

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de

Biologie physico-chimique

Spécialité Biochimie Appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**LE POTENTIEL CYTOTOXIQUE DES EXTRAITS DE
QUELQUES PLANTES MÉDICINALES ALGÉRIENNES**

Présenté par:

BIZRICHE Manar & BOUCHEFFA Imene

Soutenu le: 26 Septembre 2021

Devant le jury composé de:

| | | |
|--------------------------------|-----|--------------|
| Mme. Boudjou Epse Mechouche S. | MCB | Présidente |
| Mme. Remila Epse Khereddine S. | MCB | Promotrice |
| Mme. Kasmi Epse Kasmi S. | MAA | Examinatrice |

Année universitaire: 2020 / 2021



Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la santé, afin de mettre à terme ce modeste travail.

Au terme de ce travail, nous exprimons :

*Nos gratitudee à **nos chers parents**, pour tous ce qu'ils ont faits pour nous depuis notre naissance;*

*Nos vif remerciements et reconnaissances à notre excellente encadreur **M^{me} REMILA saliha** pour sa patience, sa compréhension, ses encouragements, conseils et corrections toute au long de la réalisation de ce travail;*

*A **M^{elle} BENLOUKIL Malika**, enseignante à l'université de Bejaia faculté SNV, pour l'aide qu'elle nous a apporté pendant la réalisation de ce travail;*

*Nos respectueux remerciements à **M^{me} BOUDJOU Souhila** pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury et **M^{me} KASMI Souad** d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail;*

Enfin nous remerciant toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail de près ou de loin.

- Merci -



Dédicace



Dieux merci, pour m'avoir donné la chance la volonté et le courage nécessaire pour mener ce travail à bout.

Je dédie ce modeste travaille a mes deux parents qui m'ont toujours soutenue

« A la mémoire de mon chère père »

Depuis ma tendre enfance, tu es mon plus fort repère, un être unique et magnifique le meilleur des **pères**. Merci **papa**, pour tous ce que tu as fait pour moi. Ton amour, ta tendresse, ta douceur, tes conseils, tes encouragements, ton soutien, tes derniers mots, ton sourire sont les choses qui m'ont poussé jusqu'à l'avant, et sont la force dont je m'attache depuis ton départ. J'espère que tu es fière de moi car aujourd'hui je marche sur tes pas de miel.

« A maman la prunelle de mes yeux »

Maman unique et chérie, tu m'as mis au monde, et m'a donné la vie, tu m'as élevé, et battu pour moi, tu m'a toujours aimé inconditionnellement, tu m'a toujours défendu et soutenu, tu m'as appris à être ce que je suis aujourd'hui. Tu es la lumière qui m'a permis d'avancer, tu as toujours été une magnifique **maman**, **maman** je t'aime profondément, j'espère que ce travail te rendra heureuse car c'est le fruit de tes sacrifices. Ma vie est pour toi chérie.

JE VOUS AIME D'UN AMOUR ETERNEL

« A la mémoire de ma grand-mère »

Toi ma jolie **mamie** que j'aime tant, ton âme est si belle qu'elle s'en est envolé, tu as été pour moi une seconde **mère**, tu m'a tant donné d'amour et de douceur. Ton cœur était plus grand qu'une prairie et ta gentillesse se confond avec l'infini, tu a été et tu seras une étoile qui brille en permanence, repose en paix dans ton paradis mérité, **JE T'AIME**

« A tous ceux qui m'ont chère »

A toutes mes sœurs **Farida**, **Ghania**, **Biba** et **Katia**, qui m'ont aidé de tous ce qu'elles peuvent, qui étaient à mes côtés dans le meilleur et dans le pire, soutenu, encouragé et qui ont cru en moi, aucune dédicace ne saurait exprimer mes sincères remerciements, **JE VOUS AIME...**

