products*, 138, 111427.
- Benarba, B. (2016). Medicinal plants used by traditional healers from South-West Algeria: An ethnobotanical study. *Journal of Intercultural ethnopharmacology*, 5(4), 320.
- Benarba, B., Belabid, L., Righi, K., amine Bekkar, A., Elouissi, M., Khaldi, A., & Hamimed, A. (2015). Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers in Mascara (North West of Algeria). *Journal of ethnopharmacology*, 175, 626-637.
- Benarba, B., & Meddah, B. (2014). Ethnobotanical study, antifungal activity, phytochemical screening and total phenolic content of Algerian *Aristolochia longa*. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 3(4), 150.
- Benariba, N., Djaziri, R., Bellakhdar, W., Belkacem, N., Kadiata, M., Malaisse, W. J., & Sener, A. (2013). Phytochemical screening and free radical scavenging activity of *Citrullus colocynthis* seeds extracts. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(1), 35-40.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A. D. R. J., & Del Rio, J. A. (2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food chemistry*, 68(4), 457-462.
- Bendif, H., Peron, G., Miara, M. D., Sut, S., Dall'Acqua, S., Flmini, G., & Maggi, F. (2020). Total phytochemical analysis of *Thymus munbyanus* subsp. *coloratus* from Algeria by HS-SPME-GC-MS, NMR and HPLC-MSN studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 186, 113330.
- Benkhnigue, O., Ben Akka, F., Salhi, S., Fadli, M., Douira, A., & Zidane, L. (2014). Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la région d'Al Haouz-Rhamna (Maroc). *J Anim Plant Sci*, 23(1), 3539-68.
- Ben-Shabat, S., Yarmolinsky, L., Porat, D., & Dahan, A. (2020). Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug delivery and translational research*, 10(2), 354-367.
- Benzakour, Ghita, Mariam Amrani, and Mounia Oudghiri., 2012. "A Histopathological

Références bibliographiques

analyses of in vivo anti-tumor effect of an aqueous extract of *Aristolochia longa* used in cancer treatment in traditional medicine in Morocco." *International Journal of Plant Research* 2.2 ,31-35.

- Benzakour G, Benkirane N, Amrani M, Oudghiri M., 2011. Immunostimulatory potential of *Aristolochia longa* L. induced toxicity on liver, intestine and kidney in mice. *J Toxicol Environ Health Sci* :214-22.
- Betti, J. L. (2002). Medicinal plants sold in Yaoundé markets, Cameroon. *African Study Monographs*, 23(2), 47-64.
- Bhatt P and Negi PS: Antioxidant and antibacterial activities in the leaf extracts of Indian Borage (*Plectranthus amboinicus*). *Food Nutr. Sci.* 2012; 3: 146–152
- Bidie, A. P., N'Guessan, B. B., Yapo, A. F., N'Guessan, J. D., & Djaman, A. J. (2011). Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences & Nature*, 8(1-2), 1-12.
- Bindal, R. K., Sawaya, R., Leavens, M. E., & Lee, J. J. (1993). Surgical treatment of multiple brain metastases. *Journal of neurosurgery*, 79(2), 210-216.
- Binefa, G., Rodríguez-Moranta, F., Teule, À & Medina-Hayas, M. (2014). Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(22), 6786.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 ; 297 : 842-57.
- Boffa, D. J., Rosen, J. E., Mallin, K., Loomis, A., Gay, G., Palis, B., & Winchester, D. P. (2017). Using the National Cancer Database for outcomes research: a review. *JAMA oncology*, 3(12), 1722-1728.
- Boman, B. M., & Huang, E. (2008). Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 26(17), 2828-2838.
- Borrás, C., Gambini, J., Gómez-Cabrera, M. C., Sastre, J., Pallardó, F. V., Mann, G. E et Viña, J. (2006). Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: Involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NFκB. *The FASEB Journal*, 20(12), 2136-2138.
- Bouayyadi, L., El Hafian, M., & Zidane, L. (2015). Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale dans la région du Gharb, Maroc. *Journal of Applied Biosciences*, 93, 8770-8788.

- Bouchikh, Y. (2016). Etude de la relation sol-végétation dans une Atriplexaie: région de Saida.
- Boudjelal, A., HENCHIRI, C., SARI, M., SARRI, D., HENDEL, N., BENKHALED, A., & RUBERTO, G., 2013. Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(2), 395–402. doi:10.1016/j.jep.2013.03.082
- Boumendjel, A., Di Pietro, A., Dumontet, C., & Barron, D. (2002). Recent advances in the discovery of flavonoids and analogs with high-affinity binding to P-glycoprotein responsible for cancer cell multidrug resistance. *Medicinal research reviews*, 22(5), 512-529.
- Bouyahya, A., Chamkhi, I., GUAOUGUAOU, F. E., BENALI, T., BALAHBIB, A., EL OMARI, N., ... & EL MENYIY, N. (2020). Ethnomedicinal use, phytochemistry, pharmacology, and food benefits of *Thymus capitatus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 259, 112925.
- Bravo, L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, 56(11), 317-333.
- Briguiche H., Zidane L., 2019. Etude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des maladies de l'appareil respiratoire dans la région de Doukkala. *Bulletin de l'Institut Scientifique, Rabat, Section Science de la vie*, n° 41, 33-41.
- Brown, J. C., Huang, G., Haley-Zitlin, V., & Jiang, X. (2009). Antibacterial effects of grape extracts on *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(3), 848-852.
- Brusselmans, K., Vrolix, R., Verhoeven, G., & Swinnen, J. V. (2005). Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 280(7), 5636-5645.
- Bussmann, R. W., Glenn, A., Meyer, K., Rothrock, A., Townesmith, A., Sharon, D., Regalado, S. (2009). Antibacterial Activity of Medicinal Plants of Northern Peru—Part II. *Arnaldoa*, 16(1), 93-103.
- Bussmann, R. W., Malca, G., Glenn, A., Sharon, D., Nilsen, B., Parris, B & Townesmith, A. (2011). Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern Peru. *Journal of ethnopharmacology*, 137(1), 121-140.

- Calcagno, D. Q., Leal, M. F., Takeno, S. S., Assumpção, P. P., Demachki, S., Smith, M. D. A. C., & Burbano, R. R. (2005). Aneuploidy of chromosome 8 and C-MYC amplification in individuals from northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Anticancer research*, 25(6B), 4069-4074.
- Candan F, Unlu M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sökmen A and Akpulat H A (2003). Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 215-220.
- Capasso, F., Gaginella, T. S., Grandolini, G., & Izzo, A. A. (2003). The Complexity of Herbal Medicines. In *Phytotherapy* (pp. 11-12). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Carattoli, A. (2009). Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(6), 2227-2238.
- Carneiro, F., Huntsman, D. G., Smyrk, T. C., Owen, D. A., Seruca, R., Pharoah, P., ... & Sobrinho-Simões, M. (2004). Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 681-687.
- Cassileth, B. R., & Deng, G. (2004). Complementary and alternative therapies for cancer. *The oncologist*, 9(1), 80-89.
- Celik, H., Kramer, A., & Challen, G. A. (2016). DNA methylation in normal and malignant hematopoiesis. *International journal of hematology*, 103(6), 617-626.
- Chabrier, J. Y. (2010). *Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Chebat, A., Skalli, S., Errihani, H., Boulaâmane, L., Mokrim, M., Mahfoud, T., ... & Kahouadji, A. (2014). Étude de prévalence des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes médicinales par les patients de l'Institut National d'Oncologie, Rabat. *Phytothérapie*, 12(1), 25-32.
- Chehma, A., & Djebbar, M. R. (2008). Les espèces médicinales spontanées du Sahara septentrional algérien: distribution spatio-temporelle et étude ethnobotanique. *Synthèse: Revue des Sciences et de la Technologie*, 17, 36-45.

- Chen, X., Yang, X., Liu, T., Guan, M., Feng, X., Dong, W., ... & Sun, Z. (2012). Kaempferol regulates MAPKs and NF- κ B signaling pathways to attenuate LPS-induced acute lung injury in mice. *International immunopharmacology*, 14(2), 209-216.
- Cherif, E. A., Errih, M., & Cherif, H. M. (2009). Modélisation statistique du transport solide du bassin versant de l'Oued Mekerra (Algérie) en zone semi-aride méditerranéenne. *Hydrological sciences journal*, 54(2), 338-348.
- Cherif, H. S., Saidi, F., Boutoumi, H., Rouibi, A., & Chaouia, C. (2009). Identification et caractérisation de quelques composés chimiques chez *Aristolochia longa* L. *Agricultura*, 3, 76-82.
- Chermat, S., & Gharzouli, R. (2015). Ethnobotanical study of medicinal flora in the North East of Algeria-An empirical knowledge in Djebel Zdimm (Setif). *J Mater Sci Eng*, 5, 50-9.
- Chen, S., Kord, A., 2009. Theoretical and experimental comparison of mobile phase consumption between ultra-high-performance liquid chromatography and high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 1216, 6204–6209.
- Cho, H. J., Kang, J. H., Kwak, J. Y., Lee, T. S., Lee, I. S., Park, N. G., ... & Chang, Y. C. (2007). Ascofuranone suppresses PMA-mediated matrix metalloproteinase-9 gene activation through the Ras/Raf/MEK/ERK-and Ap1-dependent mechanisms. *Carcinogenesis*, 28(5), 1104-1110.
- Chohra, D., & Ferchichi, L. (2019). Ethnobotanical study of Belezma National Park (BNP) plants in Batna: east of Algeria. *Acta Scientifica Naturalis*, 6(2), 40-54.
- Chung, T. W., Moon, S. K., Chang, Y. C., Ko, J. H., Lee, Y. C., Cho, G., ... & Kim, C. H. (2004). Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The FASEB Journal*, 18(14), 1670-1681.
- Cragg, G. M., Newman, D. J., & Weiss, R. B. (1997, April). Coral reefs, forests, and thermal vents: the worldwide exploration of nature for novel antitumor agents. In *Seminars in oncology* (Vol. 24, No. 2, pp. 156-163).
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79.

- Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26(5), 343-356.
- Da Cunha Santos, G., Shepherd, F. A., & Tsao, M. S. (2011). EGFR mutations and lung cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 49-69.
- Da Silva, I. A. A., da Silva, T. M. S., Camara, C. A., Queiroz, N., Magnani, M., de Novais, J. S., ... & de Souza, A. G. (2013). Phenolic profile, antioxidant activity and palynological analysis of stingless bee honey from Amazonas, Northern Brazil. *Food chemistry*, 141(4), 3552-3558.
- Da Silva Oliveira, C., Maciel, L. F., Miranda, M. S., & da Silva Bispo, E. (2011). Phenolic compounds, flavonoids and antioxidant activity in different cocoa samples from organic and conventional cultivation. *British Food Journal*.
- Dahham, S. S., Tabana, Y. M., Iqbal, M. A., Ahamed, M. B., Ezzat, M. O., Majid, A. S., & Majid, A. M. (2015). The anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of the sesquiterpene β -caryophyllene from the essential oil of *Aquilaria crassna*. *Molecules*, 20(7), 11808-11829.
- Danciu, C., Muntean, D., Alexa, E., Farcas, C., Oprean, C., Zupko, I., & Dehelean, C. A. (2018). Phytochemical characterization and evaluation of the antimicrobial, antiproliferative and pro-apoptotic potential of *Ephedra alata* Decne. Hydroalcoholic extract against the MCF-7 breast cancer cell line. *Molecules*, 24(1), 13.
- D'Auria, M., Rana, G. L., Racioppi, R., & Laurita, A. (2012). Studies on Volatile Organic Compounds of Tuber *borchii* and *T. asa-foetida*. *Journal of chromatographic science*, 50(9), 775-778.
- Del-Toro-Sánchez, C. L., Rodríguez-Félix, F., Cinco-Moroyoqui, F. J., Juárez, J., Ruiz-Cruz, S., Wong-Corral, F. J., ... & Tapia-Hernández, J. A. (2021). Recovery of phytochemical from three safflower (*Carthamus tinctorius* L.) by-products: Antioxidant properties, protective effect of human erythrocytes and profile by UPLC-DAD-MS. *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(9), e15765.
- Derbel, S., Touzard, B., Triki, M. A., & Chaieb, M. (2010). Seed germination responses of the Saharan plant species *Ephedra alata* ssp. *alenda* to fungicide seed treatments in the laboratory and the field. *Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 205(7), 471-474.

- DerMarderosian, A., & Beutler, J. A. (2002). The review of natural products: the most complete source of natural product information (No. Ed. 3). Facts and Comparisons.
- Díaz-Gómez, R., López-Solís, R., Obreque-Slier, E., & Toledo-Araya, H. (2013). Comparative antibacterial effect of gallic acid and catechin against *Helicobacter pylori*. *LWT-Food Science and Technology*, 54(2), 331-335.
- Dibong, S. D., Mpondo, E. M., Ngoye, A., & Kwin, M. F. (2011). Plantes médicinales utilisées par les populations bassa de la région de Douala au Cameroun. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 5(3).
- Ding, Y., Chen, X., Wang, B., Yu, B., Ge, J., & Shi, X. (2018). Quercetin suppresses the chymotrypsin-like activity of proteasome via inhibition of MEK1/ERK1/2 signaling pathway in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(5), 521-526.
- Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food chemistry*, 97(4), 654-660.
- Dobignard, A., & Chatelain, C. (2010). An index of synonyms for the flora of North Africa: Volume 1: Pteridophyta, Gymnospermae, Monocotyledoneae. *An index of synonyms for the flora of North Africa: Volume 1: Pteridophyta, Gymnospermae, Monocotyledoneae*.
- Dobravalskytė, D., Venskutonis, P. R., & Talou, T. (2012). Antioxidant properties and essential oil composition of *Calamintha grandiflora* L. *Food chemistry*, 135(3), 1539-1546.
- Dudai, Y., Jan, Y. N., Byers, D., Quinn, W. G., & Benzer, S. (1976). dunce, a mutant of *Drosophila* deficient in learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(5), 1684-1688.
- Džidić, S., Šušković, J., & Kos, B. (2008). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. *Food Technology & Biotechnology*, 46(1).
- Eddouks, M., Ajbli, M., & Hebi, M. (2017). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in Daraa-Tafilalet region (Province of Errachidia), Morocco. *Journal of ethnopharmacology*, 198, 516-530.

- Efferth, T., Zacchino, S., Georgiev, M. I., Liu, L., Wagner, H., & Panossian, A. (2015). Nobel Prize for artemisinin brings phytotherapy into the spotlight. *Phytomedicine*, 22(13), A1-A3.
- El Fakir, L., Bito, V., Zaid, A., & Alaoui, T. M. (2019). Complimentary herbal treatments used in Meknes-Tafilalet Region (Morocco) to manage cancer. *American Journal of Plant Sciences*, 10(5), 796-812.
- El Omari, N., Sayah, K., Fettach, S., El Blidi, O., Bouyahya, A., Faouzi, M. E. A., & Barkiyou, M. (2019). Evaluation of in vitro antioxidant and antidiabetic activities of *Aristolochia longa* extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- El-Hilaly, J., Hmammouchi, M., & Lyoussi, B. (2003). Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology*, 86(2-3), 149-158.
- Erasto, P., Adebola, P. O., Grierson, D. S., & Afolayan, A. J. (2005). An ethnobotanical study of plants used for the treatment of diabetes in the Eastern Cape Province, South Africa. *African Journal of Biotechnology*, 4(12).
- Erdman Jr, J. W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J. T., Folts, J., & Burrowes, J. (2007). Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America flavonoids workshop, May 31–June 1, 2005, Washington, DC. *The Journal of nutrition*, 137(3), 718S-737S.
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.
- Etuk, E. U., Bello, S. O., Isezuo, S. A., & Mohammed, B. J. (2010). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of Diabetes mellitus in the north western region of Nigeria. *Asian Journal of Experimental Biological Sciences*, 1(1), 55-59.
- Ewing, I., Hurley, J. J., Josephides, E., & Millar, A. (2014). The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline gastroenterology*, 5(1), 26-30.
- Faine, L. A., Rodrigues, H. G., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Diniz, Y. S., Fernandes, A. A. H., & Novelli, E. L. B. (2006). Butyl hydroxytoluene (BHT)-induced oxidative stress: Effects on serum lipids and cardiac energy metabolism in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 57(3), 221-226.

- Fakchich, J., & Elachouri, M. (2021). An overview on ethnobotanico-pharmacological studies carried out in Morocco, from 1991 to 2015: Systematic review (part 1). *Journal of Ethnopharmacology*, 267, 113200.
- Farazi, P. A., & DePinho, R. A. (2006). Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), 674-687.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789.
- Fernandez-Lopez J, Zhi N, Aleson-Carbonell L, Perez- Alvarez J A and Kuri V (2005).Antioxidant and antibacterial activities of natural extracts: application in beef meatballs.Meat Science, 69, 371-380
- Féthière, C. (2013). Les inégalités sociales dans le dépistage du cancer du sein, quand le système s'en mêle...
- Fiehn, O., Kopka, J., Dörmann, P., Altmann, T., Trethewey, R. N., & Willmitzer, L. (2000). Metabolite profiling for plant functional genomics. *Nature biotechnology*, 18(11), 1157-1161.
- Fine, R. E., & Staren, E. D. (2004). Updates in breast ultrasound. *Surgical Clinics*, 84(4), 1001-1034.
- Firdiyani, F., Agustini, T. W., & Ma'ruf, W. F. (2015). Extraction of bioactive compounds as natural antioxidants from fresh spirulina platensis using different solvents. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 18(1).
- Fox, J. G., & Wang, T. C. (2007). Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *The Journal of clinical investigation*, 117(1), 60-69.
- Gad, H. A., El-Ahmady, S. H., Abou-Shoer, M. I., & Al-Azizi, M. M. (2013). Application of chemometrics in authentication of herbal medicines: a review. *Phytochemical Analysis*, 24(1), 1-24.
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. K. (2017). The pharmacological potential of rutin. *Saudi pharmaceutical journal*, 25(2), 149-164.
- García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M. A., & Martínez, J. A. (2009). Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research*, 58(9), 537-552.

- García-Rodríguez, R. V., Gutiérrez-Rebolledo, G. A., Méndez-Bolaina, E., Sánchez-Medina, A., Maldonado-Saavedra, O., Domínguez-Ortiz, M. Á., ... & Cruz-Sánchez, J. S. (2014). *Cnidocolus chayamansa* Mc Vaugh, an important antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective plant used in Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 937-943.
- Gerber, G. B., Leonard, A., & Hantson, P. H. (2002). Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42(1), 25-34.
- Ghanem, S., & El-Magly, U. I. (2008). Antimicrobial activity and tentative identification of active compounds from the medicinal *Ephedra alata* male plant. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 3(1), 7-15.
- Ghasemi, P. A., Momeni, M., & Bahmani, M. (2013). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abdanan districts, Ilam province, Iran. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(2), 368-385.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z., Rahmat, A., & Devarajan, T. (2014). Evaluation of bioactive compounds, pharmaceutical quality, and anticancer activity of curry leaf (*Murraya koenigii* L.). *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2014.
- Ghedadba, N., Hambaba, L., Aberkane, M. C., Oueld-Mokhtar, S. M., Fercha, N., & Bousselsela, H. (2014). Évaluation de l'activité hémostatique in vitro de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* L. *Algerian Journal of Natural Products*, 2(2), 64-74.
- Gheena, S., & Ezhilarasan, D. (2019). Syringic acid triggers reactive oxygen species-mediated cytotoxicity in HepG2 cells. *Human & experimental toxicology*, 38(6), 694-702.
- Ghosheh, O. A., Houdi, A. A., & Crooks, P. A. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 19(5), 757-762.
- Gil, M. I., Tomás-Barberán, F. A., Hess-Pierce, B., Holcroft, D. M., & Kader, A. A. (2000). Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Journal of Agricultural and Food chemistry*, 48(10), 4581-4589.

- Ginsburg, G. S., & McCarthy, J. J. (2001). Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *TRENDS in Biotechnology*, 19(12), 491-496.
- Goebell, P. J., & Knowles, M. A. (2010, July). Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 28, No. 4, pp. 409-428). Elsevier.
- González-Tejero, M. R., Casares-Porcel, M., Sánchez-Rojas, C. P., Ramiro-Gutiérrez, J. M., Molero-Mesa, J., Pieroni, A., ... & ElJohrig, S. (2008). Medicinal plants in the Mediterranean area: synthesis of the results of the project Rubia. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(2), 341-357.
- Goulas, V., Exarchou, V., Troganis, A. N., Psomiadou, E., Fotsis, T., Briasoulis, E., & Gerotheranassis, I. P. (2009). Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Molecular nutrition & food research*, 53(5), 600-608.
- Govindan, R., Page, N., Morgensztern, D., Read, W., Tierney, R., Vlahiotis, A., ... & Piccirillo, J. (2006). Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology*, 24(28), 4539-4544.
- Graham, J. G., Quinn, M. L., Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2000). Plants used against cancer—an extension of the work of Jonathan Hartwell. *Journal of ethnopharmacology*, 73(3), 347-377.
- Grosmond, G.(2001a). La phytothérapie bulletin GTV HORS série Elevage et agriculture biologique 143-145.
- Guan, P., Yin, Z., Li, X., Wu, W., & Zhou, B. (2012). Meta-analysis of human lung cancer microRNA expression profiling studies comparing cancer tissues with normal tissues. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 31(1), 1-8.
- Gupta, K. (2011). A practical guide to needs assessment. John Wiley & Sons.
- Gupta, S. (2001). Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Life sciences*, 69(25-26), 2957-2964.
- Hadjadj, K., Daoudi, B. B., & Guerine, L. (2020). Importance thérapeutique de la plante ephedra alata subsp. Alenda dans la médecine traditionnelle pour la population de la région de Guettara (Djelfa, Algérie). *Lejeunia, Revue de Botanique*.