A mes deux frères **Rida** et **Karim** et mon cousin **Nacer**, je vous remercie tellement pour tout le soutien et l'encouragement que j'ai toujours reçu de votre part depuis toujours, **JE VOUS AIME...**

A mon unique et adorable tante **Malika**, que j'aime profondément, merci pour tous ce que tu as fait pour moi, pour ton aide précieuse, tes conseils, tes corrections et ton soutien. Tu étais et tu seras toujours plus qu'une tante pour moi, que dieux te garde pour nous en très bonne santé, **JE T'AIME...**

A ma chère cousine **Naima**, mon amie d'enfance et de vie, sache que tu représente tellement pour moi, tu es un être unique et chère pour moi, tu es la sœur que l'univers a oublié de me donner. Merci ma chérie pour tous le soutien et l'aide précieuse que tu m'avais apporté pendant la réalisation de ce travail, **JE T'AIME BEAUCOUP**

A mes très chères copines avec qui j'ai passé les meilleurs et les pires moments durant mon cursus universitaire, a **Manar**, **Dyhia**, **Nesrine**, **Yasmine**, et mes deux chères amies **kenza** et **wissem**, **JE VOUS AIME**

A la meilleure des binômes, à l'être unique, gentille et chaleureuse que j'aime tant, à toi ma belle **Manar**, je te remercie pour tous les rires qu'on a partagé ensemble, pour la compréhension et la patience que tu m'avais toujours fait part pendant la réalisation de ce travail, **JE T'AIME** ma chérie reste comme tu es.

Imene



Dédicaces



*Avant tout, je remercie **Allah** qui m'a éclairé mon chemin et d'aboutir au moment que j'ai l'attendu*

*Tout l'amour et le respect à **mes chers parents** et je souhaite que dieu les garde et les protège*

Je dédie mon modeste travail :

A mon très cher père

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

*Grâce à toi **papa** j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. **JE T'AI ME Papa** et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

***À la lumière de mes yeux ma mère**, en témoignage de son amour, sa confiance, sa compréhension, sa patience, sa disponibilité, son écoute permanente et son soutien Pour son affection, sans égal toute au long de ma vie et sans elle je ne serais jamais arrivée à ce niveau. J'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine gratitude et de mon profond respect.*

Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but, et de vos prières pour moi.

*Je suis très heureuse et fière de votre présence à mes côté. **JE T'AI ME Maman**.*

*A mes petites sœurs adorées **MAYA, LAMIS et LINA** qui mettent de la couleur dans ma vie et la rendre palpitante. **Je vous aime trop**.*

*Un dédicace tout particulier à ma très chère amie et sœur, **IMENE**, symbole de tendresse et de fidélité. Merci d'être toujours là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments.*

Je suis heureuse de t'avoir dans ma vie et qu'on a partagé ensemble des fous rires, des histoires et des discussions sans fin. Sache que tu es ma meilleure amie et tu es quelqu'un d'exceptionnel et je te souhaite tout le bonheur du monde

*A mes **chères copines** que j'ai vécues avec elles des beaux moments au cours de mon cursus à l'université (**Imene, Dyhia, Nesrine, Yasmine**).*

*A tous ceux qui ont pris place dans **mon cœur** et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Manar



SOMMAIRE

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

Chapitre I: Le cancer

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 1 | Définition du cancer..... | 2 |
| 2 | La néoplasie | 2 |
| 3 | Les différences entre cellules normales et cellules cancéreuses | 3 |
| 4 | Les facteurs de la carcinogènèse | 5 |
| 4.1 | Les facteurs liés à l'hôte | 5 |
| 4.2 | Les facteurs externes de la carcinogènèse | 6 |
| 5 | Les étapes de la carcinogènèse | 6 |
| 5.1 | L'initiation..... | 6 |
| 5.2 | La promotion..... | 6 |
| 5.3 | La progression | 7 |
| 6 | Les types des cancers | 7 |
| 7 | Les traitements du cancer..... | 8 |
| 7.1 | Les méthodes classiques..... | 8 |
| 7.1.1 | La chirurgie | 8 |
| 7.1.2 | La chimiothérapie..... | 8 |
| 7.1.3 | La radiothérapie..... | 8 |
| 7.1.4 | L'immunothérapie..... | 8 |
| 7.1.5 | L'hormonothérapie..... | 9 |
| 7.2 | Les traitements alternatifs..... | 9 |
| 7.2.1 | L'enzymothérapie | 9 |
| 7.2.2 | La thérapie génique | 9 |
| 7.2.3 | Les traitements complémentaires | 9 |
| 8 | Les substances cytotoxiques | 10 |
| 9 | Exemples de molécules anticancéreuses dérivant du monde végétal | 12 |
| 10 | Les composés phénoliques..... | 13 |

| | | |
|------|--|----|
| 10.1 | Biosynthèse..... | 13 |
| 10.2 | Classification des composés phénoliques..... | 14 |

Chapitre II: Les méthodes d'étude de la cytotoxicité

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | Les méthodes d'étude de l'activité cytotoxique..... | 16 |
| 2 | Les tests <i>in vitro</i> | 16 |
| 2.1 | Le test MTT | 16 |
| 2.2 | Le rouge neutre..... | 17 |
| 2.3 | Le test LDH | 18 |
| 2.4 | Le test au bleu de trypan..... | 18 |
| 2.5 | Le test de Prestoblue..... | 19 |
| 3 | Les tests <i>in vivo</i> | 20 |
| 3.1 | Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques | 21 |
| 3.2 | Le test CAM de l'embryon de poulet..... | 21 |
| 3.3 | La ligne directrice 423 de l'OCDE..... | 23 |

Chapitre III: Pistacia lentiscus

| | | |
|-----|---|-----------|
| 1 | La description botanique de la plante | 25 |
| 2 | La classification systématique | 27 |
| 3 | Les noms vernaculaires..... | 27 |
| 4 | La répartition géographique de la plante | 28 |
| 5 | L'utilisation pharmacologique | 28 |
| 6 | La composition chimique de <i>P. lentiscus</i> | 29 |
| 7 | L'effet cytotoxique du <i>P. lentiscus</i> | 30 |
| 7.1 | L'effet cytotoxique du mastic..... | 30 |
| 7.2 | L'effet cytotoxique des extraits de <i>P. lentiscus</i> | 31 |
| 7.3 | L'effet cytotoxique des huiles de <i>P. lentiscus</i> | 32 |
| | Conclusion et perspectives..... | 35 |
| | Références bibliographiques..... | 36 |
| | Résumé | |

Liste des tableaux

| <i>N°</i> | <i>Titre</i> | <i>Page</i> |
|------------|--|-------------|
| I | Les différences entre une cellule normale et une cellule cancéreuse. | 4 |
| II | Les agents utilisés en chimiothérapie et leurs mécanismes d'action. | 10 |
| III | Quelques plantes Algériennes à activités anticancéreuses. | 12 |
| IV | Classification botanique de <i>Pistacia lentiscus</i> . | 27 |
| V | Noms vernaculaires de <i>Pistacia lentiscus</i> | 27 |
| VI | Activité anticancéreuse de la gomme et des extraits de mastic chios. | 31 |

Liste des figures

| <i>N°</i> | <i>Titre</i> | <i>Page</i> |
|-----------|---|-------------|
| 1 | Les différents stades de la néoplasie. | 3 |
| 2 | Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. | 5 |
| 3 | Les différentes étapes de cancérogenèse. | 6 |
| 4 | Schéma résumant quelques types du cancer. | 7 |
| 5 | Arbrisseau du <i>P. lentiscus</i> . | 25 |
| 6 | Les feuilles de <i>P. lentiscus</i> . | 25 |
| 7 | Les fleurs du <i>P. lentiscus</i> . | 26 |
| 8 | Les fruits de <i>P. lentiscus</i> . | 26 |
| 9 | Distribution de 11 espèces de <i>Pistacia</i> y compris <i>P. lentiscus</i> dans le bassin méditerranéen. | 28 |