- Hahn, G. M. (1979). Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Research*, 39(6 Part 2), 2264-2268.
- Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., & Serraino, D. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.
- Hammiche, V., & Maiza, K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of ethnopharmacology*, 105(3), 358-367.
- Hartmann, T. (2007). From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68(22-24), 2831-2846.
- Hathaway, C. L., Rand, R. P., Moe, R., & Marchioro, T. (1994). Salvage surgery for locally advanced and locally recurrent breast cancer. *Archives of Surgery*, 129(6), 582-587.
- Hayes, S. A., Hudson, A. L., Clarke, S. J., Molloy, M. P., & Howell, V. M. (2014, March). From mice to men: GEMMs as trial patients for new NSCLC therapies. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 27, pp. 118-127). Academic Press.
- Hayouni, E. A., Abedrabba, M., Bouix, M., & Hamdi, M. (2007). The effects of solvents and extraction method on the phenolic contents and biological activities in vitro of Tunisian *Quercus coccifera* L. and *Juniperus phoenicea* L. fruit extracts. *Food chemistry*, 105(3), 1126-1134.
- He, F., Melamed, J., Tang, M. S., Huang, C., & Wu, X. R. (2015). Oncogenic HRAS activates epithelial-to-mesenchymal transition and confers stemness to p53-deficient urothelial cells to drive muscle invasion of basal subtype carcinomas. *Cancer research*, 75(10), 2017-2028.
- Hegazi, G. A. E., & El-Lamey, T. M. (2011). In vitro production of some phenolic compounds from *Ephedra alata* Decne. *J Appl Environ Biol Sci*, 1(8), 158-163.
- Heinrich, M. (2017). Ethnopharmacology and the practice phytotherapy. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 38(S 01), V01.
- Heinrich, M., Edwards, S., Moerman, D. E., & Leonti, M. (2009). Ethnopharmacological field studies: a critical assessment of their conceptual basis and methods. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(1), 1-17.

- Herath, N. I., Leggett, B. A., & MacDonald, G. A. (2006). Review of genetic and epigenetic alterations in hepatocarcinogenesis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21(1), 15-21
- Herlina, T., Mardianingrum, R., Gaffar, S., & Supratman, U. (2017, February). Isoquinoline alkaloids from *Erythrinapoepigiana* (Leguminosae) and cytotoxic activity against breast cancer cells line MCF-7 in silico. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 812, No. 1, p. 012091). IOP Publishing.
- Hortobagyi, G. N. (2000). Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(S12), 3073-3079.
- Hseini, S., & Kahouadji, A. (2007). Étude ethnobotanique de la flore médicinale dans la région de Rabat (Maroc occidental). *Lazaroa*, 28, 79-93.
- HU, Ruizhi, WU, Shusong, LI, Baizhen, *et al.* Dietary ferulic acid and vanillic acid on inflammation, gut barrier function and growth performance in lipopolysaccharide-challenged piglets. *Animal Nutrition*, 2022, vol. 8, no 1, p. 144-152.
- Huang, W., Ji, H., Liu, S., Zhang, C., Chen, Y., Guo, M., & Hao, J. (2014). Inactivation effects and kinetics of polyphenol oxidase from *Litopenaeus vannamei* by ultra-high pressure and heat. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 26, 108-115.
- Humar, B., & Guilford, P. (2009). Hereditary diffuse gastric cancer: a manifestation of lost cell polarity. *Cancer science*, 100(7), 1151-1157.
- Hung, R. J., van der Hel, O., Tavtigian, S. V., Brennan, P., Boffetta, P., & Hashibe, M. (2005). Perspectives on the molecular epidemiology of aerodigestive tract cancers. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 592(1-2), 102-118.
- Hurabielle, M., Eberle, J., & Paris, M. (1982). Etude des flavonoïdes d'*Artemisia campestris* sous-espèce *glutinosa*. *Planta medica*, 46(10), 124-125.
- Ignat, I., Volf, I., & Popa, V. I. (2011). A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*, 126(4), 1821-1835.
- Imbert, T. F. (1998). Discovery of podophyllotoxins. *Biochimie*, 80(3), 207-222.

- Irani, K., Xia, Y., Zweier, IL., Sollot, SJ., Der, C.I, Fearo, E.R, Sundaresan, M., Finkel, T., and Goldschmidt- Clemont, PJ. (1997) Mitogenic signaling mediated by oxidants in ras-transformed fibroblasts. *Science*, 275, 296-299.
- Iserin P. 2001. "Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins". Ed Larousse. p10-12
- Ishikawa, T., Nishikawa, H., Gao, Y., Sawa, Y., Shibata, H., Yabuta, Y., ... & Shigeoka, S. (2008). The pathway via D-galacturonate/L-galactonate is significant for ascorbate biosynthesis in *Euglena gracilis*: identification and functional characterization of aldonolactonase. *Journal of Biological Chemistry*, 283(45), 31133-31141.
- J. Li, Y. Zhang, L. Chen, X. Lu, Z. Li, Y. Xue, Y.-Q. Guan Cervical Cancer HeLa cell autocrine apoptosis induced by coimmobilized IFN- γ plus TNF- α biomaterials ACS Appl. Mater. Interfaces, 10 (10) (2018), pp. 8451-8464
- J. S. McLay, D. Stewart, J. George, C. Rore, and S. D. Heys, "Complementary and alternative medicines use by Scottish women with breast cancer. What, why and the potential for drug interactions?" *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol.68, no.5, pp.811–819, 2012
- J.N. Moloney, T.G. Cotter, ROS signalling in the biology of cancer, *Semin. Cell Dev. Biol.* 80 (2018) 50–64.
- Jamila, F., & Mostafa, E. (2014). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *Journal of ethnopharmacology*, 154(1), 76-87.
- Jaracz, S., Chen, J., Kuznetsova, L. V., & Ojima, I. (2005). Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(17), 5043-5054.
- Jassim, S. and M.A. Naji, Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*, 2003. 95(3): p. 412-427.
- Javed, Z., Sadia, H., Iqbal, M. J., Shamas, S., Malik, K., Ahmed, R., ... & Sharifi-Rad, J. (2021). Apigenin role as cell-signaling pathways modulator: implications in cancer prevention and treatment. *Cancer Cell International*, 21(1), 1-11.

- Jdaidi, N., & Hasnaoui, B. (2016). Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales au nord-ouest de la Tunisie: Cas de la communauté d'Ouled Sedra. *Journal of Advanced Research in Science and Technology*, 3(1), 281-291.
- Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*. Lavoisier.
- Jegadeeswari, P., Daffodil, E. D., & Mohan, V. R. (2014). Quantification of total phenolics, flavonoids and in vitro antioxidant activity of *Aristolochia bracteata* retz. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(1), 747-752.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.
- Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R. C., Ghafoor, A., ... & Thun, M. J. (2005). Cancer statistics, 2005.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(5), 277-300.
- Jiang, J.F., Lui, W.J., Ding, J. Regulation of telomerase activity in camptothecin induced apoptosis of leukemia HL-60 cells. *Acta Pharmacol. Sin.* **2000**, 21,759–764.
- Jo, K. J., Cha, M. R., Lee, M. R., Yoon, M. Y., & Park, H. R. (2008). Methanolic extracts of *Uncaria rhynchophylla* induce cytotoxicity and apoptosis in HT-29 human colon carcinoma cells. *Plant foods for human nutrition*, 63(2), 77-82.
- Jo, K. J., Cha, M. R., Lee, M. R., Yoon, M. Y., & Park, H. R. (2008). Methanolic extracts of *Uncaria rhynchophylla* induce cytotoxicity and apoptosis in HT-29 human colon carcinoma cells. *Plant foods for human nutrition*, 63(2), 77-82.
- John Wiley & Sons. Hernández, I., et al How relevant are flavonoids as antioxidants in plants? *Trends in plant science*, 2009. 14(3): p. 125-132.
- Jones, A., Lechner, M., Fourkala, E. O., Kristeleit, R., & Widschwendter, M. (2010). Emerging promise of epigenetics and DNA methylation for the diagnosis and management of women's cancers. *Epigenomics*, 2(1), 9-38.
- Jones, A., Lechner, M., Fourkala, E. O., Kristeleit, R., & Widschwendter, M. (2010). Emerging promise of epigenetics and DNA methylation for the diagnosis and management of women's cancers. *Epigenomics*, 2(1), 9-38.
- Ju, J., Lu, G., Lambert, J.D., Yang, C.S., 2007. Inhibition of carcinogenesis by tea constituents. *Semin. Canc. Biol.* 17, 395–402.

- K, Arnason S, Gulcher JR, Bjornsson J, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLoS Med* 2004;1: e65.
- K.A. Moore, J.R. Lemishka, Stem cells and their niches, *Science* 311 (2006) 1880–1885.
- Kabbaj, F., Meddah, B., Cherrah, Y., & Faouzi, E. (2012). Ethnopharmacological profile of traditional plants used in Morocco by cancer patients as herbal therapeutics. *Phytopharmacology*, 2(2), 243-256.
- Kahouli, I. (2010). Effet antioxydant d'extraits de plantes (*Laurus nobilis* L., *Rosmarinus officinalis*, *Origanum majorana*, *Oléa Europea* L.) dans l'huile de canola chauffée.
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24:2137–50
- Kambouche, N., Merah, B., Derdour, A., Bellahouel, S., Bouayed, J., Dicko, A., Younos, C., Soulimani, R. (2009) (b). Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Anabasis articulata* (Forssk) Moq (Chenopodiaceae), an Algerian medicinal plant. *Afr J Biotechnol*, 8:5589–5594.
- Kamonwannasit, S., Nantapong, N., Kumkrai, P., Luecha, P., Kupittayanant, S., & Chudapongse, N. (2013). Antibacterial activity of *Aquilaria crassna* leaf extract against *Staphylococcus epidermidis* by disruption of cell wall. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12(1), 1-7.
- Kampkötter, A., Gombitang Nkwonkam, C., Zurawski, R. F., Timpel, C., Chovolou, Y., Wätjen, W., & Kahl, R. (2007). Effects of the flavonoids kaempferol and fisetin on thermotolerance, oxidative stress and FoxO transcription factor DAF-16 in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Archives of toxicology*, 81(12), 849-858.
- Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013, 497(7447):67-73
- Kang, S., Dong, S., Gu, T. L., Guo, A., Cohen, M. S., Lonial, S. & Chen, J. (2007). FGFR3 activates RSK2 to mediate hematopoietic transformation through tyrosine phosphorylation of RSK2 and activation of the MEK/ERK pathway. *Cancer cell*, 12(3), 201-214.

- Kantarjian, H., Thomas, D., O'Brien, S., Cortes, J., Giles, F., Jeha, S., ... & Freireich, E. J. (2004). Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 101(12), 2788-2801.
- Karamati SA, Hassanzadazar H, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Herbal and chemical drugs effective on malaria. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014;4:S599–601. doi: 10.1016/S2222-1808(14)60686-1.
- Karikas GA. Anticancer and chemopreventing natural products: somebiochemical and therapeutic aspects. *J Buon*. 2010;15:627–38
- Karou, D., Nadembega, W. M., Ouattara, L., Ilboudo, D. P., Canini, A., Nikiéma, J. B., & Traore, A. S. (2007). African ethnopharmacology and new drug discovery. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 1(1), 61-69.
- Katti, A., Diaz, B. J., Caragine, C. M., Sanjana, N. E., & Dow, L. E. (2022). CRISPR in cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*, 1-21.
- Kaufman, D. S., Shipley, W. U., & Feldman, A. S. (2009). Bladder cancer. *The Lancet*, 374(9685), 239-249.
- Kaur, G. J., & Arora, D. S. (2010). Bioactive potential of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi* belonging to the family Umbelliferae- Current status. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), 087-094.
- Kaur, N., Kumar, V., Nayak, S. K., Wadhwa, P., Kaur, P., & Sahu, S. K. (2021). Alpha-amylase as molecular target for treatment of diabetes mellitus: A comprehensive review. *Chemical Biology & Drug Design*. doi:10.1111/cbdd.13909
- Keely N, Meegan M, Targeting tumors using estrogen receptor ligand conjugates, *CUIT Cancer Drug Targets* 2009;9(3): 370-80,
- Kerr, D. J., & La Thangue, N. B. (2004). Signal transduction blockade and cancer: combination therapy or multi-targeted inhibitors?. *Annals of oncology*, 15(12), 1727-1729.
- Khan, M. A., Tania, M., & Fu, J. (2019). Epigenetic role of thymoquinone: impact on cellular mechanism and cancer therapeutics. *Drug discovery today*, 24(12), 2315-2322.

- Khan, N., Afaq, F., & Mukhtar, H. (2007). Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. *Carcinogenesis*, 28(2), 233-239.
- Khlifi, D., Hamdi, M., Hayouni, A. E., Cazaux, S., Souchard, J. P., Couderc, F., & Bouajila, J. (2011). Global chemical composition and antioxidant and anti-tuberculosis activities of various extracts of *Globularia alypum* L.(Globulariaceae) leaves. *Molecules*, 16(12), 10592-10603.
- Khutsoane, D., et al., Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008. 10(3): p. 212-222.
- Kim, H., H. Pham, and V. Ziboh, Flavonoids differentially inhibit guinea pig epidermal cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 2001. 65(5-6): p. 281-286.
- Kittana, N., Abu-Rass, H., Sabra, R., Manasra, L., Hanany, H., Jaradat, N. Zaid, A. N. (2017). Topical aqueous extract of *Ephedra alata* can improve wound healing in an animal model. *Chinese Journal of Traumatology*, 20(02), 108-113.
- Klotz, L., Zhang, L., Lam, A., Nam, R., Mamedov, A., & Loblaw, A. (2010). Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), 126-131.
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliovaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., Aromaa, A., 2002. Flavonoids intake and the risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, 560-568.
- Knudsen, M. D., Kyrø, C., Olsen, A., Dragsted, L. O., Skeie, G., Lund, E, et Landberg, R. (2014). Self-reported whole-grain intake and plasma alkylresorcinol concentrations in combination in relation to the incidence of colorectal cancer. *American journal of epidemiology*, 179(10), 1188-1196.
- Koehn FE, Carter GT 2005. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 4:206-220.
- Kong, Y.; Fu, Y.-J.; Zu, Y.-G.; Chang, F.-R.; Chen, Y.-H.; Liu, X.-L. Stelten, J. et Schiebel, H.-M. (2010a). Cajanuslactone, a new coumarin with anti-bacterial activity from pigeon pea *Cajanus cajan* (L.) Millsp.] Leaves. *Food Chemistry*, 121: 1150–1155.

- Konstantinov, A. A., Peskin, A. V., Popova, E. Y., Khomutov, G. B., & Ruuge, E. K. (1987). Superoxide generation by the respiratory chain of tumor mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 894(1), 1-10.
- Kooti, W.; Farokhipour, M.; Asadzadeh, Z.; Ashtary-Larky, D.; Asadi-Samani, M. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: A systematic review. *Electron. Physician* 2016, 8, 1832–1842.
- Korekar G , T. Stobdan, R. Arora, A. Yadav, S.B. Singh Antioxidant capacity and phenolics content of apricot (*Prunus armeniaca* L.) kernel as a function of genotype *Plant Foods Human Nutr.*, 66 (4) (2011), pp. 376-383
- Koutsogiannouli, E., Papavassiliou, A. G., & Papanikolaou, N. A. (2013). Complexity in cancer biology: is systems biology the answer?. *Cancer medicine*, 2(2), 164-177.
- Kris-Etherton, P. M., Hecker, K. D., Bonanome, A., Coval, S. M., Binkoski, A. E., Hilpert, K. F., ... & Etherton, T. D. (2002). Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *The American journal of medicine*, 113(9), 71-88.
- Kumazoe, M., Fujimura, Y., & Tachibana, H. (2020). 67-kDa laminin receptor mediates the beneficial effects of green tea polyphenol EGCG. *Current Pharmacology Reports*, 6(5), 280-285.
- Kuntorine, E. M., Dewi, M., et Misrina, M. (2016). Anatomical structure and antioxidant activity of red bulb plant. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 17(1).
- Kyrø, C., Olsen, A., Landberg, R., Skeie, G., Loft, S., Åman, P., et Bueno-de-Mesquita, H. A. (2014). Plasma alkylresorcinols, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, and incidence of colorectal cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(1).
- Lahsissene, K., Kahouadji, A., Tijane, M., Hseini, S. (2009). Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaër (Maroc Occidental). *Revue de botanique*. 186(2) :457-484.
- Lairon D. Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007; 51:1209–1214.
- Lanc Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S., & Archer, M. (1975). A model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet*, 306(7924), 58-60. et 2:58–60

- Larson, A. A., Leachman, S. A., Eliason, M. J., & Cannon-Albright, L. A. (2007). Population-based assessment of non-melanoma cancer risk in relatives of cutaneous melanoma probands. *Journal of investigative dermatology*, 127(1), 183-188.
- Lau H et al. Host and microbiota factors that control *Klebsiella pneumoniae* mucosal colonization in mice. *Microbes Infect.* 2008 ; 10(12-13): 1283–1290.
- Laughton, M.J., et al., Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives: relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochemical pharmacology*, 1991. 42(9): p. 1673-1681.
- Lavoisier, 1- 1: Uthurry C.A., Hevia D., Gomez-Cordoves C. (2011) Role of honey polyphenols in health. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 3(4) : 141-159.<http://www.ibra.org.uk/articles/Role-of-honey-polyphenols-in-health>
- Le Marchand, L. (2002). Cancer preventive effects of flavonoids—a review. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(6), 296-301.
- Le Marchand, L., Murphy, S.P, Hankin, J.H., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N., 2000. Intake of flavonoids and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 9, 154-160.
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. How I treat: current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188–95.
- Lee, M. K., Pardoux, C., Hall, M. C., Lee, P. S., Warburton, D., Qing, J., ... & Derynck, R. (2007). TGF- β activates Erk MAP kinase signalling through direct phosphorylation of ShcA. *The EMBO journal*, 26(17), 3957-3967.
- Lee, M. S., & Kerns, E. H. (1999). LC/MS applications in drug development. *Mass spectrometry reviews*, 18(3-4), 187-279.
- Li J. , Y. Zhang, L. Chen, X. Lu, Z. Li, Y. Xue, Y.-Q. Guan Cervical Cancer HeLa cell autocrine apoptosis induced by coimmobilized IFN- γ plus TNF- α biomaterials *ACS Appl.*
- Li JW-H, Vederas JC. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless
- Li S. , P. Wang, W. Yuan, Z. Su, S.H. Bullard Endocidal regulation of secondary metabolites in the producing organisms *Sci. Rep.*, 6 (2016),
- Li Z., Li Y., Li Y., Ren K., Li X., Han X. et al. 2017b Long non-coding RNA H19 promotes the proliferation and invasion of breast cancer through upregulating DNMT1 expression by sponging miR-152. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 31,e21933

- Li, J., Zhang, B. N., Fan, J. H., Pang, Y., Zhang, P., Wang, S. L., ... & Qiao, Y. L. (2011). A nation-wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in China. *BMC cancer*, *11*(1), 1-11.
- Li, J., Zhang, Y., Chen, L., Lu, X., Li, Z., Xue, Y., & Guan, Y. Q. (2018). Cervical cancer HeLa cell autocrine apoptosis induced by coimmobilized IFN- γ plus TNF- α biomaterials. *ACS applied materials & interfaces*, *10*(10), 8451-8464.
- Li, Q., et al., Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: potential applications and implications. *Water research*, 2008. *42*(18): p. 459
- Li, S., Wang, P., Yuan, W., Su, Z., & Bullard, S. H. (2016). Endocidal regulation of secondary metabolites in the producing organisms. *Scientific reports*, *6*(1), 1-17.
- Liao G, Chen J, Ren C, Li R, Du S, Xie G, Deng H, Yang K, Yuan Y. Robotic versus open gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *Plos One*. 2013;8:e81946.7
- Liao GX, Xie GZ, Li R, Zhao ZH, Sun QQ, Du SS, Ren C, Li GX, Deng HJ, Yuan YW. Meta-analysis of outcomes compared between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4871-5.1
- Lin, H. M., Yen, F. L., Ng, L. T., & Lin, C. C. (2007). Protective effects of *Ligustrum lucidum* fruit extract on acute butylated hydroxytoluene-induced oxidative stress in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, *111*(1), 129-136.
- Ling C.-q. , X.-q. Yue, C. Ling Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor. *J. Integr. Med.*, *12* (4) (2014), pp. 331-335
- Liotta, L. A., & Clair, T. (2000). Checkpoint for invasion. *Nature*, *405*(6784), 287-288.
- Liotta, L. A., & Stetler-Stevenson, W. G. (1991). Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer research*, *51*(18 Supplement), 5054s-5059s
- Liu, H., et al., Polyphenols contents and antioxidant capacity of 68 Chinese herbals suitable for medical or food uses. *Food Research International*, 2008. *41*(4): p. 363-370.
- Loberg, R. D., Bradley, D. A., Tomlins, S. A., Chinnaiyan, A. M., & Pienta, K. J. (2007). The lethal phenotype of cancer: the molecular basis of death due to malignancy. *CA: a cancer journal for clinicians*, *57*(4), 225-241.
- López-Lázaro, M. (2009). Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini reviews in medicinal chemistry*, *9*(1), 31-59.

- Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2006). Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 20(2), 197-209.
- Lu, Y., Hernandez, P., Abegunde, D., & Edejer, T. (2011). The world medicines situation 2011. *Medicine expenditures World Health Organization*, Geneva, 11(1), 33-36.
- Luís, Â., Duarte, A., Gominho, J., Domingues, F., & Duarte, A. P. (2016). Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Industrial Crops and Products*, 79, 274-282.
- Luthria, D. L. (2008). Influence of experimental conditions on the extraction of phenolic compounds from parsley (*Petroselinum crispum*) flakes using a pressurized liquid extractor. *Food chemistry*, 107(2), 745-752.
- M. Fardoun, T. Al-Shehabi, A. El-Yazbi, K. Issa, F. Zouein, D. Maaliki, R. Iratni, A.H. Eid, and *Ziziphus nummularia* inhibits inflammation-induced atherogenic phenotype of human aortic smooth muscle cells, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017(2017), 4134093.
- Ma, H., Carpenter, C. L., Sullivan-Halley, J., & Bernstein, L. (2011). The roles of herbal remedies in survival and quality of life among long-term breast cancer survivors-results of a prospective study. *BMC cancer*, 11(1), 1-10.
- Maatalah, M. B., Bouzidi, N. K., Bellahouel, S., Merah, B., Fortas, Z., Soulimani, R, et Derdour, A. (2012). Antimicrobial activity of the alkaloids and saponin extracts of *Anabasis articulata*. *J. Biotechnol. Pharm. Res*, 3(3), 54-57.
- Macheix JJ, Fleuriet A, Sarni-Manchado P. Composés phénoliques dans la plante structure, biosynthèse, répartition et rôles. In :Les polyphénols en agroalimentaire. Coordonnatrices Sarni-Manchado P et Cheynier V, TEC et DOC. (Eds), Lavoisier, Paris, 2006; 390-399.
- Mahady, G. B., Pendland, S. L., Yun, G. S., Lu, Z. Z., & Stoia, A. (2003). Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer research*, 23, 3699.
- Mahidol, C., Ruchirawat, S., Prawat, H., Pisutjaroenpong, S., Engprasert, S., Chumsri, P., & Picha, P. (1998). Biodiversity and natural product drug discovery. *Pure and Applied Chemistry*, 70(11), 2065-2072.

- Maiorana A, Fante R, Cesinaro AM, and Fano RA: Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124:682–686.
- Malaney P, Nicosia SV, Dave V. One mouse, one patient paradigm: new avatars of personalized cancer therapy. *Cancer Lett.* 2014;344:1–12.
- Man SM, Kaakoush NO, Mitchell HM (2011) The role of bacteria and pattern-recognition receptor's in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:152–168
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.
- Manallah, A. (2012). Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive (Université de Sétif 1-Ferhat Abbas).
- Mandeville, R (1988) « Le cancer du sein: le comprendre pour le prévenir et le guérir », La Presse, Montréal, Canada, 312 pp.
- Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg* 2006;93:1115–22.
- Mans, D. R., Rocha, A. B., & Schwartzmann, G. (2000). Anti-cancer drug discovery and development in Brazil: targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anti-cancer compounds. *The oncologist*, 5(3), 185-198.
- Mansour, D. H. (2014). Evaluation chimique et activité antidermatophyte de quelques plantes médicinales d'Algérie.
- Mao, J. J., Palmer, C. S., Healy, K. E., Desai, K., & Amsterdam, J. (2011). Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study. *Journal of Cancer Survivorship*, 5(1), 8-17.
- Marik, R., Allu, M., Anchoori, R., Stearns, V., Umbricht, C. B., & Khan, S. (2011). Potent genistein derivatives as inhibitors of estrogen receptor alpha-positive breast cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 11(10), 883-892.
- Martin, S., & Andriantsitohaina, R. (2002, December). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 51, No. 6, pp. 304-315). Elsevier Masson.

- Martinetti, L. (2013). *Dépistage, traitement et prévention de la leishmaniose canine en Corse: enquête auprès des vétérinaires praticiens de l'île* (Doctoral dissertation).
- Martins, S., Mussatto, S. I., Martínez-Avila, G., Montañez-Saenz, J., Aguilar, C. N., & Teixeira, J. A. (2011). Bioactive phenolic compounds: Production and extraction by solid-state fermentation. A review. *Biotechnology advances*, 29(3), 365-373.
- Mashelkar, R. A. (2005). India's R&D: Reaching for the Top. *Science*, 307(5714), 1415-1417.
- Masuzaki, R., Yoshida, H., & Omata, M. (2010). Interferon reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-related chronic hepatitis/liver cirrhosis. *Oncology*, 78(Suppl. 1), 17-23.
- Matera, M. G., Calzetta, L., & Cazzola, M. (2016). Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10(1), 89-97.
- Mathe G. et Kenis Y. (1975) - La chimiothérapie des cancers (Leucémies, Hématosarcomes et Tumeurs solides). Expansion Scientifique Française, Troisième édition
- Matsuda, R., Sakagami, H., Amano, S., Iijima, Y., Sano, M., Uesawa, Y., ... & Takeshima, H. (2022). Inhibition of Neurotoxicity/Anticancer Activity of Bortezomib by Caffeic Acid and Chlorogenic Acid. *Anticancer Research*, 42(2), 781-790.
- McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(7), 519-530.
- McLay, J. S., Stewart, D., George, J., Rore, C., & Heys, S. D. (2012). Complementary and alternative medicines use by Scottish women with breast cancer. What, why and the potential for drug interactions?. *European journal of clinical pharmacology*, 68(5), 811- 819.
- Meddour, R., Sahar, O., & Fried, G. (2020). A preliminary checklist of the alien flora of Algeria (North Africa): taxonomy, traits and invasiveness potential. *Botany Letters*, 167(4), 453-470.

- Meddour, R., & Meddour-Sahar, O. (2015). Medicinal plants and their traditional uses in Kabylia (Tizi Ouzou, Algeria). *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 1(2), 137-151.
- Medema, J. P., & Vermeulen, L. (2011). Microenvironmental regulation of stem cells in intestinal homeostasis and cancer. *Nature*, 474(7351), 318-326.
- Mehdioui, R., & Kahouadji, A. (2007). Etude ethnobotanique auprès de la population riveraine de la forêt d'Amsittène: cas de la Commune d'Imi n'Tlit (Province d'Essaouira). *Bulletin de l'Institut scientifique, Rabat, section Sciences de la vie*, 29, 11-20.
- Mena, P.; García-Viguera, C.; Navarro-Rico, J.; Moreno, D.; Bartual, J.; Saura, D.; Martí, N. Phytochemical characterisation for industrial use of pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Spain. *J. Sci. Food Agric.* 91(2011) 1893–1906.
- Mendy, M. E., Welzel, T., Lesi, O. A., Hainaut, P., Hall, A. J., Kuniholm, M. H., & Kirk, G. D. (2010). Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, West Africa. *Journal of viral hepatitis*, 17(2), 115-122.
- Meng, X. W., Lee, S. H., & Kaufmann, S. H. (2006). Apoptosis in the treatment of cancer: a promise kept ? *Current opinion in cell biology*, 18(6), 668-676.
- Mengs, U., Lang, W., & Poch, J. A. (1982). The carcinogenic action of aristolochic acid in rats. *Archives of Toxicology*, 51(2), 107-119.
- Merouani, N.; Belhattab, R.; Sahli, F. Evaluation of the biological activity of *Aristolochia longa* L. Extracts. *IJPSR* 2017, 8, 1978-1992, [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(5\).1978-92](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(5).1978-92). *Metabolism* 57: S3-S9.
- Miara, M. D., Hammou, M. A., & Aoul, S. H. (2013). Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans la région de Tiaret (Algérie). *Phytothérapie*, 11(4), 206-218.
- Miara, M. D., Teixidor-Toneu, I., Sahnoun, T., Bendif, H., & Hammou, M. A. (2019). Herbal remedies and traditional knowledge of the Tuareg community in the region of Illizi (Algerian Sahara). *Journal of Arid Environments*, 167, 65-73.

- Miara, M. D., Bendif, H., Hammou, M. A., & Teixidor-Toneu, I. (2018). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. *Journal of ethnopharmacology*, 219, 248-256.
- Middleton, E., C. Kandaswami, and T.C. Theoharides, 2000 The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 2000. 52(4): p. 673-751.
- Mighri, H., Akrou, A., Bennour, N., Eljeni, H., Zammouri, T., & Neffati, M. (2019). LC/MS method development for the determination of the phenolic compounds of Tunisian Ephedra alata hydro-methanolic extract and its fractions and evaluation of their antioxidant activities. *South African Journal of Botany*, 124, 102-110.
- Mirza, S., Sharma, G., Parshad, R., Gupta, S. D., Pandya, P., & Ralhan, R. (2013). Expression of DNA methyltransferases in breast cancer patients and to analyze the effect of natural compounds on DNA methyltransferases and associated proteins. *Journal of breast cancer*, 16(1), 23-31.
- Mohammadi, M., Alaei, M., Bajalan, I. (2016). Phytochemical screening, total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of *Anabasis setifera* and *Salsola tomentosa* extracted with different extraction methods and solvents. *Orient Pharm Exp Med*, 16:31–35.
- Moheb, A., Grondin, M., Ibrahim, R. K., Roy, R., & Sarhan, F. (2013). Winter wheat hull (husk) is a valuable source for tricin, a potential selective cytotoxic agent. *Food chemistry*, 138(2-3), 931-937.
- Monica, L., Roberto, G., Fabiano, T., Jean-Daniel, C., Maurizio, R., Marco, A., 2009. Study of the DPPH scavenging activity: development of a free software for the correct interpretation of data. *Food Chem.* **114**, 889- 897.
- Montero, H.P. and Stren, A. (1996) Redox modulation of tyrosine phosphorylation-dependent signal transduction pathways. *Free Rad. Bioi. Med.*, 3,323-333.
- Mouaki, A. A. Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). À propos de 2 cas.
- Moritz, M., Ewing, D., Garabed, R.B. (2013). On Not knowing zoonotic diseases: Pastoralists' ethnoveterinary knowledge in the far north region of Cameroon. *Hum Organ*, 72:1–11.

- Mouffok, S. (2011). *Etude des métabolites secondaires de Centaurea pubescens ssp. omphalotricha (Asteraceae)* (Doctoral dissertation, Batna, Université El-Hadj Lakhdar. Faculté des Sciences).
- Mucientes, F., Villalobos, P., Klaassen, V., Mucientes, P., Heredia, F., Villanueva, J., & Landeros, J. (2013). Metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 78(3), 229-235.
- Mueller-Harvey, I., Analysis of hydrolysable tannins. *Animal feed science and technology*, 2001. 91(1): p. 3-20.
- Mukherjee, A. K., Basu, S., Sarkar, N., & Ghosh, A. C. (2001). Advances in cancer therapy with plant based natural products. *Current medicinal chemistry*, 8(12), 1467-1486.
- Munteanu, I., & Mastalier, B. (2014). Genetics of colorectal cancer. *Journal of medicine and life*, 7(4), 507.
- Muthu, C., Ayyanar, M., Raja, N., & Ignacimuthu, S. (2006). Medicinal plants used by traditional healers in Kancheepuram District of Tamil Nadu, India. *Journal of Ethnobiology and ethnomedicine*, 2(1), 1-10.
- Nagykálnai, T., and L. Landherr. 2017. [The post-treatment cognitive impairment ("chemobrain") in breast cancer patients. Short review.] *Magy Onkol.* 61(4):349-351.
- Najem M, Harouak H, Ibjibijen J, Nassiri L (2020a) Oral disorders and ethnobotanical treatments: A field study in the central Middle Atlas (Morocco). *Heliyon* 6(8):e04707.
- Najem M, Ibjibijen J, Nassiri L (2020b) Vernacular names of toxic plants used as medicine in the central Middle Atlas - Morocco. *Ethnobot Res Appl* 20: 1–30.
- Nanou, K., & Roukas, T. (2010). Oxidative stress response and morphological changes of *Blakeslea trispora* induced by butylated hydroxytoluene during carotene production. *Applied biochemistry and biotechnology*, 160(8), 2415-2423.
- Narayana, K. R., Reddy, M. S., Chaluvadi, M. R., & Krishna, D. R. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology*, 33(1), 2-16.
- Nasri H, Shirzad H. Toxicity and safety of medicinal plants. *J Herb Med Plarmacol.* 2013;2:21-22.

- Nasri, H., Baradaran, A., Shirzad, H., & Rafieian-Kopaei, M. (2014). New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *International journal of preventive medicine*, 5(12), 1487.
- Nath D, Mukhopadhyay MK, Shaw M. Chemopreventive potential of major flavonoid compound of methanolic bark extract of *Saraca asoca* (Roxb.) in benzene induced toxicity of acute myeloid leukemia mice. *Phcog. Mag.* 2017;13(50):216.
- Nath, S., & Roy, S. (2020). Genomic Instability in Carcinogenesis: The Role of Oxidative Stress. *Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Mechanistic Aspects*, 1-19.
- Navarra M, Ferlazzo N, Cirimi S, Trapasso E, Bramanti P, Lombardo G, Mici-ullo PL, Calapai G, Gangemi S (2015) Effects of bergamot essential oil and its extractive fractions on SH-SY5Y human neuroblastoma cell growth. *J Pharm Pharmacol* 67:1042–1053
- Neilson, A. P., & Ferruzzi, M. G. (2011). Influence of formulation and processing on absorption and metabolism of flavan-3-ols from tea and cocoa. *Annual review of food science and technology*, 2, 125-151.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J.Nat. Prod.* 2007 Mar;70(3):461–77.
- Newman DJ, Gordon MC. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;25:79(3):629–61
- Ngom-Vougat, R.R., Foyet, H.S., Ziebe, R., Re Garabed, R.B. (2015). Antioxidant activity and phytochemical constituent of two plants used to manage foot and mouth disease in the Far North Region of Cameroon. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(1): 40–46.
- Nikaido, H. (1989). Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 33(11), 1831-1836.
- Njei, B., Rotman, Y., Ditah, I., & Lim, J. K. (2015). Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology*, 61(1), 191-199.
- Notas G, Castanas E. Polyphenols and cancer cell growth. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2007;159:79_113.
- Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN, « Flavonols and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166, no 8, octobre 2007, p. 924–31 (PMID 17690219, DOI 10.1093/aje/kwm172,

- O'Connell, T. X. (1989). Treatment of locally recurrent breast carcinoma. *Archives of surgery*, 124(10), 1127-1130.
- Ojeswi, B. K., Khoobchandani, M., Arora, J. K., Hazra, D. K., & Srivastava, M. M. (2009). In vitro antibreast cancer efficacy of two indigenous plants on human cancer cell line MCF-7. *National Academy Science Letters*, 32(3/4), 105-109.
- Oksman-Caldentey, K. M., & Inzé, D. (2004). Plant cell factories in the post-genomic era: new ways to produce designer secondary metabolites. *Trends in plant science*, 9(9), 433-440.
- Omar SH, Al-Wabel NA. Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saudi Pharm J*. 2010;18(1):51-8.
- Omar, S. (2008). Olive: Native of Mediterranean region and Health benefits. *Pharmacognosy Reviews*, 2(3), 135.
- Ong, K.C. and H.-E. Khoo, Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. *Life sciences*, 2000. 67(14): p. 1695-1705.
- Oommen, S., Anto, R. J., Srinivas, G., & Karunagaran, D. (2004). Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *European journal of pharmacology*, 485(1-3), 97-103.
- Ota, A.; Ulrih, N.P. An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. *Front. Pharmacol.* 2017,8, 1–14. [CrossRef] [PubMed]
- Ouadeh, N., Benhissen, S., Belkassam, A., Bendif, H., et Rebbas, K. (2021). Etude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales de la région de Dréat (M'Sila, Algérie) Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants in the Dréat region (M'Sila, Algeria). *Geo-Eco-Trop*, 45(4), 617-633.
- Ould El Hadj, M., Hadj-Mahammed, M., & Zabeirou, H. (2003). Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est).
- Oukkal. M., 2002. Les cancers digestifs en Algérie. *Le Quotidien*, 03 Avril 2007.
- Ozen, C., Yildiz, G., Dagcan, A. T., Cevik, D., Ors, A., Keles, U et Ozturk, M. (2013). Genetics and epigenetics of liver cancer. *New biotechnology*, 30(4), 381-384.

- Pacheco, A. G., Machado de Oliveira, P., Piló-Veloso, D., & Flávio de Carvalho Alcântara, A. (2009). ¹³C-NMR data of diterpenes isolated from *Aristolochia* species. *Molecules*, *14*(3), 1245-1262.
- Paduch, R., et al., Terpenes: substances useful in human healthcare. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 2007. *55*(5): p. 315-327.
- Pakkirisamy, M., Kalakandan, S. K., et Ravichandran, K. (2017). Phytochemical screening, GC-MS, FT-IR analysis of methanolic extract of *Curcuma caesia* Roxb (Black Turmeric). *Pharmacognosy Journal*, *9*(6).
- Paller, C. J., Ye, X., Wozniak, P. J., Gillespie, B. K., Sieber, P. R., Greengold, R. H., ... & Carducci, M. A. (2013). A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, *16*(1), 50-55.
- Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Panico AM, Cardile TV, Garufi F, Puglia C, Bonina F, Ronsisvalle G. Protective effect of *Capparis spinosa* on chondrocytes. *Life Sci*. 2005;*77*:2479–2488.
- Park, E. H., Min, S. Y., Kim, Z., Yoon, C. S., Jung, K. W., Nam, S. J., ... & Hur, M. H. (2017). Basic facts of breast cancer in Korea in 2014: the 10-year overall survival progress. *Journal of Breast Cancer*, *20*(1), 1-11.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;*55*:74-108.
- Pasechnikov, V., Chukov, S., Fedorov, E., Kikuste, I., & Leja, M. (2014). Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*, *20*(38), 13842.
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., ... & Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine*, *322*(8), 494-500.
- Patel, S. (2016). Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *84*, 1036-1041.
- Patwardhan, B. (2005). Ethnopharmacology and drug discovery. *Journal of ethnopharmacology*, *100*(1-2), 50-52.

- Patwardhan, B., & Gautam, M. (2005). Botanical immunodrugs: scope and opportunities. *Drug discovery today*, 10(7), 495-502.
- Peng, Y., & Croce, C. M. (2016). The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 1(1), 1-9.
- Perera, M., Papa, N., Christidis, D., Wetherell, D., Hofman, M. S., Murphy, D. G., ... & Lawrentschuk, N. (2016). Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga–prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology*, 70(6), 926-937.
- Perumal Samy, R., & Gopalakrishnakone, P. (2010). Therapeutic potential of plants as anti-microbials for drug discovery. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 7(3), 283-294.
- Peterson G, Barnes S. Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation. *Prostate* 1993; 22: 335–45
- Petri Jr, R. P., Delgado, R. E., & McConnell, K. (2015). Historical and cultural perspectives on integrative medicine. *Medical Acupuncture*, 27(5), 309-317.
- Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.
- Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., & Defraigne, J. O. (1999). Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 4(4), 6-11.
- Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D., de Martel, C. (2015). Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *International journal of cancer*, 136(2), 487-490.
- Polkowski, W., van Sandick, J. W., Offerhaus, G. J. A., ten Kate, F. J., Mulder, J., Obertop, H., & Van Lanschot, J. J. B. (1999). Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Annals of surgical oncology*, 6(3), 290-297.
- Ponce, N. M., Pujol, C. A., Damonte, E. B., Flores, M. L., & Stortz, C. A. (2003). Fucoidans from the brown seaweed *Adenocystis utricularis*: extraction methods, antiviral activity and structural studies. *Carbohydrate Research*, 338(2), 153-165.

- Pormann, P. E., & Savage-Smith, E. (2007). *Medieval Islamic Medicine*. Washington, DC.
- Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med*. 2013;13(2):126–31. doi:[10.7861/clinmedicine.13-2-126](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-2-126)View
- Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, Georg D, Schmid MP, Reinthaller A, Sturdza A, et al. Clinical outcome of protocol-based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D-conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):116–23.
- Pötter, R., Tanderup, K., Kirisits, C., de Leeuw, A., Kirchheiner, K., Nout, R., ... & Jürgenliemk-Schulz, I. (2018). The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clinical and translational radiation oncology*, 9, 48-60.
- Potters, L., Klein, E. A., Kattan, M. W., Reddy, C. A., Ciezki, J. P., Reuther, A. M., & Kupelian, P. A. (2004). *Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation*. *Radiotherapy and Oncology*, 71(1), 29-33.
- Prance GT, Beentje H, Dransfield J, Johns R: 2000 The tropical flora remains undercollected. *Ann Missouri Bot Gard* 2000, 87:67–71.
- Principe, P.P. Monetizing the pharmacological benefits of plants. In: principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Lett*. 1992;63:41–46
- Proceedi Hertog, M. G. (1996). Epidemiological evidence on potential health properties of flavonoids. *Proceedings of the Nutrition society*, 55(1B), 385-397.
- Q. Qian, W. Chen, Y. Cao, Q. Cao, Y. Cui, Y. Li, J. Wu, Targeting reactive oxygen species in cancer via Chinese herbal medicine, *Oxid. Med. Cell. Longev*. (2019), 9240426.
- Ouelbani, R., Bensari, S., Mouas, T. N., & Khelifi, D. (2016). Ethnobotanical investigations on plants used in folk medicine in the regions of Constantine and Mila (North-East of Algeria). *Journal of ethnopharmacology*, 194, 196-218.

- R, Liu Y, et al., 2013: Integrated Cancer Genome Atlas Research Network genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013, 497(7447):67-73
- Radušienė, J., Karpavičienė, B., & Stanius, Ž. (2012). Effect of external and internal factors on secondary metabolites accumulation in St. John's wort. *Botanica Lithuanica*, 18(2), 101-108.
- Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. *J Herb Med Pharmacol*. 2013;1(1):1-2.
- Rafieian-Kopaei, M., & Nasri, H. (2014). The ameliorative effect of Zingiber officinale in diabetic nephropathy. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 16(5).
- Rakhi, S., Daman, S., Dwarakanath, B.S, Madhu, C., 2011. Inhibition of Human Cervical Cancer Cell Growth by Ethanolic Extract of *Boerhaavia diffusa* Linn. (Punarnava) Root. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* **2011**, 1-13.
- Ramos, S. (2007). Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(7), 427-442.
- Ranilla, L. G., Kwon, Y. I., Apostolidis, E., & Shetty, K. (2010). Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresource technology*, 101(12), 4676-4689
- Raskin, I., Ribnicky, D. M., Komarnytsky, S., Ilic, N., Poulev, A., Borisjuk, N., ... & Fridlender, B. (2002). Plants and human health in the twenty-first century. *TRENDS in Biotechnology*, 20(12), 522-531.
- Raterta, R., de Guzman, G. Q., & Alejandro, G. J. D. (2014). Assessment, inventory and ethnobotanical survey of medicinal plants in Batan and Sabtang Island (Batanes Group of Islands, Philippines). *International Journal of Pure Applied Bioscience*, 2, 147-154.
- Rates, S. M. K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39(5), 603-613.
- Ray, R. B., Raychoudhuri, A., Steele, R., & Nerurkar, P. (2010). Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis. *Cancer Research*, 70(5), 1925-1931.
- Rebbas, K., Bounar, R., Gharzouli, R., Ramdani, M., Djellouli, Y., & Alatou, D. (2012). Plantes d'intérêt médicinales et écologiques dans la région d'Ouanougha (M'sila, Algérie). *Phytothérapie*, 10(2), 131-142.

- Redoyal L.M., Beltran M., Sancho R. et Olmedo D.A.(2005). Bioorganic and Medicinal *chemistry Letters*, 15, PP.4447-4450.
- Redrejo-Rodriguez, M., et al., Lipoxygenase inhibition by flavonoids: semiempirical study of the structure–activity relation. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 2004. 674(1): p. 121-124.
- Rehecho, S., Uriarte-Pueyo, I., Calvo, J., Vivas, L. A., & Calvo, M. I. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Nor-Yauyos, a part of the Landscape Reserve Nor-Yauyos-Cochas, Peru. *Journal of ethnopharmacology*, 133(1), 75-85.
- Rice-Evans, C. (2001). Flavonoid antioxidants. *Current medicinal chemistry*, 8(7), 797-807.
- Riedl, S. J., & Shi, Y. (2004). Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. *Nature reviews Molecular cell biology*, 5(11), 897-907.
- Risch, H. A. (2003). Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(13), 948-960.
- Riviere, M., Meininger, V., Zeisser, P., & Munsat, T. (1998). An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Archives of neurology*, 55(4), 526-528.
- Rosa, L. D. S., Jordão, N. A., Da Costa Pereira Soares, N., DeMesquita, J. F., Monteiro, M., & Teodoro, A. J. (2018). Pharmacokinetic, antiproliferative and apoptotic effects of phenolic acids in human colon adenocarcinoma cells using in vitro and in silico approaches. *Molecules*, 23(10), 2569.
- Rosenfeld, R., & Frieman, J. A. (2005). A simple model for quintessential inflation. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2005(09), 003.
- Rossi R. E. , M. Pericleous, D. Mandair, T. Whyand, and M.E. Caplin, “The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer,” *Anticancer Research*, vol.34,no.12, pp. 6861–6875, 2014
- Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J. Pediatr.* 1988;112:433–436.
- Rousseaux CG, Schachter H. Regulatory issues concerning the safety, efficacy and quality of herbal remedies. *Birth Defects Res.* 2003;68:505–510.

- Russo, A., Autelitano, M., & Bisanti, L. (2008). Metabolic syndrome and cancer risk. *European Journal of Cancer*, 44(2), 293-297.
- Russo, G. L., Tedesco, I., Spagnuolo, C., & Russo, M. (2017, October). Antioxidant polyphenols in cancer treatment: friend, foe or foil?. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 46, pp. 1-13). Academic Press.
- Saad, B., & Said, O. (2011). Greco-Arab and Islamic herbal medicine: traditional system, ethics, safety, efficacy, and regulatory issues. John Wiley & Sons.
- Saad, B., AbouAtta, B. S., Basha, W., Hmade, A., Kmail, A., Khasib, S., & Said, O. (2011). Hypericum triquetrifolium—derived factors downregulate the production levels of LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α in THP-1 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Saad, B., Azaizeh, H., & Said, O. (2008). Arab herbal medicine. *Botanical medicine in clinical practice*, 4, 31.
- Sadik, C.D., H. Sies, and T. Schewe, Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure–activity relations and mode of action. *Biochemical pharmacology*, 2003. 65(5): p. 773-781.
- Said, O., Fulder, S., Khalil, K., Azaizeh, H., Kassis, E., & Saad, B. (2008). Maintaining a physiological blood glucose level with ‘glucoselevel’, a combination of four anti-diabetes plants used in the traditional Arab herbal medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(4), 421-428.
- Said, O., Saad, B., Fulder, S., Amin, R., Kassis, E., & Khalil, K. (2009). Hypolipidemic activity of extracts from *Eriobotrya japonica* and *Olea europaea*, traditionally used in the Greco-Arab medicine in maintaining healthy fat levels in the blood. *The Open Complementary Medicine Journal*, 1(1).
- Said, O., Saad, B., Fulder, S., Khalil, K., & Kassis, E. (2011). Weight loss in animals and humans treated with “weighlevel”, a combination of four medicinal plants used in traditional Arabic and Islamic medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Saleh, K. A., Albinhassan, T. H., Elbehairi, S. E. I., Alshehry, M. A., Alfaihi, M. Y., Al-Ghazzawi, A. M., ... & Alasmari, A. D. (2019). Cell cycle arrest in different cancer cell

lines (Liver, Breast, and Colon) induces apoptosis under the influence of the chemical content of *Aeluropus lagopoides* Leaf extracts. *Molecules*, 24(3), 507.

- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, 5(13-14), 1749-1770.
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, 5(13-14), 1749-1770. *Int. Immunopharmacol*
- Salem, M. L., & Hossain, M. S. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *International journal of immunopharmacology*, 22(9), 729-740.
- Salhi, S., Fadli, M., Zidane, L., & Douira, A. (2010). Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). *Lazaroa*, 31, 133.
- Salomi, N. J., Nair, S. C., Jayawardhanan, K. K., Varghese, C. D., & Panikkar, K. R. (1992). Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer letters*, 63(1), 41-46.
- Sanchez-Moreno, C., Jose, A.L., Fulgencio, S.C., 1998. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. *J. Sci. Food. Agric.* 76, 270-276
- Sánchez-Vioque, R., Polissiou, M., Astraka, K., De Los Mozos-Pascual, M., Tarantilis, P., Herraiz-Peñalver, D., & Santana-Méridas, O. (2013). Polyphenol composition and antioxidant and metal chelating activities of the solid residues from the essential oil industry. *Industrial Crops and Products*, 49, 150-159.
- Sandberg, F., & Corrigan, D. (2003). *Natural remedies: their origins and uses*. CRC Press.
- Sant M, Allemani C, Berrino F, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004;100(4):715–22.
- Santa-Clara, P., & Yan, S. (2010). Crashes, volatility, and the equity premium: Lessons from S&P 500 options. *The Review of Economics and Statistics*, 92(2), 435-451.
- Santibanez JF, Navarro A, Martinez J. 1997 Genistein inhibits proliferation and in vitro invasive potential of human prostatic cancer cell lines. *Anticancer Res* 1997; 17: 1199–204.
- Sardesai, V. M. (2002). Herbal medicines: poisons or potions?. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 139(6), 343-348.

- Sariburun, E., Şahin, S., Demir, C., Türkben, C., & Uylaşer, V. (2010). Phenolic content and antioxidant activity of raspberry and blackberry cultivars. *Journal of food science*, 75(4), C328-C335.
- Sarris, J., O'Neil, A., Coulson, C. E., Schweitzer, I., & Berk, M. (2014). Lifestyle medicine for depression. *BMC psychiatry*, 14(1), 1-13.
- Sauvion, N., Calatayud, P. A., Thiéry, D., & Marion-Poll, F. (2013). Interactions insectes-plantes. Editions Quae.
- Scalbert A., Manach C., Morand C., Remesy C., Jimenez L. (2005). Dietary poly phenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 45: 287-306.
- Schmidt B, Ribnický D, Poulev A, Logendra S, Cefalu W, Raskin I 2008. A natural history of botanical therapeutics. *Metabolism* 57: S3-S9.
- Schottenfeld, D., & Fraumeni Jr, J. F. (Eds.). (2006). *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press.
- Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3999–5.
- Schulz, J. B., Lindenau, J., Seyfried, J., & Dichgans, J. (2000). Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *European journal of biochemistry*, 267(16), 4904-4911.
- Schwab, W. (2003). Metabolome diversity: too few genes, too many metabolites?. *Phytochemistry*, 62(6), 837-849.
- Schwaibold, F., Fowble, B. L., Solin, L. J., Schultz, D. J., & Goodman, R. L. (1991). The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 21(2), 299-310.
- Schwartz RA, Lambert WC. The Merkel cell carcinoma: a 50-year retrospect. *J Surg Oncol* 2005;89:5.
- Schwarzenbach, H., Hoon, D. S., & Pantel, K. (2011). Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature Reviews Cancer*, 11(6), 426-437.
- Segala, G., De Medina, P., Iuliano, L., Zerbinati, C., Paillasse, M. R., Noguier, E., ... & Poirot, M. (2013). 5, 6-Epoxy-cholesterols contribute to the anticancer pharmacology of tamoxifen in breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 86(1), 175-189..

- Semwal, P., Painuli, S., Badoni, H., & Bacheti, R. K. (2018). Screening of phytoconstituents and antibacterial activity of leaves and bark of *Quercus leucotrichophora* A. Camus from Uttarakhand Himalaya. *Clinical Phytoscience*, 4(1), 1-6.
- Sendra, J.M., Enrique, S., Navarro, J.L., 2006. Reduction kinetics of the free stable radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) for determination of the antiradical activity of citrus juices. *Eur. Food Res. Technol.* **223**, 615–624.
- Sethi, N., Dai, X., Winter, C. G., & Kang, Y. (2011). Tumor-derived JAGGED1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells. *Cancer cell*, 19(2), 192-205.
- Sevenet T. (1991) - Les orientations de la recherche en phytothérapie, pharmacologie. Editions techniques- Encycl. Méd. Nat.(Paris, France), Phytothérapie, Aromathérapie, 8-8-5-9, 16p
- Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. The history and ups and downs of herbal medicine usage. *J HerbMed Pharmacol.* 2014;3:1-3.
- Sgambato, A. et Cittadini, A. (2010) Inflammation and cancer: a multifaceted link. *European review for medical and pharmacological sciences*, 14, 263-8.
- Shabbir, M., Syed, D. N., Lall, R. K., Khan, M. R., & Mukhtar, H. (2015). Potent anti-proliferative, pro-apoptotic activity of the *Maytenus royleanus* extract against prostate cancer cells: evidence in in-vitro and in-vivo models. *PloS one*, 10(3), e0119859.
- Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ (2004). Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 101(12), 2788-2801.
- Shang, J. H., Cai, X. H., Feng, T., Zhao, Y. L., Wang, J. K., Zhang, L. Y., ... & Luo, X. D. (2010). Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-inflammatory and analgesic effects. *Journal of ethnopharmacology*, 129(2), 174-181.
- Shankar, E., Kanwal, R., Candamo, M., & Gupta, S. (2016, October). Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: promise and challenges. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 40, pp. 82-99). Academic Press.

- Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(18):1280–1283. Sep 16.
- Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J. A., & Ribas, A. (2017). Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, 168(4), 707-723.
- Shashita .J., Daud, N. H., Halis, R., & Mohamed, R. (2014). Effects of plant growth regulators, carbon sources and pH values on callus induction in *Aquilaria malaccensis* leaf explants and characteristics of the resultant calli. *Journal of Forestry Research*, 25(3), 535-540.
- Shay, G., Lynch, C. C., & Fingleton, B. (2015). Moving targets: Emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis. *Matrix biology*, 44, 200-206.
- Sherr, C. J. (2000). The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer research*, 60(14), 3689-3695.
- Shibata, A., Parsonnet, J., Longacre, T. A., Garcia, M. I., Puligandla, B., Davis, R. E., ... & Habel, L. A. (2002). CagA status of *Helicobacter pylori* infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, 23(3), 419-424.
- Shil, S., Choudhury, M. D., & Das, S. (2014). Indigenous knowledge of medicinal plants used by the Reang tribe of Tripura state of India. *Journal of ethnopharmacology*, 152(1), 135-141.
- Shirzad H, Shahrani M, Rafieian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(7-8):968–70. doi: 10.1016/j.intimp.2009.04.002.
- Shoaib, M. H., Tazeen, J., Merchant, H. A., & Yousuf, R. I. (2006). Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 19(2), 119-124.
- Shoemaker, R. H., Scudiero, D. A., Melillo, G., Currens, M. J., Monks, A. P., Rabow, A. A., et Sausville, E. A. (2002). Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery. *Current topics in medicinal chemistry*, 2(3), 229-246.
- Si, W., Li, Y., Shao, H., Hu, R., Wang, W., Zhang, K., & Yang, Q. (2016). MiR-34a inhibits breast cancer proliferation and progression by targeting Wnt1 in Wnt/ β -catenin signaling pathway. *The American journal of the medical sciences*, 352(2), 191-199.

- Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38.
- Silberberg, M., Morand, C., Mathevon, T., Besson, C., Manach, C., Scalbert, A., & Remesy, C. (2006). The bioavailability of polyphenols is highly governed by the capacity of the intestine and of the liver to secrete conjugated metabolites. *European journal of nutrition*, 45(2), 88-96.
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2140–51.
- Singh M, Maitra A. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatology* 2007; 7: 9–19.
- Singh P, Shukla R, Kumar A, Prakash B, Singh S, Dubey NK. Effect of *Citrus reticulata* and *Cymbopogon citratus* essential oils on *Aspergillus flavus* growth and aflatoxin production on *Asparagus racemosus*. *Mycopathologia*. 2010;170(3):195–202.
- Singh, R., Kaur, N., Kishore, L., & Gupta, G. K. (2013). Management of diabetic complications: a chemical constituents based approach. *Journal of ethnopharmacology*, 150(1), 51-70.
- Singh, R.P., Agarwal, R. (2006). Natural flavonoids targeting deregulated cell cycle progression in cancer cells. *Curr. Drug Targets* 7:345-354.
- Sioud, F., Ben Toumia, I., Lahmer, A., Khlifi, R., Dhaouefi, Z., Maatouk, M., ... & Chekir-Ghedira, L. (2020). Methanolic extract of *Ephedra alata* ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity through reducing oxidative stress and genotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(11), 12792-12801.
- Sliva, D. (2008). Suppression of cancer invasiveness by dietary compounds. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(7), 677-688.
- Smail N: Complementary and Alternative Medicine in Canada: Trends in Use and Public Attitudes, 1997-2006. The Fraser Institute: Public Policy Sources; 2007.
- Smith-Hall, C., Larsen, H. O., & Pouliot, M. (2012). People, plants and health: a conceptual framework for assessing changes in medicinal plant consumption. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 8(1), 1-11.

- Somasundaram A, Karthikeyan R, Velmurugan V, Dhandapani B, Raja M (2010) Evaluation of hepatoprotective activity of *Kyllinga nemoralis* (Hutch and Dalz) rhizomes. *J Ethnopharmacol* 127:555–557
- Somova, L. I., Shode, F. O., Ramnanan, P., & Nadar, A. (2003). Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 84(2-3), 299-305.
- Sosa, S., Balick, M. J., Arvigo, R., Esposito, R. G., Pizza, C., Altinier, G., & Tubaro, A. (2002). Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(2), 211-215.
- Srinivas, G., Babykutty, S., Sathiadevan, P. P., & Srinivas, P. (2007). Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative ingredient to an antitumor agent. *Medicinal research reviews*, 27(5), 591-608.
- Stahelin, H.F., von Wartburg, A.V. The chemical and biological route from podophyllotoxin glucoside to etoposide. *Cancer Res.* **1991**, 51, 5–15. Imbert, T.F.
- Stankovic, M. S. (2011). Total phenolic content, flavonoid concentration and antioxidant activity of *Marrubium peregrinum* L. extracts. *Kragujevac J Sci*, 33(2011), 63-72.
- Steinhoff, B. "Laws and regulation on medicinal and aromatic plants in Europe." III WOCMAP Congress on Medicinal and Aromatic Plants-Volume 4: Targeted Screening of Medicinal and Aromatic Plants, Economics 678. 2003.
- Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B., & Kaatsch, P. (2005). International classification of childhood cancer. *Cancer*, 103(7), 1457-1467.
- Stevens, A., Lowe, J., & Young, B. (2004). *Anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.
- Stewart, G. D., Van Neste, L., Delvenne, P., Delrée, P., Delga, A., McNeill, S. A., ... & Harrison, D. J. (2013). Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *The Journal of urology*, 189(3), 1110-1116.
- Sultana, S., Asif, H. M., Akhtar, N., & Ahmad, K. (2015). Medicinal plants with potential antipyretic activity: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5, S202-S208.
- Sumner, L. W., Mendes, P., & Dixon, R. A. (2003). Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. *Phytochemistry*, 62(6), 817-836.

- Sung J: Early gastric cancer: diagnosis, treatment and prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006, 18:817-819.
- Suzukawa, K., Miura, K., Mitsushita, J., Resau, J., Hirose, K., Crystal, R., & Kamata, T. (2000). Nerve growth factor-induced neuronal differentiation requires generation of Rac1-regulated reactive oxygen species. *Journal of Biological Chemistry*, 275(18), 13175-13178.
- Szatrowski, T. P., & Nathan, C. F. (1991). Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer research*, 51(3), 794-798.
- Tachema, A Et Bendimerad, S. (2018). Enquête sur l'usage des plantes médicinales par les patientes atteintes de cancer du sein au niveau du service d'oncologie, chu-tlemcen. Memoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.
- Taghizadeh, S. F., Rezaee, R., Davarynejad, G., Karimi, G., Nemati, S. H., & Asili, J. (2018). Phenolic profile and antioxidant activity of *Pistacia vera* var. *Sarakhs* hull and kernel extracts: the influence of different solvents. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 12(3), 2138-2144.
- Taha TF, Elakkad HA, Gendy ASH, Abdelkader MAI, Hussein SSE. In vitro bio medical studies on *Psidium guajava* leaves. *Plant Arch*. 2019; 19: 199–207.
- Tahara, E. (2004). Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC scientific publications*, (157), 327-349.
- Takeda, K., & Okumura, K. (2004). CAM and NK cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1(1), 17-27.
- Tammela, P. (2004). Screening Methods for the Evaluation of Biological Activity in Drug Discovery.
- Tan, G., Gyllenhaal, C., Soejarto, D.D. (2006). Biodiversity as a source of anticancer drugs. *Curr. Drug Targets* 7:265-277.
- Tanih, N.F. R.N. Ndip The acetone extract of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) possesses antiproliferative and apoptotic potential against human breast cancer cell lines (MCF-7) *Scientific World J*. (2013 Technol. 2002;104:698–705.
- Tanton, C., Soldan, K., Beddows, S., Mercer, C. H., Waller, J., Field, N., & Sonnenberg, P. (2015). High-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer

prevention in Britain: Evidence of differential uptake of interventions from a probability survey. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 24(5), 842-853.