Liste des abréviations

5-FU: 5-FluoroUracile;

ABSem: ABSorbance d'émission;

ABSréf: ABSorbance de référence;

ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique;

ATP: Adénosine TriPhosphate;

BrdU: BromodésoxyUridine;

C: Cytosine;

CAM: *ChorioAllantoic Membrane* (Membrane chorioallantoïque);

CCC: Carcinome à Cellule Claire;

CEO: Cancer de l'Épithéliale Ovarien;

CMHI: Complexe Majeur d'Histocompabilité classe I;

DMSO: DiMéthylSulfOxyde;

DO: Densité Optique;

DOc: Densité Optique du contrôle;

DOcn: Densité Optique du contrôle négatif;

DOcp: Densité Optique du contrôle positif;

DOe: Densité Optique de l'échantillon;

ELGL: Essai de Stimulation Locale des Ganglions Lymphatiques;

EMPL: Extrait Méthanolique de *P. Lentiscus*;

G: Guanine;

GMC: Gomme du Mastic de Chios;

HE: Huile Essentielle;

HEPL: Huile Essentielle *P. Lentiscus*;

HGSOC: *High Grade Serous Ovarian Cancer* (Cancer de l'ovaire séreux de haut grade);

IS: Indice de Stimulation;

LDH: Lactate DésHydrogénase;

LT: Lymphocytes T;

NK: *Natural Killer* (tueur naturel);

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economique;

Pb: Prestoblué;

PBMC: *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (Cellule mononucléaire du sang périphérique);

T: Thymine;

TV: Témoin Véhicule;

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (Facteur de croissance endothélial vasculaire).



INTRODUCTION

Le cancer est une maladie génétique pour laquelle certaines cellules d'un organisme adoptent un comportement anormal caractérisé par une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent la prolifération cellulaire, une insensibilité aux signaux et mécanismes antiprolifératifs, une capacité proliférative illimitée, une capacité anormale à induire l'angiogenèse et l'acquisition d'un pouvoir invasif aboutissant à la production de tumeurs malignes. Ces dernières ont tendance à envahir les tissus sains avoisinants, formant alors des « métastases » (**Hanahan & Weinberge, 2011**).

Il existe ainsi différentes stratégies thérapeutiques pour le traitement du cancer, dont la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie, l'enzymothérapie et la thérapie génique. Néanmoins, elles présentent toutes des effets indésirables, c'est pourquoi les chercheurs se sont intéressés à l'étude et l'exploration du monde végétal (**Bagot, 2013**). Ce dernier est connu pour sa richesse et sa diversité notamment en métabolites secondaires qui peuvent être utilisés comme principes actifs de certains médicaments anticancéreux (**Arab et al., 2014**).

Pistacia lentiscus, une plante riche en métabolites secondaires, connue depuis longtemps pour ses vertus thérapeutiques; plusieurs travaux de recherche ont été menés sur les activités biologiques de cette dernière: anti-inflammatoire, antioxydante, antimicrobienne et anticancéreuse (**Giaginis & Theocharis, 2012**).

L'objectif de cette présente étude est de rapporter le maximum d'informations actuellement disponible sur la description, l'utilisation traditionnelle et l'activité anticancéreuse de toutes les parties de *P. lentiscus*, ainsi que les principaux mécanismes cytotoxiques.

Dans une première partie on s'est intéressée à l'étude du cancer, les médicaments anticancéreux et les différents composés phénoliques à activité cytotoxique.

La deuxième partie est consacrée aux différentes méthodes *in vitro* et *in vivo* utilisées dans les laboratoires de recherche pour l'évaluation de l'activité anticancéreuse d'une plante médicinale ou un nouveau médicament.