- Taras-Goslinska, K., Vetica, F., Barata-Vallejo, S., Triantakostanti, V., Marciniak, B., & Chatgililoglu, C. (2019). Converging fate of the oxidation and reduction of 8-thioguanosine. *Molecules*, 24(17), 3143.
- Tepe, B., Sokmen, M., Akpulat, H. A., & Sokmen, A. (2006). Screening of the antioxidant potentials of six *Salvia* species from Turkey. *Food Chemistry*, 95(2), 200-204.
- Terao, J. (2009). Dietary flavonoids as antioxidants. *Food factors for health promotion*, 61, 87-94.
- Tikhomiroff, C., & Jolicoeur, M. (2002). Screening of *Catharanthus roseus* secondary metabolites by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 955(1), 87-93.
- Timmermann, B. N., & Steelink, C. (1984). Introductory chapter. In *Phytochemical Adaptations to Stress* (pp. 1-6). Springer, Boston, MA.
- Tlili, N., & Sarikurkcu, C. (2020). Bioactive compounds profile, enzyme inhibitory and antioxidant activities of water extracts from five selected medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 151, 112448.
- Tomasetti, M., Amati, M., Neuzil, J., & Santarelli, L. (2017). Circulating epigenetic biomarkers in lung malignancies: From early diagnosis to therapy. *Lung Cancer*, 107, 65-72.
- Tombola, F., Campello, S., De Luca, L., Ruggiero, P., Del Giudice, G., Papini, E., & Zoratti, M. (2003). Plant polyphenols inhibit VacA, a toxin secreted by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *FEBS letters*, 543(1-3), 184-189.
- Touil, A., Rhouati, S., 1998. Flavonol glycosides from *Cleome arabica*. *Journal de la Société Algérienne de Chimie* 8, 117-120. *Société Algérienne de Chimie* 8, 117-120. traditional Arab herbal medicine. *eCAM* 2008;5:421-428.
- Träger-Maury, S., Tournigand, C., Maindrault-Goebel, F., Afchain, P., De Gramont, A., Garcia-Larnicol, M. L., ... & Louvet, C. (2007). Use of complementary medicine by cancer patients in a French oncology department. *Bulletin du cancer*, 94(11), 1017-1025.
- Tsiapara, A. V., Jaakkola, M., Chinou, I., Graikou, K., Tolonen, T., Virtanen, V., & Moutsatsou, P. (2009). Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7),

- prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer (Ishikawa) cells: Profile analysis of extracts. *Food Chemistry*, 116(3), 702-708.
- Tsubura A., Y.C. Lai, M. Kuwata, N. Uehara, K. Yoshizawa, Anticancer effects of traditional healers in Kancheepuram District of Tamil Nadu, India J Ethnobiol transduction pathways. *Free Rad. Bioi. Med.*, 3,323-333. *Trends Biotechnol.* **2002**, 20, 522–531.
 - Tsuchiya H. Stereospecificity in membrane effects of catechins. *Chemico-biological Interactions*. 134: 41-54 (2001).
 - Tubiana, M. (2003). The carcinogenic effect of low doses: the validity of the linear no-threshold relationship. *International Journal of Low Radiation*, 1(1), 1-33.
 - Tzouvelekis, L. S., Markogiannakis, A., Psychogiou, M., Tassios, P. T., & Daikos, G. L. (2012). Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical microbiology reviews*, 25(4), 682-707.
 - V. Helfinger, K. Schroder, Redox control in cancer development and progression, *Mol. Asp. Med.* 63 (2018) 88–98
 - Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, PapavassiliouAG (2012) Colorectal cancer stem cells. *Stem Cells* 30:363–371
 - Van Andel T, Myren B, van Onselen S. Ghana's herbal market. *J Ethnopharmacol.* 2012;140:368–78..
 - Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408–17.
 - Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224–37.
 - Van Wyk B-E, Wink M (2015) *Phytomedicines, herbal drugs and poisons*. Kew Publishers, Kew and University of Chicago Press, Chicago vegetables. *Bull. Cancer*, 89, 293–312.
 - Venkatesh, V., & Bala, H. (2008). Technology acceptance model 3 and a research agenda on interventions. *Decision sciences*, 39(2), 273-315.

- Vermerris, W., & Nicholson, R. (2007). Phenolic compound biochemistry. Springer Science & Business Media.
- Verslype, C., Van Cutsem, E., Dicato, M., Cascinu, S., Cunningham, D., Diaz-Rubio, E. & Zalcborg, J. (2007). The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Annals of oncology*, 18, vii1-vii10.
- Vosa, U., Vooder, T., Kolde, R., Vilo, J., Metspalu, A., & Annilo, T. (2013). Meta-analysis of microRNA expression in lung cancer. *International journal of cancer*, 132(12), 2884-2893
- Vougat, R. R. B. N., Foyet, H. S., Ziebe, R., & Garabed, R. B. (2015). Antioxidant activity and phytochemical constituent of two plants used to manage foot and mouth disease in the Far North Region of Cameroon. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 4(1), 40.
- Vu, L. P., Cheng, Y., & Kharas, M. G. (2019). The biology of m6A RNA methylation in normal and malignant hematopoiesis. *Cancer discovery*, 9(1), 25-33.
- Vuorela, P., Leinonen, M., Saikku, P., Tammela, P., Rauha, J-P. Wennberg, T., Vuorela, H. (2004). Natural products in the process of finding new drug candidates. *Curr. Med. Chem.* 11:1375-1389.
- Waddington, C. H. (1939). Preliminary notes on the development of the wings in normal and mutant strains of Drosophila. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 25(7), 299.
- Wahrburg, U., Kratz, M., & Cullen, P. (2002). Mediterranean diet, olive oil and health. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 104(9-10), 698-705.
- Wallace, T. A., Prueitt, R. L., Yi, M., Howe, T. M., Gillespie, J. W., Yfantis, H. G., & Ambs, S. (2008). Tumor immunobiological differences in prostate cancer between African-American and European-American men. *Cancer research*, 68(3), 927-936.
- Wang YC, Hsu HS, Chen TP, Chen JT. Molecular diagnostic markers for lung cancer in sputum and plasma. *Ann N Y Acad Sci* 2006, **1075** : 179-184
- Wang, S. Y., Bowman, L., & Ding, M. (2008). Methyl jasmonate enhances antioxidant activity and flavonoid content in blackberries (*Rubus* sp.) and promotes antiproliferation of human cancer cells. *Food Chemistry*, 107(3), 1261-1269.

- Wargovich M. J. , C. Woods, D. M. Hollis, and M. E. Zander, “Herbals, cancer prevention and health,” *Journal of Nutrition*, vol. 131, no. 11, pp. 3034S–3036S, 2001.
- Weis, S.M., Cheresch D.A. (2011) «Turnor Angiogenesis: Molecular Pathways and Therapeutic Targets» *Nature Medicine*, 17(11) : 1359-1370. *Wheater », De Boeck, Paris, France, 295 pp.*
- Wermuth, C. G. (2004). Selective optimization of side activities: another way for drug discovery. *Journal of medicinal chemistry*, 47(6), 1303-1314.
- World Health Organisation (WHO), 2013. Cancer
- Widschwendter M (2010) Emerging promise with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*.
- Wong, P. Y. Y. et Kitts, D. D. (2006). Studies on the dual antioxidant and antibacterial properties of parsley (*Petroselinum crispum*) and cilantro (*Coriandrum sativum*) extracts. *Food Chemistry*, 97: 505-515.
- Woodman, O.L. and E.C. Chan, Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2004. 31(11): p. 786-790.
- Woolf AD. Herbal remedies and children: Do they work? Are they harmful? *Pediatrics* 2003; 112:240–246.
- World Health Organization (2012 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74-108.
- World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC): Globocan 2008 Report IARC: Lyon; 2008, 2008
- World Health Organization: Global Atlas of Palliative Care at the End of Life, 2014. www.who.int/nmh/GlobalAtlasofPalliativeCare
- World Health Organization: Cancer fact sheet no. 297. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Worthen DR, Ghosheh OA, Crooks PA. The in vitro antitumor activity of some crude World *J Gastroenterol* 20(22):6786–6808
- Xie, M., Yang, Y., Wang, B., & Wang, C. (2013). Interdisciplinary investigation on ancient Ephedra twigs from Gumugou Cemetery (3800b. p.) in Xinjiang region, northwest China. *Microscopy Research and Technique*, 76(7), 663-672.

- Xiong, H., Zhang, Z. G., Tian, X. Q., Sun, D. F., Liang, Q. C., Zhang, Y. J., ... & Fang, J. Y. (2008). Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells. *Neoplasia*, 10(3), 287-297.
- Xu H, Yu S, Liu Q, Yuan X, Mani S, Pestell RG, Wu K. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):97.
- Yadav, R., Jain, D., Mathur, S. R., Sharma, A., & Iyer, V. K. (2013). Gallbladder carcinoma: an attempt of WHO histological classification on fine needle aspiration material. *Cytojournal*, 10.
- Yahiro, K., Shirasaka, D., Tagashira, M., Wada, A., Morinaga, N., Kuroda, F., ... & Noda, M. (2005). Inhibitory effects of polyphenols on gastric injury by *Helicobacter pylori* VacA toxin. *Helicobacter*, 10(3), 231-239.
- Yan, C., Brunson, D. C., Tang, Q., Do, D., Iftimia, N. A., Moore, J. C., ... & Langenau, D. M. (2019). Visualizing engrafted human cancer and therapy responses in immunodeficient zebrafish. *Cell*, 177(7), 1903-1914.
- Yang, C.S., Wang, H., 2016. Cancer preventive activities of tea catechins. *Molecules* 21,1679.
- Yang, C.S., Wang, X., Lu, G., Picinich, S.C., 2009. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat. Rev. Canc.* 9, 429–439.
- Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmak HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001; 21:381_406.
- Yang, C. S., Chung, J. Y., Yang, G. Y., Chhabra, S. K., & Lee, M. J. (2000). Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *The Journal of nutrition*, 130(2), 472S-478S.
- Yang, P., Li, H., Wang, H., Han, F., Jing, S., Yuan, C. & Xu, Z. (2017). Dispersive liquid-liquid microextraction method for HPLC determination of phenolic compounds in wine. *Food Analytical Methods*, 10(7), 2383-2397.
- Yatani, R., Chigusa, I., Akazaki, K., Stemmermann, G. N., Welsh, R. A., & Correa, P. (1982). Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *International journal of cancer*, 29(6), 611-616.
- Yatani, R., Shiraishi, T., Akazaki, K., Hayashi, T., Heilbrun, L. K., Stemmermann, G. N. (1986). Incidental prostatic carcinoma: Morphometry correlated with histological grade. *Virchows Archiv A*, 409(4), 395-405.

- Yuan, E., Liu, B., Ning, Z., & Chen, C. (2009). Preparative separation of flavonoids in *Adinandra nitida* leaves by high-speed counter-current chromatography and their effects on human epidermal carcinoma cancer cells. *Food chemistry*, 115(3), 1158-1163.
- Yuasa Y. Control of gut differentiation and intestinal type gastric carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:592-600. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer.
- Zaabat, N., Akkal, S., Darboure, N., Laouer, H., Franca, M. G., & Duddeck, H. (2010). Secondary metabolites of an Algerian *Phlomis bovei* and their antioxidant activities. *Chemistry of natural compounds*, 46(3), 454-455.
- Zhao, Z., & Moghadasian, M. H. (2008). Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*, 109(4), 691-702.
- Zhi-lin, Y., Chuan-chao, D., & Lian-qing, C. (2007). Regulation and accumulation of secondary metabolites in plant-fungus symbiotic system. *African Journal of Biotechnology*, 6(11).

ANNEXES

FICHE ETHNOBOTANIQUE

Plante à usage anti cancer

Université de M'sila

Faculté des sciences-

Département des sciences la nature et de la vie

Elaboré par : Dr. BENDIF H.

Priés de répondre de façon précise et honnête, mettre une croix dans la case que vous estimez convenable ou choisir la bonne réponse. Parmi les proportions et merci de votre collaboration.

Plantes médicinales et phytothérapie

Numéro de relevé	Date	Commune	Auteur	Lieu-dit

Informateur

Age	Sexe	Situation familiale		Niveau académique	Localité				Origine de l'information	Lorsque vous sentez malade vous adressez	
		Célibataire	Marié(e)		douar	village	ville	nomade		Médecine traditionnelle	Médecine moderne

Nom vernaculaire	Nom Scientifique	Partie de plante utilisée	Mode d'utilisation	Type de cancer	Avec ou sans traitement médicale
		Feuilles	Infusion,		
		Racines	Décoction		
		Tiges	Poudre		
		Partie aeriennne	Macérât		
		Rhizome	Inhalation		
		Plante entière	Gel		
		Fleurs	Cataplasme		

Tableau 3. Caractéristiques socio-démographiques des informateurs par sexe, âge et niveau d'éducation.

Distribution of informants	Categories	Number of informants in (%)
Gender	Men	21.80
	Women	78.20
Age range	< 30 years old	0.47
	31-40 y	5.21
	41-50 y	46.92
	51-60 y	27.49
	61-70 y	9.48
	71-80 y	7.11
	> 81 y	1.42
Education level	Illiterate	63.50
	Primary Secondary	3.78
	University	28.90

Tableau 4. Plantes utilisées par les patients cancéreux pour le traitement du cancer dans le Nord-Ouest de l'Algérie.

Families	Species/ voucher number	Vernacular names	Use report (UR)	Part(s) used	Preparation	Cancer	Anti-cancer uses reported in North Africa
Amaranthaceae	<i>Atriplex halimus</i> L. AMAR-14-6- 2-23	Gtaf	41	Leaves	Powder + honey/infusion	Breast and cervical cancer	To treat cancer (Benaraba et al., 2015; Bouchikh et al., 2016)
Amaryllidaceae	<i>Allium cepa</i> L. AMARY-14-6- 3-35	Basal	16	Bulbs	Juice+honey	Stomach and breast cancer	To treat cancer (Bouasla and Bouasla, 2017; Kabbaj et al., 2012).
	<i>Allium sativum</i> L. AMARY-14-6- 3-36	Thoume lahmar	10	Bulbs	Uncooked bulbs+honey	Breast, bladder, gastric colorectal, uterus and lung cancer	For all types of cancer (Kabbaj et al., 2012) ; blood, lung and stomach cancers (Chebat et al., 2014)

Anacardiaceae	<i>Pistacia lentiscus</i> L. ANACAR-14-2-12	Dharw	14	Leaves, fruit	Decoction	Prostate, colon and lung cancer	For cancer (Bouasla and Bouasla, 2017)
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L. ANNON-14-3	Graviola	58	Fruits	Raw	Breast, lung and colorectal cancer	NA
Apiaceae	<i>Coriandrum sativum</i> L. APIAC-14-4-43	Kosbor	11	Aerial part, seeds	Decoction	Breast and colon cancer	For kidney and digestive cancers (Kabbaj et al., 2012)
	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Fuss APIAC-14-4-44	Maàdnousse	11	Aerial part	Infusion	Ovarian and breast cancer	For kidney cancer (Kabbaj et al., 2012)
	<i>Thapsia garganica</i> L. APIAC-14-4-45	Deryasse	18	Roots	Powder	Prostate	NA
	<i>Deverra denudata</i>	Besbass berry	14	Stem	Powder+honey	prostate	NA

	(Viv.) Pfisterer & Podlech APIAC-14-4- 46						
	<i>Anethum graveolens</i> L. APIAC-14-4- 47	chabath	7	Leaves	Infusion	Breast, colon and liver cancer	Cancer (Boudjelal et <i>al.</i> , 2013)
	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. APIAC-14-4- 47	Besbess	20	Seeds	Infusion	Prostate, colon, liver and breast cancer	Digestive and stomach cancers (Kabbaj et <i>al.</i> , 2012;Chebat et <i>al.</i> , 2014)
Aquilariaceae	<i>Aquilaria malacensis</i> L.AQUIL- 14-2	Ghriss	137	Bark, stem	Powder+honey	Cervical and breast cancer	NA
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia longa</i> L. ARISTO-14-2- 1	Berostom	137	Roots	Powder+honey	stomach, colon, cervix and breast, in small quantity because of its high toxicity	To treat breast cancer and for apoptogenic activities (Benraba et <i>al.</i> ,2012; 2014); Breast, Brain, Lung, Skin, Colon, Blood,

							Ovary and Stomach (Chebat et al., 2014); against cancer (Fakchich and Elachouri, 2014; Bellakhdar et al., 1991; El-Hilaly et al., 2003; Jamila and Mostafa, 2014); for all types of cancer (Kabbaj et al., 2012)
Asteraceae	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso. ASTER-14-5-6-21	Chih	17	Whole plant	Decoction	Colon, ovarian, hepatic, pancreatic and esophageal cancer	For digestive cancer (Kabbaj et al., 2012); stomach and kidney cancers (Chebat et al., 2014); against cancer (Bouchikh et al., 2016; Ouelbani et al., 2016; Eddouks et al., 2017)
	<i>Chamaemelum nobile</i> L.	Babonej	20	Arial parts	Powder+honey	Breast cancer	NA

	ASTER-14-5-6-22						
Berberidaceae	<i>Conopodium majus</i> L. BERB-14-3	Telghouda	11	Roots	Powder+honey	Ovarian cancer	NA
Brassicaceae	<i>Lepidium sativum</i> L. BRASS-14-5-8-3	Hab rchad	11	Seeds	Powder+honey	Breast and colon cancer	Lung and digestive cancers (Kabbaj et al., 2012); ovary cancer (Chebat et al., 2014)
Caryophyllaceae	<i>Silene vulgaris</i> (Moench) Garcke CARYO-14-2-11	tighight	8	Root	Powder+honey	Colon cancer	NA
Chenopodiaceae	<i>Haloxylon scoparium</i> Pomel. CHENOP-14-1-4	Remth	20	Leaves	Powder+honey	Clorectal and breast cancer	Liver cancer (Kabbaj et al., 2012)

Cucurbitaceae	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad. CUCUR-14-15	Handhal	17	Seeds	Powder+honey	Liver, breast and lung cancer, should be taken with caution with low dose	To treat cancer (Boudjelal et al., 2013)
Ephedraceae	<i>Ephedra alata</i> subsp. <i>alenda</i> (Stapf) Trab EPHEDR-14-6	Aalanda	124	Leaves	Infusion	Stomach, breast and cervical cancer	Against cancer (Miara et al., 2019c)
Fabaceae	<i>Retama raetam</i> (Forssk.) Webb FABAC-14-5-2-19	remth lahmar	56	Stem	Powder+honey	Cervical and breast cancer	NA
	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L. FABAC-14-5-2-20	Helba	41	Seeds	Decoction, powder+honey	Breast, liver, prostate, colon and stomach cancer	Digestive cancers (Kabbaj et al., 2012); brain, lung and stomach (Chebat et al., 2014)
Gentianaceae	<i>Centaurium erythraea</i> L. GENT-14-13	Marraret lahnech	21	Flowers	Infusion	colorectal and breast cancer	Against cancer (Ouelbani et al., 2016)

Illiciaceae	<i>Illicium verum</i> Hook. f. ILLIC-14-1	Nedjmet lardh	20	Seeds	Powder+honey	Colon cancer	NA
Lamiaceae	<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb. LAMIAC-14- 6-2-25	Chendgoura	35	Leaves	Powder+honey	Colon cancer	Breast cancer (Kabbaj et al., 2012); stomach cancer (Chebat et al., 2014); for cancer (Ouebani et al., 2016; Benarba et al., 2015)
	<i>Mentha pulegium</i> L. LAMIAC-14- 6-2-26	flyo	20	Arial parts	Powder+honey	Stomach, colon, ovarian, liver, breast and lung cancer,	Gingival cancer (Kabbaj et al., 2012); kidney (Chebat et al., 2014)
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. LAMIAC-14- 6-2-27	Iklyl djabel	20	Leaves	Infusion/powder+honey	Breast, lung, prostate, bladder, colon, cervix, ovary and pancreas	Digestive cancer (Kabbaj et al., 2012); stomach and lung cancers (Chebat et al., 2014); for cancer (Ouelbani et al., 2016)

<i>Origanum majorana</i> L. LAMIAC-14-6-2-28	Merkouch	12	Leaves	Infusion/decotion	Liver,breast, colon and rectal cancer	For cancer (Fakchich and Elachouri, 2014; Tahraoui et al., 2006; Bellakhdar et al., 1991; El-Hilaly et al., 2003; Jamila and Mostafa, 2014; Ouelbani et al., 2016)
<i>Thymus lanceolatus</i> Desf. LAMIAC-14-6-2-29	Zaatar	9	Leaves	Infusion	Colorectal, breast and lung cancer	NA
<i>Mentha spicata</i> L. LAMIAC-14-6-2-30	Naanaa	10	Leaves	Infusion	Stomach, breast, lung, colon and cervical cancer	NA
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. LAMIAC-14-6-2-31	Khzama	19	Arial parts	Powder+honey	Prostate, breast and ovarian cancer	NA