Enfin, nous nous focaliserons sur la description, l'utilisation traditionnelle de *P. lentiscus*, ainsi que sa composition phytochimiques et ses propriétés biologiques. L'exposition des principaux résultats obtenus par les chercheurs sur l'étude du mécanisme anticancéreux a été également menée.



**CHAPITRE I:
LE CANCER**

1 Définition du cancer

Le cancer est une pathologie caractérisée par une multiplication et propagation incontrôlée de cellules anormales et une insensibilité à l'apoptose. Elle est provoquée par des agents externes ou des facteurs génétiques héréditaires (Soulié et al., 2015).

Les cellules cancéreuses dérivent de cellules normales qui suite à des altérations génétiques, perdent certains processus qui régissent le contrôle de leur croissance. Ces cellules se prolifèrent rapidement et de façon incontrôlée formant ainsi une tumeur au niveau d'un organe. Ces cellules cancéreuses peuvent s'échapper et migrer vers d'autres tissus à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques formant des métastases (Soulié et al., 2015). Autrement une autre appellation est utilisée en médecine pour désigner une tumeur « la néoplasie », cette dernière est le phénomène initial de formation des tumeurs, qu'elles restent bénignes ou qu'elles évoluent en tumeurs malignes (Yaker, 1985).

2 La néoplasie

L'appellation de néoplasie est toutefois réservée à la prolifération pathologique, car elle indique une multiplication cellulaire anarchique, qui n'est pas contrôlée par les lois de la croissance cellulaire normale ou homéostasie¹. La néoplasie est donc une prolifération cellulaire anormale, de croissance théoriquement illimitée et irréversible en d'autre terme il désigne une tumeur bénigne ou maligne (Yaker, 1985).

La transformation d'un tissu normal en un tissu cancéreux se fait par plusieurs étapes

- **L'hyperplasie:** les cellules sont d'apparence normale mais présentent le défaut de se multiplier excessivement par rapport au tissu normal (figure 01, b).
- **La dysplasie:** les cellules ont des anomalies de forme. La dysplasie est souvent qualifiée d'état précancéreux (figure 01, c).
- **Le cancer *in situ*:** c'est une tumeur qui se développe localement, sans franchir les limites séparant le tissu auquel elle appartient (figure 01, d).
- **Le cancer invasif:** prolifère à une vitesse très variable et pénètre dans les tissus adjacents (figure 01, e).
- **Les métastases:** sont des amas de cellules tumorales issues de certaines cellules de la tumeur primitive, qui ont acquis la propriété de migrer par voie sanguine ou lymphatique, de traverser les vaisseaux et de se proliférer au niveau des autres tissus (figure 01, f).