Lauraceae	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl LAUR-14-2-2	Karfa	15	Bark	Powder	Breast cancer	NA
Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> L. LINAC-14-25	Zeriat ketane	9	Seeds	Powder+honey	Breast, ovarian, prostate and colon cancer	Lymphoma cancer (Kabbaj et al., 2012); blood, liver and stomach (Chebat et al., 2014); against cancer (Ouelbani et al., 2016)
Lythraceae	<i>Punica granatum</i> L. LYTHR-14-5	Romane	21	Bark	Powder+honey	Stomach and lung cancer,	Skin cancer (Kabbaj et al., 2012); Liver, lung and breast (Chebat et al., 2014); to treat cancer (Miara et al., 2018)
Moraceae	<i>Ficus carica</i> L. MORAC-14-9	Tyne	15	Fruit	Decoction	Ovarian, breast, stomach and lung cancer	Digestive cancers (Kabbaj et al., 2012)
Moringaceae	<i>Moringa ovalifolia</i>	Thoum el berri	20	Leaves	Infusion	Breast, lung and colorectal cancer	NA

	Dinter & A. Berger MORING-14-1					(calm the pain of chemotherapy)	
Oleaceae	<i>Olea europaea</i> L. OLEAC-14-1-12	zytouna	13	Leaves	Infusion	Colorectal, breast, lung and colon cancer	Lung cancer (Kabbaj et al., 2012)
Plantagenaceae	<i>Plantago major</i> L. PLANTAG-14-3-6	lissen hamle	15	Leaves	Powder	Breast cancer	NA
Polyporaceaa	<i>Lentinula edodes</i> (Berk.) Pegler POLYPO-14-1	Aach ghoab	12	The whole plant	Decoction	Liver cancer	NA
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i> L. RANUNC-14-3-2-10	Sanouje	66	seeds	Powder+honey	Stomach, colon, skin and hepatic tumors	All types of cancers (Kabbaj et al., 2012); breast, liver, kidney, stomach, lung and brain cancers (Chebat et al., 2014); for cancer (Fakchich and

							Elachouri, 2014; eixidor-Toneu et al., 2016)
Rhamnaceae	<i>Ziziphus lotus</i> L. RHAMN-14- 13	Sedra	20	Leaves	Powder+honey	Breast cancer	NA
Rosaceae	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D. A. Webb ROSAC-14-1- 7	louz morr	22	Fruits	Powder+honey	Stomach and colon cancer	NA
	<i>Prunus persica</i> (L.) Batsch ROSAC-14-1- 8	khoukh	90	Leaves	Infusion/powder+honey	Breast cancer	For cancer (Benarba et al., 2015)
	<i>Fragaria vesca</i> L. ROSAC-14-1- 9	Fraise	6	Fruits	Raw	Colon, liver, prostate and breast cancer (associated with chemotherapy)	NA

	<i>Prunus armeniaca</i> L. ROSAC-14-1-10	machmache	20	Leaves and fruits	Powder+honey	Prostate, breast and colorectal cancer	For cancer (Jamila and Mostafa, 2014)
Theaceae	<i>Camellia sinensis</i> L. THEAC-14-1	Chay akhdhar	10	Leaves	Infusion	All types of cancer	NA
Thymelaeaceae	<i>Thymelaea hirsuta</i> (L.) Endl. THYME-14-18	Methnnan	20	Leaves	Powder+honey	Colon and breast cancer	NA
Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> L. VITAC-14-6	Raisin rouge	14	Fruit	Raw	Breast, colon, gastric cancer	In case of cancer (Benarba et al., 2015; Ouelbani et al., 2016)
Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. XANTHO-14-2	Morr w sborr	13	Leaves	Gel	Liver, lung and stomash	NA
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe ZI14-5	zanjabile	22	Rhizom , leaves, roots	Decoction	Colon, breast and ovarian cancer	All types of cancers (Kabbaj et al., 2012); breast cancer (Chebat et al., 2014)

	<i>Curcuma longa</i> L. ZINGIB-14-6	Kourkom	13	Rhizom	Powder+honey	Gastrointestinal, breast and lung cancer	NA
Zygophyllacées	<i>Peganum</i> <i>harmala</i> L. ZIGO-14-11	Harmal	28	Seeds	Powder+honey	Cervical, uterus cancer	All types of cancers (Kabbaj et al., 2012); breast, liver and bones cancers (Chebat et al., 2014)

Tableau 5: Études pharmacologiques anticancéreuses rapportées pour les 10 espèces les plus citées

Species	Anti-cancer pharmacological studies
<i>Aristolochia longa</i> L.	Antiproliferative effect (Bourhia et al., 2019); used in cancer treatment (Benraba et al., 2017; Benzakour et al., 2012; Cherif et al., 2009; Benzakour et al., 2011; Wu et al., 2005); cytotoxic activity against cancerous cell lines (Hinou et al., 1990; Lee et al., 2002; Volker et al., 2007; Aneb et al., 2016); anticancer (Yuetal., 2007; Heinrichetal., 2009; Voloudakis-Baltatziz et al., 1992; Mongelli et al., 2000; Akindele et al., 2015); apoptosis activity (Ibrahim et al., 2011; Chaouki et al., 2010)
<i>Aquilaria malaccensis</i> L.	Inhibiting cancer activity (Ibrahim et al., 2011; Abbas et al., 2019; Mosmann et al., 1983; Gunasekera et al., 1981; Rastogi et al., 1980; Huda et al., 2009; Shoeb et al., 2010; Wang et al., 2015; Hashim et al., 2014); anti-cancer activity on human cervical cancer cells (Fatmawati et al., 2015); against breast cancer (Knecht et al., 2010)
<i>Ephedra alata</i> subsp. <i>alenda</i> (Stapf) Trab	Induced apoptosis of breast cancer cells (Wu et al., 2019; Sioud et al., 2020); anticancer activity (Al-Awaida et al., 2018; Abu-Darwish et al., 2018); ,against cancer cells line (Mendelovich et al., 2017); antitumor effect (Nam et al., 2003); antiproliferative activities (Kallassy et al., 2017; Oshima et al., 2016; Corina et al., 2018); suppression of tumorangiogenesis (Shukla and Mehta, 2015)
<i>Prunus persica</i> (L.) Batsch	Anti-tumor promoting effect (Fukuda et al., 2003; Kwon et al., 2003); strong anti-tumor promoting effect (Okuyama et al., 1995; Culliton et al., 1973); inhibit tumors (Noratto et al., 2009, 2014); Heo et al., 2001); anti invasive cancer agents (Waheed et al., 2006; Duthie et al., 2007); Inhibited the growth of Liver cancer cell (Shen et al., 2017; Chang et al., 2008; Lee et al., 2008)

<i>Nigella sativa</i> L.	Inhibits the solid tumor formation and development and inhibits the incidence of liver metastasis (Ait Mbarek et al., 2007; Shafi et al., 2008); apoptosis effect (Lei et al., 2012; Xu et al., 2006); prevention of liver cancer (Guyton et al., 2002); anticancer properties (Randhawa and Alghamdi, 2002; Al-Jishi, 2000; Islam et al., 2004); cancer chemopreventive potential (Salim et al., 2010; anti-metastasis effect (Wu et al., 2011)
<i>Annona muricata</i> L.	Anticancer effect (Najmuddin et al., 2016); antitumor effect (Sagar et al., 2020); apoptosis induction on colon cancer cells (Moghadamtousi et al., 2014); inhibiting breast cancer cells (Aziz et al., 2014; Dai et al., 2011); to treat cancer (Bermejo et al., 2005); contribute to cancer cell motility (Yang et al., 2010); anticancer potential (Gavamukulya et al., 2014; George et al., 2012); anticancer properties (Yajid et al., 2018; Abdul Wahab et al., 2018; Khan et al., 1998; Hamizah et al., 2012); a target mechanism for anticancer agents (Joshi et al., 1999, Wamidh et al., 2007); antitumor (Ezirim et al., 2013; Rieser et al., 1993; Wu et al., 1995); chemopreventive effect (Minari et al., 2014); induction of apoptosis (Kastan et al., 2004); antiproliferative activity (Pieme et al., 2014; Liu et al., 2016; Agu et al., 2018)
<i>Retama raetam</i> (Forssk.) Webb	Anticarcinogenic, antiproliferative (Harlev et al., 2012; Nomura et al., 1988; Tringali, 2011); exerts cytotoxicity in COR-L23 large lung carcinoma cells (Confortiet et al., 2004); against cervical cancer, antitumor activities (Lin et al., 2011); against human cancer cell lines (López et al., 2000; Mergoub et al., 2011); anticancer activities (Macheix et al., 2005; Ramachandran, 2010)
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Anticancer potential (Prabhu et al., 2010; El Bairi et al., 2017; Hibasami et al., 2003); anticarcinogenic agent (Zeiger et al., 1997); cytotoxic effects on HepG2 and Huh-7 hepatoma cell lines (Babaei et al., 2015); treatment option in hepatocellular carcinoma and other cancers (Li et al., 2010); antiproliferative effects (Mohammed et al., 2017); induce apoptosis in a variety of tumor cells (Shishodia et al., 2006; Khouja et al., 2011); cytotoxic effect (Bentrad et al., 2015); apoptosis effect (Alshatwi et al., 2013; Prabhu and Krishnamoorthy, 2010; Devasena and Menon, 2007); antitumor activity (Alkofahi et al., 1996); anticancer

	agent (Shabbeer et al., 2009); against breast cancer (Amin et al., 2005); anticancer properties (Zailei et al., 2016; Alsemari et al., 2014;Goyal et al., 2017); antitumor (Dixit et al., 2010; Satheeshkumar et al., 2010; Xue et al., 2011); to treat colon cancer (Allaoui et al., 2019)
<i>Atriplex halimus</i> L.	Against carcinoma cell lines (Moustafa et al., 2014; Neima et al., 2018; Kabbash, 2016).
<i>Peganum harmala</i> L.	Anticancer activity (Daoud et al., 2014; Lamchouri et al.,1999, 2000, 2001, 2002, 2010; Alomar et al., 2013; Cao et al., 2007; Khlifi et al., 2013); treatment of cancers; inhibition the proliferation of K562-leukaemic tumor cell line (Ayoub, 1994; Shankaraiah, 2015); antitumoral activities (Zaker et al., 2007)

Tableau 6: Le rendement d'extraction des trois plantes

Extraits	Le poids de l'extrait (g)	Le rendement (%)
<i>Ephedra alata</i>	2,5	12,5
<i>Aristolochia longa</i>	2	10
<i>Aquilaria malacensis</i>	7,4	37

Tableau 7: Teneurs en composés phénoliques et flavonoïdes totaux

Extraits	Teneurs	
	CPT (mg EAG/g extrait)*	CFT (mg EQ/g extrait)*
<i>Ephedra alata</i>	415,41±4,50	42,02±2,57
<i>Aquilaria malacensis</i>	239,23±9,65	35,78±4,91
<i>Aristolochia longa</i>	45,21±4,13	5,99±2,16

* Les valeurs ont été exprimées en moyennes ± SD de trois mesures parallèles. EAG : Équivalent d'acide gallique.

EQ: équivalent de la quercétine

CPT : Teneurs en composés phénoliques totaux

CFT : Teneurs en flavonoïdes totaux

Tableau 8 : Activité anti-radicalaire des extraits déterminée par le test DPPH et ABTS

Extrait (4 mg/ml)	IC ₅₀ (µg/ml)	
	ABTS	DPPH
<i>Ephedra alata</i>	-	21.04±1.97
<i>Aquilaria malaccensis</i>	5.71±1.39	78.35±0.94
<i>Aristolochia longa</i>	50.42±4.05	692.82±11.31
<i>BHA (standard)</i>	5.98±0.1	5.73±0.41
<i>BHT (standard)</i>	1.68±0.3	1.94±0.41

Les valeurs présentées sont des moyennes ± SD de mesures en triple.

IC₅₀ : La concentration d'extraits à laquelle 50 % de l'activité antioxydante étaient.

Tableau 9: Les absorbances des différents extraits du complexe Fe⁺²- phénantroline

Extrait (4 mg/ml)	A _{0.5} (µg/ml)
	Phenanthroline
<i>Ephedra alata</i>	37.51±1.05
<i>Aquilaria malaccensis</i>	77.15±1.06
<i>Aristolochia longa</i>	640.0±17.37
<i>BHA (standard)</i>	0.93±0.07
<i>BHT (standard)</i>	2.24±0.17

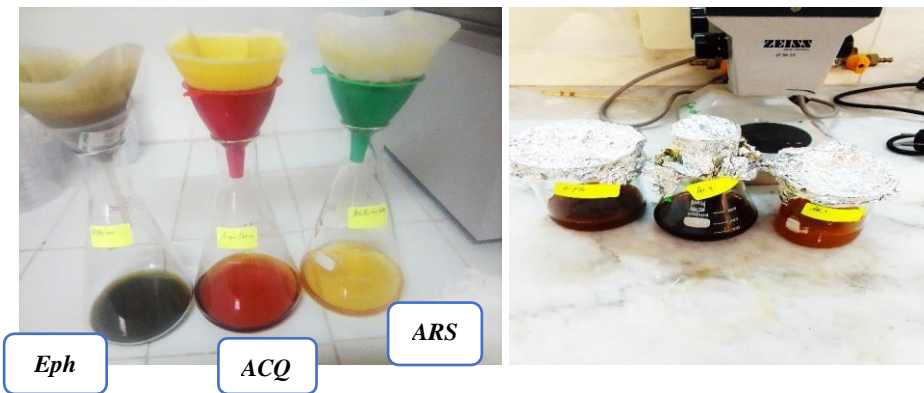
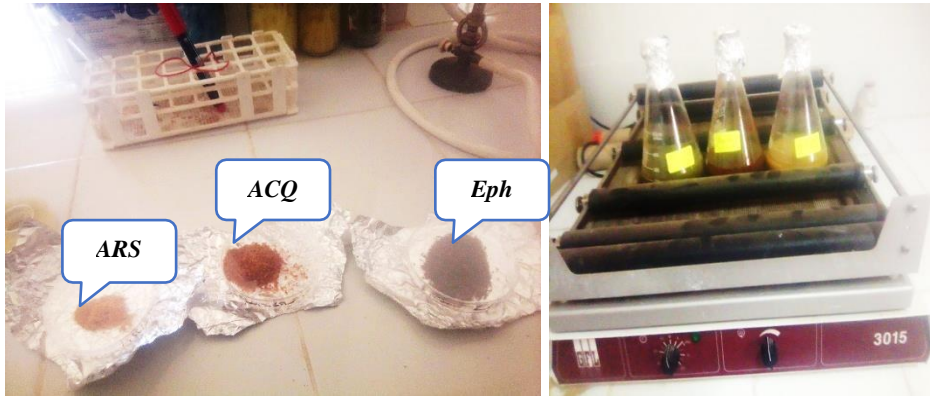
Tableau 10 : Les absorbances des différents extraits du cuivre

Extrait (4 mg/ml)	A _{0.5} (µg/ml)
	CUPRAC
<i>Ephedra alata</i>	19.32±0.24
<i>Aquilaria malaccensis</i>	31.94±0.51
<i>Aristolochia longa</i>	207.56±2.01
<i>BHA (standard)</i>	3.94±0.19
<i>BHT (standard)</i>	1.75±0.01

Les résultats sont exprimés sous forme de la moyenne ± SD des trois répétitions pour chaque essai

Les standards molécules de références.

Ephedra alata(Eph), *Aquilaria malaccensis* (ACQ), *Aristolochia longa* (ARS)



La poudre de chaque plante (20g)

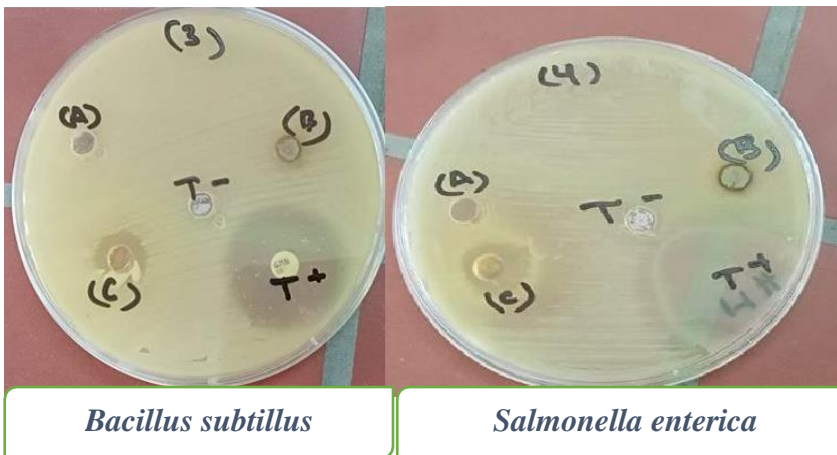
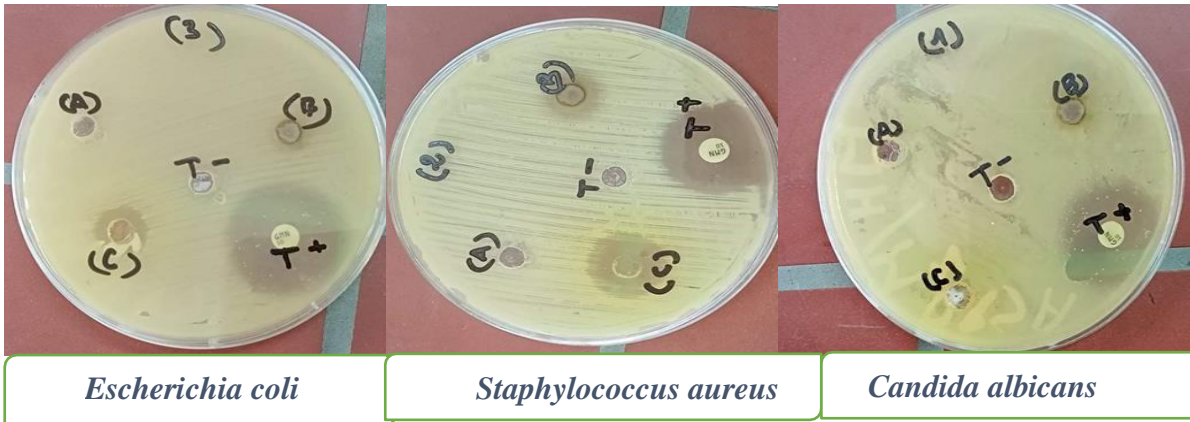
Le macérât des 3 plantes

Extraction éthanolique par macération

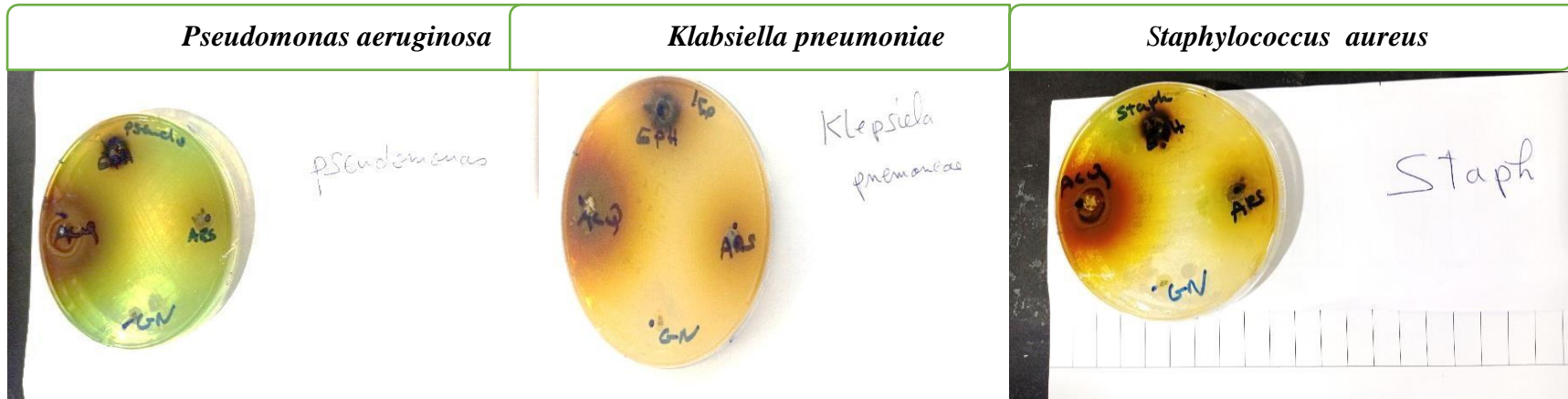


Le dosage des polyphenols et flavonoides totaux

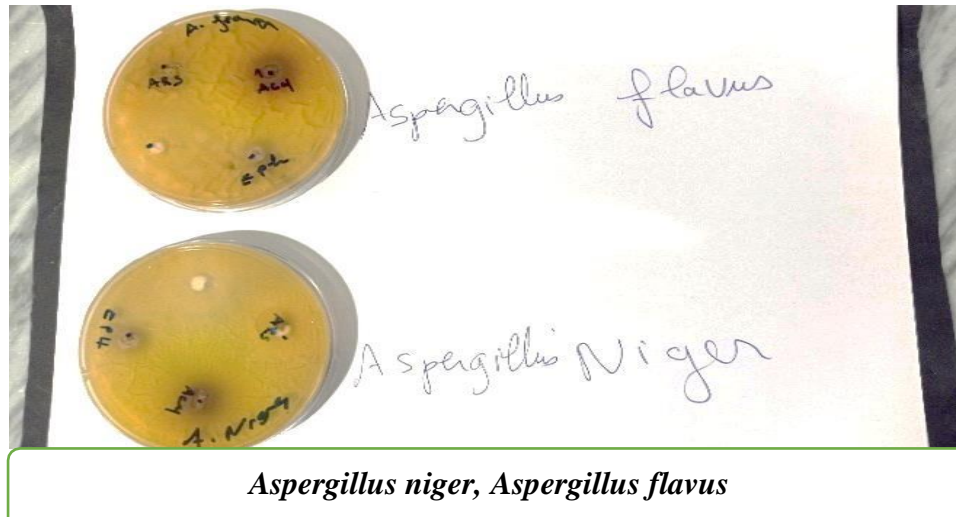
Résultats du screening phytochimique des extraits d'*Ephedra alata*, (*Eph*) *Aquilaria malaccensis* (*ACQ*), *Aristolochia longa* (*ARS*)



Photos des résultats de l'activité antibactérienne par méthode de disques .



ARS : *Aristolochia longa*, ACQ : *Aquilaria malaccensis*, Eph : *Ephedra alata*



Photos des résultats de l'activité antibactérienne et antifongique par méthode de puits.

Tableau 6: Diamètres (mm) des zones d'inhibition pour l'activité antifongique.

Souches fongiques	<i>A.malacensis</i>		<i>A.longa</i>		<i>E.alata</i>		SMX	
	24 H	48H	24 H	48H	24 H	48H	24H	48H
<i>Aspergillus Flavus</i>	/	/	/	/	/	/	30mm	50mm
<i>Aspergillus Niger</i>	/	/	15mm	30mm	/	/	10mm	20mm

/ : Pas d'activité.

Témoin : KETOCONAZOLE 40mm (SMX3)

Tableau 8 : Résultats de l'analyse HPLC-MS pour l'extrait *Aristolochia longa* 13mg+1 ml meoh

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	3,423	51,640	10,831	0,2	1,1	0,06	nicotinamide
2	3,770	60,703	4,541	0,2	0,4	0,25	acide ascorbique
3	4,337	192,786	5,482	0,6	0,5	0,58	/
4	6,413	724,542	23,055	2,2	2,3	0,52	/
5	7,660	250,344	9,235	0,8	0,9	0,50	acide galique
6	10,517	107,526	3,209	0,3	0,3	0,70	résorcinol
7	11,690	1044,374	34,539	3,2	3,4	0,40	
8	12,343	298,611	17,772	0,9	1,8	0,39	vaniline
9	14,757	1835,100	55,437	5,6	5,5	0,42	caféine
10	15,847	459,669	18,892	1,4	1,9	0,27	rutine
11	18,590	1930,331	40,984	5,9	4,0	0,86	acide butylate hydroxy risol
12	23,223	1627,099	35,085	5,0	3,5	0,89	kampherol
13	25,713	6526,574	186,461	20,0	18,4	0,30	/
14	27,173	165,833	10,547	0,5	1,0	0,24	/
15	28,657	405,148	32,494	1,2	3,2	0,21	/
16	29,963	16149,150	466,685	49,5	46,1	0,34	catéchine
17	30,583	794,786	57,765	2,4	5,7	0,21	/
	Total	32624,215	1013,016	100,0	100,0		

Tableau 9 : Résultats de l'analyse HPLC-MS pour l'extrait *Ephedra alata* 15mg+2 ml meoh

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	3,360	61,611	10,367	0,2	1,7	0,14	nicotinamide
2	3,663	117,247	7,680	0,4	1,3	0,23	acide ascorbique
3	5,863	607,527	9,233	2,3	1,5	0,87	/
4	7,467	114,919	4,607	0,4	0,8	0,29	acide galique
5	8,907	616,191	13,744	2,3	2,3	0,60	/
6	10,527	556,188	20,794	2,1	3,5	0,29	résorcinol
7	11,147	74,003	5,274	0,3	0,9	0,20	/
8	12,367	220,811	8,762	0,8	1,5	0,36	vaniline
9	14,257	143,383	4,539	0,5	0,8	0,37	cafeine
10	16,543	185,778	15,485	0,7	2,6	0,20	myricitine
11	18,233	2671,825	57,790	9,8	10,1	0,67	acide hydroxy butylate risol
12	24,977	345,681	11,772	1,3	2,0	0,26	/
13	27,633	625,355	11,745	2,4	1,9	0,80	/
14	29,903	19947,629	382,430	76,0	63,5	0,82	
	Total	26229,668	602,498	100,0	100,0		

Tableau 7 : Résultats de l'analyse HPLC-MS pour l'extrait *Aquilaria malaccensis* 20mg+2 ml meoh

	Reten. Time [min]	Start Time [min]	End Time [min]	Start Value [mV]	End Value [mV]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name	
1	3,357	3,150	3,423	1,391	5,716	54,788	11,764	0,0	0,4	0,06	nicotamide	
2	3,730	3,443	3,900	5,548	3,324	108,381	7,890	0,1	0,2	0,25	acide ascorbique	
3	7,563	6,827	7,757	8,241	19,830	556,469	20,757	0,4	0,6	0,29	acide galique	
4	8,170	7,790	8,283	18,973	16,561	390,717	20,161	0,3	0,6	0,35	/	
5	8,447	8,283	8,900	16,561	13,545	510,197	30,456	0,3	0,9	0,29	/	
6	9,907	9,013	10,050	13,873	31,518	3052,676	104,401	2,0	3,2	0,34	/	
7	10,410	10,050	10,730	31,518	43,093	3786,974	167,001	2,5	5,1	0,48	rosicinol	
8	11,130	10,987	11,310	41,706	36,175	93,656	8,793	0,1	0,3	0,18	/	
9	12,033	11,797	12,323	33,437	21,908	159,086	10,178	0,1	0,3	0,36	vaniline	
10	14,583	13,747	15,540	21,990	66,091	7743,917	223,870	5,1	6,8	0,46	cafeine	
11	17,410	15,680	17,927	67,317	100,884	3112,069	49,796	2,0	1,5	0,90	myricétine	
12	19,863	17,977	21,090	99,953	98,396	37327,738	846,212	24,3	25,7	0,62	epicatechine	
13	22,097	21,160	24,143	94,916	68,597	87365,538	1598,717	57,0	48,6	0,77	genestedine	
14	30,070	28,660	31,003	19,745	39,741	9079,925	191,617	5,9	5,8	0,75	catechine	
				Total						153342,129	3291,612	100,0

Bull Cancer 2022; 109: 296-306
 en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com



Medicinal plants used by patients to fight cancer in northwestern Algeria

Article original

Latifa Bouhaous¹, Mohamed Djamel Miara¹, Hamdi Bendif², Nabila Souilah³

Received 29 June 2021
 Accepted 16 September 2021
 Available online: 12 November 2021

1. Department and Faculty of Nature and Life Sciences. University Ibn Khaldoun, 14000 Tiaret, Algeria
2. Nature and Life Sciences Department, Mohamed Boudiaf University, 28000 M'sila, Algeria
3. Faculty of Sciences, University of Skikda, P.B. 26 Road of El Hadaiek, 21000 Skikda, Algeria

Correspondence:

Mohamed Djamel Miara, Department and faculty of NLS. University Ibn Khaldoun, 14000 Tiaret, Algeria.
miara14130@yahoo.fr, miara14130@gmail.com

Keywords

Algeria
 Ethnobotany
 Ethnopharmacology
 Cancer
 Medicinal plants
 Tiaret
 Tlemcen

Summary

Cancer is among the deadliest diseases in the world, especially in developed countries where modern treatments are not available to everyone. In North Africa, and especially in Algeria, few herbal treatments against cancer have been documented despite the richness of flora in these countries. This research aim to documents the medicinal plants used by patient to fight cancer in the northwest of Algeria. Data were collected through ethnobotanical surveys engaging 211 cancer patients in hospitals (departments of medical oncology) in two of the largest provinces in northwest Algeria (Tiaret and Tlemcen). The data were organized into usage reports (UR), while the Informant Consensus Factor (ICF) was calculated to evaluate agreement among informants. The patients investigated were mainly women, of middle age (41-50 years) and illiterate. In total, 53 medicinal plants used against several types of cancer have been identified. These plants are dominated by *Lamiaceae*, *Apiaceae* and *Rosaceae*. The leaves and powder of plants are most often used in traditional preparations often mixed with honey. The plants most often cited in the survey were *Aristolochia longa*, *Aquilaria malaccensis*, *Ephedra alata* subsp. *alenda*, while the most often treated cancer were breast, cervical, colorectal and stomach. 23 plants are not known as a treatment against cancers in North Africa, while 25 plants already known as treatment for cancer were cited here to treat specific new types of this disease.

Bull Cancer 2022; 109

Abbreviations

BL41	cellosaurus cell line BL-41
cdk2	Cyclin dependent kinase 2
cdk4	Cyclin-dependent kinase 4
cdk6	Cyclin-dependent kinase 6
COS31	Canine osteosarcoma 31
HCT116	human colorectal carcinoma cell line
HepG2	human liver cancer cell line
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IC50	The half maximal inhibitory concentration
ISE	International Society of Ethnobiology
p21-WAF1	cyclin-dependent kinase inhibitor 1 or CDK-interacting protein 1
THP-1	human monocytic cell line

Introduction

Throughout history, humans have relied on medicinal plants for prevention and treatment of almost all types of known diseases. Around 80% of the world's population uses herbal remedies as the main form of health care [1]. This is especially the case in developing countries, where herbal medicine has a long and uninterrupted history of use [2].

In Africa, traditional knowledge on the uses of plants against different diseases are preserved throughout the generations and transmitted from parent to child [3]. This knowledge, still poorly known in the majority of African countries, is likely to provide solutions to the most complex pathologies by the discovery of new plants and natural compounds. Ethnobotanical studies on medicinal plants continually provide a platform for the potential discovery of new compounds from not or little studied plants can be used for many human and animal pathologies [4,5].

Among these diseases, cancer is probably the most important disease, and it is often treated with medicinal plants, especially in poor countries where access to modern, conventional treatments is very difficult or non-existent. Every year, millions of people are diagnosed with cancer, leading to death in a majority of the cases [2].

In reality, this illness remains a major threat in terms of morbidity and mortality, as its incidence continues to increase [6]. The latest global data has shown that the cancer rate reached 18.1 million new cases and 9.6 million deaths in 2018 [7].

On the African continent, cancer already represents between 10 and 20% of the condition treated, and a nearly 100% rate of increase is expected by 2030 [8]. Cancer mortality is proportionately higher in Africa than elsewhere in the world, and it is becoming a scourge, which is occurring more and more in low and middle-income countries. It has been suggested that socio-economic factors are biologically incorporated and associated with different epigenetic markers which are associated with a higher risk of disease in these regions including cancer [9].

At present, cancer treatment is primarily based on chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, surgery and oral chemotherapy. However, these nonselective treatments often cause dangerous side effects [10,11]. According to Alonso-Castro

et al. [12], there is a need to discover alternative anticancer drugs that are more potent, more selective and less toxic than those currently in use. Indeed, approximately 60% of drugs currently used for cancer treatment have been isolated from natural products [13], in particular medicinal plants whose natural extracted molecules present a promising source of care for cancer patients [14,15]. These metabolites are continually synthesized by medicinal plants in order to adapt with different biotic and abiotic factors may be specific to certain regions with specific plants [15-17].

According to Alves-Silva et al. [18], North Africa recorded 3.8% of the new cancer cases and 4.1% for cancer-related worldwide deaths. In Morocco, the raw incidence of cancer was of 123.1 per 100,000 habitants in men and of 77.5 per 100,000 in women in 2012, while Tunisia has the lowest prevalence (96.6 for men and 52.9 for women).

Being a developing African country, Algeria recorded a total number of cancer deaths of 21,000 cases including 10,000 deaths in men and 11,000 deaths in women [19].

In 2017, the Algerian office of cancer recorded 41,948 new cases with an incidence of 103.3 new cases per 100,000 inhabitants. In the west of the country, the office revealed 7,196 new cases with 3334 cases for men and 3862 cases for women. In addition, the three most frequent types of cancer in Algeria are: breast cancer (9862 new cases), lung cancer (2412 cases) and colorectal (4934 cases).

Otherwise, the Algerian flora is considered one of the richest of North Africa with more than 4,449 taxa [20], in particular the western region of the country dominated by the western Tell Atlas mountains containing an important floristic originality [21]. Whereas several ethnobotanical investigations have been recently published in this country [3,4], only a few of them have mentioned some plants used against cancer. Moreover, none of these studies has mainly addressed the plants used against one of the most important public health problems in the country.

In addition, and despite the high mortality caused by cancer in the western region of the country, several people have strangely recovered from the disease. The most surprising thing is that a good number of these cases were in the latest stages of the disease. Most of these patients used phytotherapy often in addition to chemotherapy by some plants prescribed by traditional healer "herbalists." Other people have not been very convinced of the effectiveness of these plants, which often find themselves in saturation (stop) of chemotherapy (heart problems or others), turn also to traditional treatments with plants as a last option.

In this context, the need to define the plants that actually have a positive activity managing, stabilizing or even healing cancers remains a scientific emergency, because it is likely to significantly reduce the number of deaths once scientifically characterized. Indeed, faced with the aggressiveness of this disease,

The province of Tlemcen is located at the western end of the country at the border of Morocco in the west, connecting the littoral in the north to the mountain ranges of the Atlas to the high steppe plains in the south. With a surface area of 9017.69 km², this region is home to a population of around 949,135 inhabitants. The region contains an important floristic diversity and the climate is Mediterranean in type, characterized by two distinct seasons: mild and rainy winters and dry and hot summers with high rates of solar radiation and evaporation [24].

Ethnobotanical surveys

Ethnobotanical surveys were carried out during the year 2019. In the two provinces chosen for this study, we visited cancer hospitals and the department of oncology in search of patients who declared that they had knowledge on anti-cancer plants. According to Kabbaj et al. [23], these are the best places to collect information on anticancer ethnobotany.

These patients have used plants during chemotherapy. The information they hold stems from other chemotherapy patients, and also from herbalists, traditional healers or even old people with knowledge of phytotherapy.

After explaining the context and the objectives of the research to the participants, the oral agreement is obtained according to the code of ethics [25]. We used a structured interview with a two-part questionnaire. The first part concerned the profile of the interviewed informant (sex, age, family situation, level of study, residence location), while the second part concerned plants and their method of use in particular the traditional preparations and the mixtures used, but also the type of cancer treated by each plant.

Plant identification

Several methods were used to identify the plants cited by the informants. Indeed, some patients accompanied us to traditional plants sellers (*Achaaba*) to show us which plants they used. In this specific case, we bought quantities of the indicated plants and then identified them using the available flora [26]. Voucher specimens of these plants were deposited in the herbarium of the Botany Laboratory of the University of Tiaret-Algeria. A small number of informants only gave us the vernacular names of the plants in Arabic or Berber. In this case, we have used, in addition to the flora cited above, several bibliographic sources including: the directory of indigenous names of spontaneous plants cultivated and used in North Africa [27]. For the nomenclature of identified taxa, we used the synonymic index of North African flora [20].

Data analysis

Ethnobotanical data was first structured in use reports (UR), which is a citation of plant use by one informant, and then information collected was synthesized for each plant species. Informant Consensus Factor (ICF) was used as a descriptive ethnobotanical index to quantify the agreement among informants on how to treat different ailment categories. This index is

calculated according to the following formula: $ICF = (Nur - Nt) / (Nur - 1)$, where Nur refers to the total number of use reports for each ailment category and Nt is the number of taxa used in that category. ICF values range between 0 and 1, where '1' indicates the highest level of informant consent [28].

The types of cancer have been classified according to the informants' classifications, which often specifies the affected organ.

Results

Informants' sociodemographic profile

In total, 211 informants were questioned, among them; women represent the majority of informants (78.20%), while men represent only 21.80%. In addition, people between 41 and 50 years old represent the majority of respondents with 46.92%. The other age groups represent the following percentages: 51-60 (27.49%), 60-70 (9.48%), 70-80 (7.11%) and 30-40 (5.21%). People over 80 years have a percentage of 1.42%, while very young people (< 30) are represented by a very low percentage (0.47%). Regarding the education level, it turns out that the majority of patients are illiterate (63.50%). People with primary, secondary and high school education have respectively the following percentages: 0.94%, 2.84% and 3.79%. On the other hand, academics have an interesting percentage with 28.90% (table I).

Medicinal species used against cancer

The results obtained from our ethnobotanical survey are summarized in the table II.

TABLE I
Socio-demographic characteristics of informants by gender, age and level of education

Distribution of informants	Categories	Number of informants in (%)
Gender	Men	21.80
	Women	78.20
Age range	< 30 years old	0.47
	31-40 y	5.21
	41-50 y	46.92
	51-60 y	27.49
	61-70 y	9.48
	71-80 y	7.11
Education level	> 81 y	1.42
	Illiterate	63.50
	Primary Secondary	3.78
	University	28.90

TABLE II
Plants used by cancer patients for cancer therapy in Northwestern Algeria

Families	Species/voucher number	Vernacular names	Use report (UR)	Part(s) used	Preparation	Cancer
Amaranthaceae	<i>Atriplex halimus</i> L. AMAR-14-6-2-23	Gtaf	41	Leaves	Powder + honey/infusion	Breast and cervical cancer
Amaryllidaceae	<i>Allium cepa</i> L. AMARY-14-6-3-35	Basal	16	Bulbs	Juice + honey	Stomach and breast cancer
	<i>Allium sativum</i> L. AMARY-14-6-3-36	Thoume lahmar	10	Bulbs	Uncooked bulbs + honey	Breast, bladder, gastric colorectal, uterus and lung cancer
Anacardiaceae	<i>Pistacia lentiscus</i> L. ANACAR-14-2-12	Dharw	14	Leaves, fruit	Decoction	Prostate, colon and lung cancer
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L. ANNON-14-3	Graviola	58	Fruits	Raw	Breast, lung and colorectal cancer
Apiaceae	<i>Coriandrum sativum</i> L. APIAC-14-4-43	Kosbor	11	Aerial part, seeds	Decoction	Breast and colon cancer
	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Fuss APIAC-14-4-44	Maâdnousse	11	Aerial part	Infusion	Ovarian and breast cancer
	<i>Thapsia garganica</i> L. APIAC-14-4-45	Deryasse	18	Roots	Powder	Prostate
	<i>Deverra denudata</i> (Viv.) Pfisterer & Podlech APIAC-14-4-46	Besbass berry	14	Stem	Powder + honey	prostate
	<i>Anethum graveolens</i> L. APIAC-14-4-47	chabath	7	Leaves	Infusion	Breast, colon and liver cancer
	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. APIAC-14-4-47	Besbess	20	Seeds	Infusion	Prostate, colon, liver and breast cancer
Aquilariaceae	<i>Aquilaria malaccensis</i> L. AQUIL-14-2	Ghriss	135	Bark, stem	Powder + honey	Cervical and breast cancer
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia longa</i> L. ARISTO-14-2-1	Berostom	137	Roots	Powder + honey	stomach, colon, cervix and breast, in small quantity because of its high toxicity
Asteraceae	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso. ASTER-14-5-6-21	Chih	17	Whole plant	Decoction	Colon, ovarian, hepatic, pancreatic and esophageal cancer
	<i>Chamaemelum nobile</i> L. ASTER-14-5-6-22	Babonej	20	Aerial parts	Powder + honey	Breast cancer
Berberidaceae	<i>Conopodium majus</i> L. BERB-14-3	Telghouda	11	Roots	Powder + honey	Ovarian cancer
Brassicaceae	<i>Lepidium sativum</i> L. BRASS-14-5-8-3	Hab rchad	11	Seeds	Powder + honey	Breast and colon cancer
Caryophyllaceae	<i>Silene vulgaris</i> (Moench) Garcke CARYO-14-2-11	tighight	8	Root	Powder + honey	Colon cancer
Chenopodiaceae	<i>Haloxylon scoparium</i> Pomel. CHENOP-14-1-4	Remth	20	Leaves	Powder + honey	Clorectal and breast cancer

TABLE II (Continued).