¹ Correspond à la capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes

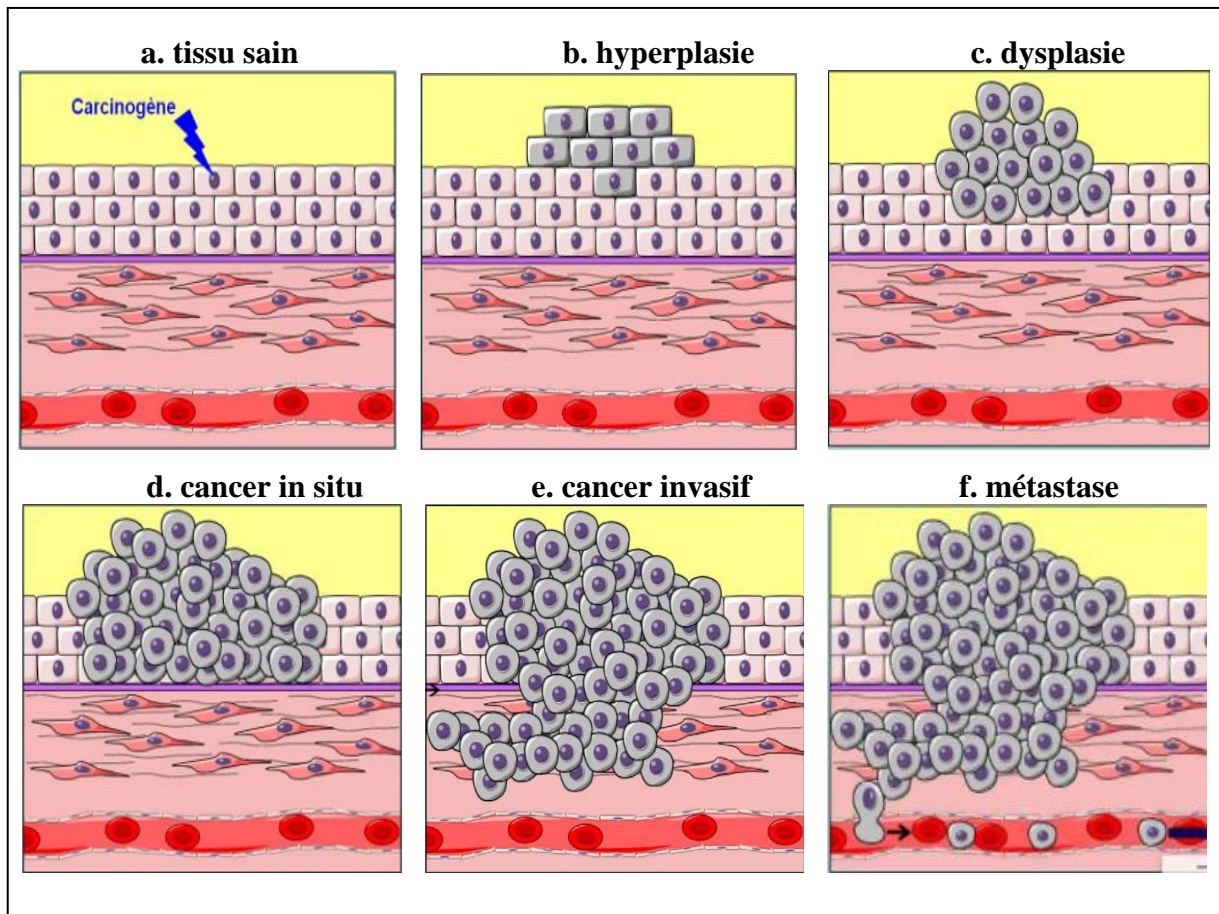


Figure 01: Les différents stades de la néoplasie (Ségala, 2012).

3 Les différences entre cellules normales et cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses dérivent des cellules normales, néanmoins, elles sont morphologiquement différentes, ceci permet donc dans une certaine mesure l'identification du tissu atteint et le diagnostic de la pathologie. Le tableau I indique les différences entre une cellule normale et une cellule cancéreuse (Scotté *et al.*, 2008 ; Pietras & Osman, 2010).

Tableau I: Les différences entre une cellule normale et une cellule cancéreuse (Scotté et al., 2008 ; Giraud, 2016).

| <i>Caractéristiques</i> | <i>Cellules normales</i> | <i>Cellules cancéreuses</i> |
|--|--------------------------|--|
| Gènes oncogènes | Inactivé | Activé |
| Gènes anti-oncogènes | Activé | Inactivé |
| Immortalité | Meurt par apoptose | Ne meurt pas |
| Croissance | Arrête de se multiplier | Multiplication anarchique et permanente |
| Marqueurs membranaires spécifiques du cancer | Absent | Présent à de nombreuses quantités |
| Morphologie | Normale | Anisocaryose ² , noyau hyperchromatique et anisocytose ³ |

En **2000 Hanahan et Weinberge** ont listé six caractéristiques complémentaires et uniques du cancer qui permettent le développement, la métastase et la propagation de la tumeur, où ces caractéristiques ont été actualisées en **2011** (figure 02):

- Autonomie de croissance;
- Insensibilité vis-à-vis des signaux inhibiteurs de croissance;
- Echappement à l'apoptose;
- Potentiel répliquatif illimité;
- Angiogénèse;
- Invasion métastatique.

² Désigne la variation de taille des noyaux de cellules homogènes. En médecine il s'agit d'un des signes morphologiques caractéristiques d'une cellule cancéreuse.

³ C'est un terme utilisé pour désigner des anomalies de taille des cellules.

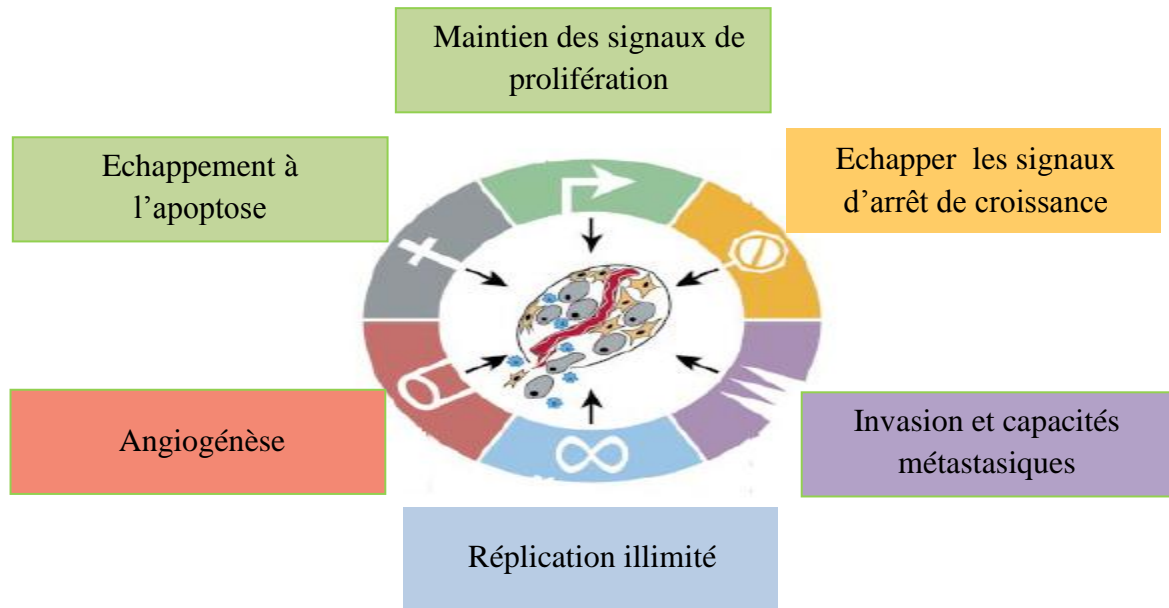


Figure 02: Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse (Hanahan & Weinberge, 2000).

4 Les facteurs de la carcinogenèse

Les facteurs qui favorisent l'apparition d'un cancer sont liés à l'hôte et/ou à son environnement.

4.1 Les facteurs liés à l'hôte

a. L'hérédité: la contribution des facteurs héréditaires dans le développement d'un cancer est difficile à estimer. La plupart des syndromes familiaux ont une transmission autosomique dominante et environ 5 % des cancers sont causés par une mutation d'un seul gène à forte pénétrance⁴. En revanche, la composante héréditaire est beaucoup plus difficile à identifier si la transmission est récessive ou concerne des gènes à faible pénétrance⁵ (Monnerat, 2002).

b. Les facteurs endocrines: ils sont à l'origine d'un déséquilibre induisant ainsi une stimulation excessive de la division cellulaire: la testostérone favorise l'évolution d'un cancer prostatique et l'œstrogène induit un cancer de sein (Scotté et al., 2008).

c. Les facteurs immunologiques: les déficits de la réponse immunitaire congénitaux, d'origine médicamenteuse ou virale augmente l'incidence des cancers (Scotté et al., 2008).