Families	Species/voucher number	Vernacular names	Use report (UR)	Part(s) used	Preparation	Cancer
Oleaceae	<i>Olea europaea</i> L. OLEAC-14-1-12	zytoun	13	Leaves	Infusion	Colorectal, breast, lung and colon cancer
Plantagenaceae	<i>Plantago major</i> L. PLANTAG-14-3-6	lissen hamle	15	Leaves	Powder	Breast cancer
Polyporaceae	<i>Lentinula edodes</i> (Berk.) Pegler POLYPO-14-1	Aach ghoab	12	The whole plant	Decoction	Liver cancer
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i> L. RANUNC-14-3-2-10	Sanouje	66	seeds	Powder + honey	Stomach, colon, skin and hepatic tumors
Rhamnaceae	<i>Ziziphus lotus</i> L. RHAMN-14-13	Sedra	20	Leaves	Powder + honey	Breast cancer
Rosaceae	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D. A. Webb ROSAC-14-1-7	louz morr	22	Fruits	Powder + honey	Stomach and colon cancer
	<i>Prunus persica</i> (L.) Batsch ROSAC-14-1-8	khoukh	90	Leaves	Infusion/powder + honey	Breast cancer
	<i>Fragaria vesca</i> L. ROSAC-14-1-9	Fraise	6	Fruits	Raw	Colon, liver, prostate and breast cancer (associated with chemotherapy)
	<i>Prunus armeniaca</i> L. ROSAC-14-1-10	machmache	20	Leaves and fruits	Powder + honey	Prostate, breast and colorectal cancer
Theaceae	<i>Camellia sinensis</i> L. THEAC-14-1	Chay akhdhar	10	Leaves	Infusion	All types of cancer
Thymelaeaceae	<i>Thymelaea hirsuta</i> (L.) Endl. THYME-14-18	Methnnan	20	Leaves	Powder + honey	Colon and breast cancer
Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> L. VITAC-14-6	Raisin rouge	14	Fruit	Raw	Breast, colon, gastric cancer
Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. XANTHO-14-2	Morr w sborr	13	Leaves	Gel	Liver, lung and stomach
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe ZINGIB-14-5	zanjabile	22	Rhizom, leaves, roots	Decoction	Colon, breast and ovarian cancer
	<i>Curcuma longa</i> L. ZINGIB-14-6	Kourkom	13	Rhizom	Powder + honey	Gastrointestinal, breast and lung cancer
Zygophyllacées	<i>Peganum harmala</i> L. ZIGO-14-11	Harmal	28	Seeds	Powder + honey	Cervical, uterus cancer

Botanical diversity

The 211 surveys carried out have led to identify 53 plants used against cancer in the Tlemcen and Tiaret region in western Algeria. These plants belong to 35 botanical families dominated by *Lamiaceae* (7 species, 13.2%), *Apiaceae* (6 species, 11.32%) and *Rosaceae* (7.54%). Other families such as *Amaryllidaceae*, *Asteraceae*, *Fabaceae* and *Zingiberaceae* are present with

2 species (3.77%), while the remaining 46 families are represented by only one species (1.88%) each (figure 2).

Parts used and preparations

The results obtained in our study area show that the leaves are most often used for anti-cancer treatment with plants with 36%. The seeds occupy the second position (16%), while the fruits

Bull Cancer 2022; 109

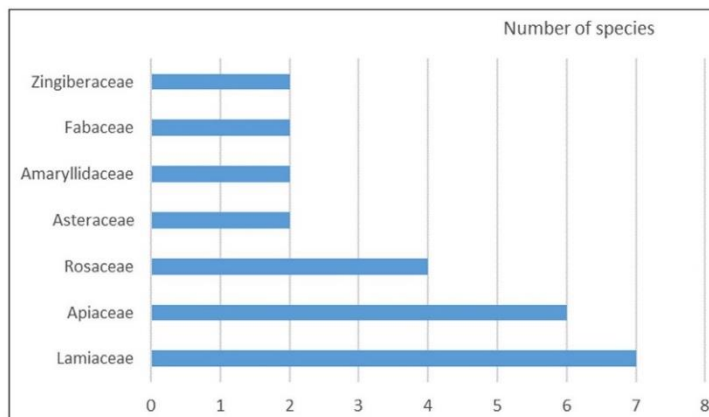


FIGURE 2
The most represented families (number of species)

come in third position with 12%. The other parts used (bulbs and rhizom, aerial part, roots, stem, bark, whole plant, flowers) are represented by less than 10% each (figure 3). Regarding preparations, it turns out that the vast majority of plants are used in powder form (54%) often mixed with honey (more than 50% of cases). Infusions are also used (25%), while decoctions represent a percentage of 12% (figure 4). The other modes of use (raw, gel and juice) are only weakly represented with (5, 2 and 2%) respectively.

The most cited species

Among the plants cited by the informants of our surveys, *Aristolochia longa* L. as well as *Aquilaria malaccensis* L. are

the most cited with (137 and 135 citations) respectively. *Ephedra alata* subsp. *alenda* (Stapf) Trab. is also often cited with 124 citations, while other species are moderately cited: *Prunus persica* (90 citations), *Annona muricata* (70 citations), *Nigella sativa* (66 citations) and *Retama raetam* (56 citations). The other species are cited by less than 50 citations.

Most treated cancers and specific plants

The most often cited cancers were Breast (UR = 884, 39 plants used), Cervical (UR = 575, 11 plants used), Colorectal (UR = 350, 34 plants used) and Stomach (UR = 283, 9 plants used). Other cancers were less often cited (Liver: UR = 154, 11 plants used; Prostate: UR = 93, 10 plants used; Skin: UR = 67, 2 plants used;

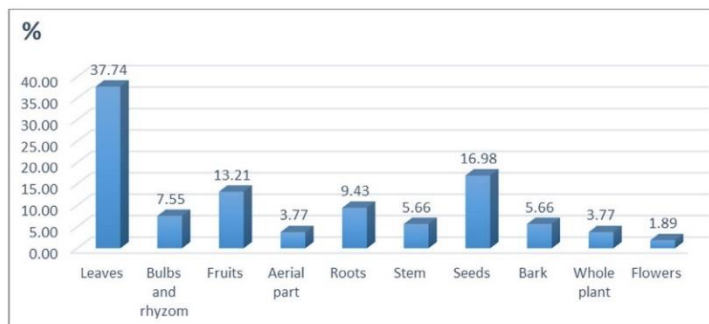


FIGURE 3
Proportion of plant parts used (%)

tome 109 > n°3 > March 2022

L. Bouhaous, H. Bendif, N. Souilah

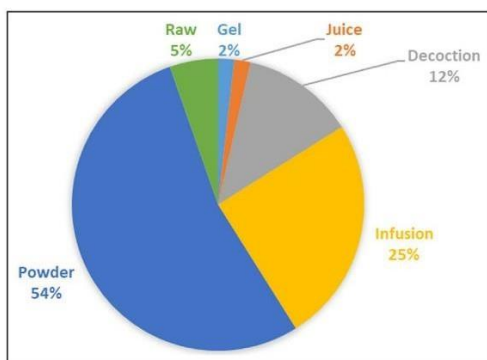


FIGURE 4
Methods of herbal preparation (%)

Lung: UR = 60, 11 plants used). The least cited types of cancer are: Ovary (UR = 47, 8 plants used), Bladder (UR = 30, 2 plants used) and Pancreas (UR = 22, 3 plants used).

The calculated ICF values for cancers treated by patients in the investigated region (table III) showed that cervical and skin cancers were those with the highest values (ICF = 0,98) each. Cervical cancer is treated by 39 plants, but only 3 plants are mostly used which are: *A. malaccensis* and *A. longa*

(UR = 137 each), *E. alata* subsp. *alenda* (UR = 124). In addition, skin cancer is treated with only 2 plants, of which *N. sativa* is most often cited (UR = 66).

Stomach cancer (ICF = 0,97) is treated with 9 plants, of which the most cited are *E. alata* subsp. *alenda* (UR = 122), *N. sativa* (UR = 60) and *Trigonella foenum-graecum* L. (UR = 41).

Bladder cancer (ICF = 96) is treated with only 2 plants (*Rosmarinus officinalis* L., UR = 20; *Allium sativum* L., UR = 10). Breast cancer (ICF = 0,95) presents a wide variety of used plants with 39 plants, but only 4 plants are mainly cited for this treatment (*A. malaccensis*, UR = 141; *A. longa*, UR = 124; *E. alata* subsp. *alenda*, UR = 122; *Prunus persica*, UR = 90). Liver cancer (ICF = 0,93) is treated with 11 plants, 3 of which are dominant (*N. sativa*, UR = 62; *T. foenum-graecum*, UR = 38; *Foeniculum vulgare* L., UR = 20).

New reports for cancer treatment

The comparison of our results with data from the available literature from neighbouring countries made it possible to highlight several novelties in relation to the plants used as well as to the types of cancer treated. 23 plants are not known as a treatment against cancers in North Africa and are reported here for the first time, namely: *Annona muricata*, *Thapsia garganica*, *Deverra denudata*, *Aquilaria malaccensis*, *Chamaemelum nobile*, *Conopodium majus*, *Silene vulgaris*, *Retama raetam*, *Illicium verum*, *Thymus lanceolatus*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*, *Cinnamomum verum*, *Moringa ovalifolia*, *Plantago major*, *Lentinula edodes*, *Ziziphus lotus*, *Prunus dulcis*, *Fragaria vesca*, *Camellia sinensis*, *Thymelaea hirsuta*, *Aloe vera* and *Curcuma longa* L. In addition, several plants already known

TABLE III
Informant Consensus Factor (ICF) values for the cancer category, ordered from higher to lower ICF values

Cancer types	Number of use report (Nur)	Number of taxa (Nt)	ICF
Cervical	575	11	0,98
Skin	67	2	0,98
Stomach	283	9	0,97
Bladder	30	2	0,96
Breast	884	39	0,95
Liver	154	11	0,93
Colorectal	350	34	0,9
Prostate	93	10	0,9
Pancreas	22	3	0,9
Ovary	47	8	0,84
Lung	60	11	0,83

as treatment for cancer, are cited here to treat specific new types of cancer, namely: *Atriplex halimus* (breast and cervical cancer), *Allium cepa* (stomach and breast cancer), *Pistacia lentiscus* (prostate, colon and lung cancer), *Coriandrum sativum* (breast cancer), *Petroselinum crispum* (ovarian and breast cancer), *Anethum graveolens* (breast, colon and liver cancer), *Foeniculum vulgare* (prostate, liver and breast cancer), *Artemisia herba-alba* (ovarian, hepatic cancer), *Lepidium sativum* (Breast), *Haloxylon scoparium* (clorectal and breast), *Citrullus colocynthis* (liver, breast and lung), *Ephedra alata* subsp. *alenda* (stomach, breast and cervical), *Trigonella foenum-graecum* (breast, liver, prostate), *Centaurium erythraea* (colorectal and breast), *Mentha pulegium* (stomach, colon, ovarian, liver, breast and lung), *Rosmarinus officinalis* (breast, prostate, bladder, cervix, ovary), *Origanum majorana* (liver, breast, colon and rectal), *Linum usitatissimum* (breast, ovarian, prostate and colon), *Punica granatum* (Stomach), *Ficus carica* (ovarian, breast and lung), *Olea europaea* (colorectal, breast and colon), *Nigella sativa* (skin and hepatic cancer), *Prunus persica* (breast), *Prunus armeniaca* (prostate, breast and colorectal), *Vitis vinifera* (breast, colon, gastric).

Discussion

The dominance of women in this kind of survey was also observed by Kabbaj et al. [22] in Morocco. This could be explained according to these authors by the high frequencies, of gynecological cancers including breast cancer in North Africa. This may also be explained because women serve as caregivers to cancer patients.

Regarding the age of informants, it turns out that the age group of 40 to 50 years is generally that which most often uses traditional medicine, an observation also made in Morocco by Kabbaj et al. [22] and in Nigeria by Abubakar et al. [5]. The same results were observed by the same respondents at for the academic level, whereas illiterate people more often dominate ethnobotanical surveys in African countries.

Lamiaceae, a very rich aromatic and medicinal taxa, are among the characteristic families of the Mediterranean region which are highly represented in Algeria with 183 taxa including 19 endemic [20]. *Lamiaceae* have the ability to synthesize different secondary metabolites (alkaloids, flavonoids, tannins, and polyphenols). So, it would seem that the plants of *Lamiaceae* and *Apiaceae* are most often used against cancer in North Africa [18]. In Morocco, Bouyahya et al. [29], report *Lamiaceae* taxa are most often used against cancer in this neighboring country, because several studies have proven the

effectiveness of several genera of this family against cancer (*Origanum*, *Lavandula*, *Thymus*, *Mentha* and *Rosmarinus*). It is the same for the families of *Apiaceae* and *Rosaceae*, which are also used against cancer in Morocco [22].

In general, the leaves are the most often used part in traditional phytotherapy in Africa. However, the study by de Koduru et al. [2] in South Africa shows that roots, corms and bulbs of plants that are most often used in traditional cancer treatments. In North Africa, Alves-Silva et al. [18] report that it is rather the seeds that are often used in these regions.

The use of plant powder in plant preparations against cancer has also been observed in Morocco by Chebat et al. [23], and by Abubakar et al. [5] in Nigeria, while mixing with honey has often been observed in North Africa by Alves-Silva and al. [18].

The prevalence of breast cancer was also observed by Chebat et al. [24] in Morocco. Indeed, this type of cancer is the most widespread in the planet [30].

Regarding the most often cited plants for a specific type of cancer, several observations are in agreement with our results, in particular the use of *N. sativa* in Morocco against stomach and Liver cancer [23]. *T. foenum-graecum* is also used in this country for stomach cancer [22], while *A. longa* is used against breast cancer. Indeed, several studies described the cytotoxic effect of Thymoquinone of this last plant against different breast cancer [31–36]. The other uses we report in this study seem to be new.

Conclusion

The use of phytotherapy to treat different types of cancer by patients is found throughout the northwest of Algeria and is utilized often in parallel with chemotherapy. Indeed, 58 medicinal plants are used by patients as a traditional remedy. Some used plants have been the subject of studies confirming certain uses, while many others remain to be investigated in the light of the results obtained, in particular the uses reported against some types of cancer. This study could thus open up new research perspectives on drug treatments by making available unpublished data on uses reported for the first time against specific types of cancer.

However, cancer is still one of the most difficult diseases to cure, often requiring the combination of several types of treatment each of whom "alone" has shown their limits. The combination of traditional herbal treatments during or after chemotherapy seems working for many patients by managing, stabilizing or even sometimes completely curing the disease.

Disclosure of interest: the authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Evans WC. Trease and Evans' Pharmacognosy. 15th edn, London: WB Saunders; 2001.
- [2] Koduru S, Grierson DS, Afolayan AJ. Ethnobotanical information of medicinal plants used for treatment of cancer in the Eastern Cape Province, South Africa. *Current science* 2007;92(7):906-8.
- [3] Miara MD, Bendif H, Ait Hammou M, Teixidor-Toneu I. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. *J Ethnopharmacology* 2018;219:248-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.03.011>.
- [4] Miara MD, Bendif H, Ouabed A, Ait Hammou M, Teixidor-Toneu I. Ethnoveterinary remedies used in the Algerian steppe: exploring the relationship with traditional human herbal medicine. *J Ethnopharmacology* 2019;245:15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2019.112164>.
- [5] Abubakar IB, Ukwuani-Kwaja AN, Garba AD, Singh D, Malami I, Salihi TS, et al. Ethnobotanical study of medicinal plants used for cancer treatment in Kebbi state, North-west Nigeria. *Acta Ecologica Sinica* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chnaes.2020.02.007>.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67(3):177-93.
- [7] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;0:1-31.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase N° 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
- [9] Castagné R, Kelly-Irving M, Campanella G, Guida F, Krogh V, Palli D. Biological marks of early-life socioeconomic experience is detected in the adult inflammatory transcriptome. *Sci Rep* 2016;6(1):38705. <http://dx.doi.org/10.1038/srep38705> [PMID:2793495148].
- [10] Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best Prac Res Clin Obst Gyn* 2018;55:37-48.
- [11] Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Coch Datab Syst Rev* 2018;22:74-89.
- [12] Alonso-Castro AJ, Villarreal ML, Salazar-Olivo IA, Gomez-Sanchez M, Dominguez F, Garcia-Carranca A. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *J Ethnopharmacology* 2011;133:945-72.
- [13] Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clinical and Translational Oncology* 2007;9:767-76.
- [14] Pandey G, Madhuri S. Some medicinal plants as natural anticancer agents. *Pharmacog Rev* 2009;3(6):259.
- [15] Sharifi J, Ozleyen A, Boyunegmez Tumer T, Oluwaseun Adetunji C, El Omari N, Balahbib A. Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. *Biomol* 2019;9(11):679.
- [16] Gershenzon J. Changes in the levels of plant secondary metabolites under water and nutrient stress. *Phytochemical Adaptations to Stress*. Boston, MA: Springer; 1984p. 273-320.
- [17] Briskin DP. Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant Physiol* 2000;124(2):507-14.
- [18] Alves-Silva JM, Romane A, Efferth T, Salgueiro L. North African Medicinal Plants Traditionally Used in Cancer Therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:383. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00383>.
- [19] World Health Organisation WHO. World Cancer Report; 2014 [https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014].
- [20] Dobignard A, Chatelain C. Index synonymique et bibliographique de la flore d'Afrique du Nord, 5. Genève; 2010.
- [21] Miara MD, Ait Hammou M, Rebbas K, Bendif H. Flore endémique, rare et menacées de l'Atlas tellien occidentale de Tiaret (Algérie). *Acta Botanica Malacitana* 2017;42(2):271-85. <http://dx.doi.org/10.24310/abm.v42i2.3590>.
- [22] Kabbaj FZ, Meddah B, Cheriah Y, Faouzi A. Ethnopharmacological profile of traditional plants used in Morocco by cancer patients as herbal therapeutics. *Phytopharmacology* 2012;2:243-56.
- [23] Chebat A, Skalli S, Errihani H, Boulaâmane L, Mokrim M, Mahfoud T. Étude de prévalence des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes médicinales par les patients de l'Institut National d'Oncologie, Rabat. *Phytotherapie* 2014;12:25-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s10298-013-0828-4>.
- [24] Babali B, Hasnaoui AR, Medjati N, Bouazza M. Note on the vegetation of the mounts of Tiemcen (Western Algeria): Floristic and phytoecological aspects. *Open Journal of Ecology* 2014;3(5):370-81.
- [25] ISE (International Society of Ethnobiology). ISE Code of Ethics; 2008 [with 2008 additions. (<http://www.ethnobiology.net/code-of-ethics/>). Accessed February 2020].
- [26] Quézel P, Santa S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Paris: CNRS; 196263.
- [27] Trabut L. Répertoire des Noms indigènes des Plantes spontanées cultivées et utilisées dans le Nord de l'Afrique. Imprimerie la Typolitho et Jules Carbonel Meunies; 1935349.
- [28] Trotter RT, Logan MH. Informant consensus: a new approach for identifying potentially effective medicinal plants. In: Etkin NL, editor. *Plants in Indigenous Medicine and Diet*. Bedford Hill, New York: Redgrave Publishing Company; 1986. p. 91-112.
- [29] Bouyahya A, Belmehdi O, Benjouad A, El Hassani RA, Amzazi S, Dakka N, et al. Pharmacological properties and mechanism insights of Moroccan anticancer medicinal plants: What are the next steps? *Industrial Crops & Products* 2020;147:112198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112198>.
- [30] Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics; 2002 [http://CAonline.AmCancerSoc.org].
- [31] Woo CC, Loo SY, Gee V, Yap CW, Sethi G, Kumar A. Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR-γ pathway. *Biochem Pharmacol* 2011;82:464-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.030>.
- [32] Rajput S, Kumar BNP, Dey KK, Pal I, Parekh A, Mandal M. Molecular targeting of Akt by thymoquinone promotes G1 arrest through translation inhibition of cyclin D1 and induces apoptosis in breast cancer cells. *Life Sci* 2013;93:783-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.09.009>.
- [33] Alsemari A, Alkhodairy F, Aldakan A, Al-Mohanna M, Bahous E, Shinwari Z. The selective cytotoxic anti-cancer properties and proteomic analysis of *Trigonella Foenugraecum*. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:114. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-114>.
- [34] Shabbeer S, Sobolewski M, Anchoori RK, Kachhap S, Hidalgo M, Jimeno A. Fenugreek: a naturally occurring edible spice as an anticancer agent. *Cancer Biol Ther* 2009;8:272-8. <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.8.3.7443>.
- [35] Alshatwi AA, Shafi G, Hasan TN, Syed NA, Khoja KK. Fenugreek induced apoptosis in breast cancer MCF-7 cells mediated independently by fas receptor change. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5783-8. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.10.5783>.
- [36] Benarba B, Pandiella A, Elmallah A. Anticancer activity, phytochemical screening and acute toxicity evaluation of an aqueous extract of *Aristolochia longa* L. *Int J Pharm Phytother Res* 2016;6:20-6. <http://dx.doi.org/10.24896/eijppr.2016614>.