⁴ C'est à dire que tous les individus qui ont le même génotype expriment le même phénotype.

⁵ Ce gène peut ne pas être exprimé, que le caractère soit dominant ou récessif ou que le gène responsable de ce caractère soit présent sur les deux chromosomes.

4.2 Les facteurs externes de la carcinogénèse

Il est bien établi aujourd'hui que les maladies humaines, en particulier les cancers, sont le résultat d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux, trois de ce dernier méritent une mention particulière: les produits chimiques, les radiations et les virus. Le rôle d'autres facteurs est difficiles à cerner en particulier l'alimentaire (Scotté et al., 2008).

5 Les étapes de la carcinogénèse

Classiquement les étapes de la carcinogénèse sont décrites en trois étapes (figure 03) (Béliveau & Gingras, 2007; Scotté et al., 2008).

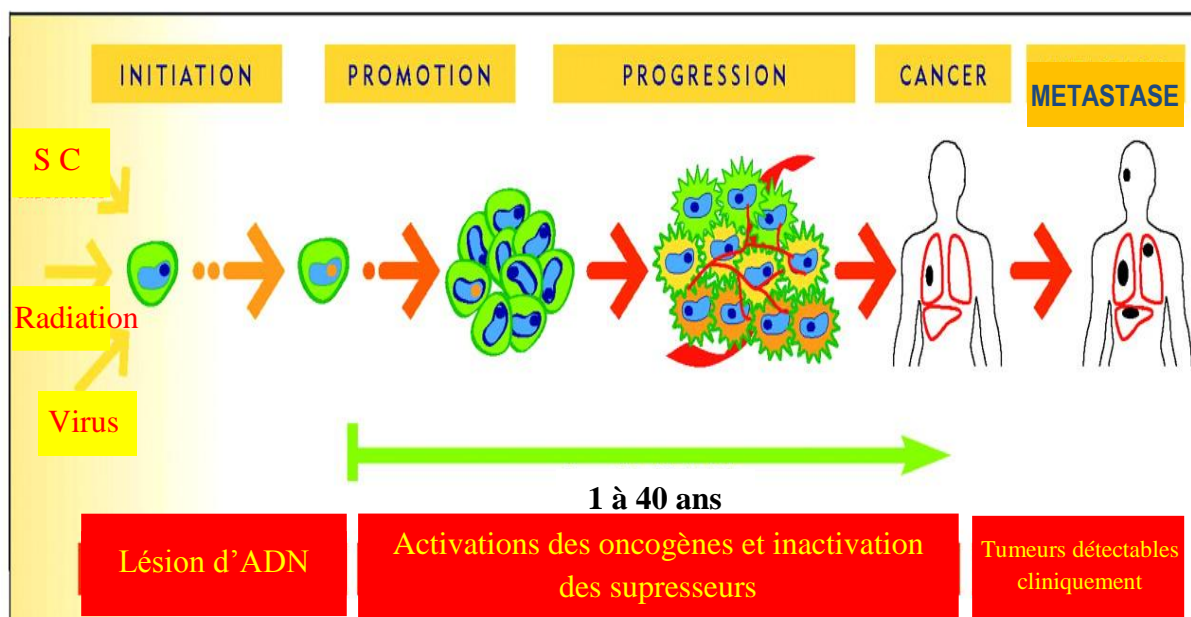


Figure 03: Les différentes étapes de cancérogénèse (Béliveau & Gingras, 2007).

5.1 L'initiation: la carcinogénèse est un processus initié par une seule cellule normale ayant subi une exposition à un agent carcinogène (hérédité, facteurs endocrines et immunologiques), cette cellule répond donc anormalement, aboutissant ainsi à une prolifération anormale de cellules qui vont se diviser de manière incontrôlée. Cette étape cible les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes de réparation de l'Acide Désoxyribo-Nucléique (ADN) et les gènes de l'apoptose.

5.2 La promotion: consiste en une série d'étapes permettant à une cellule initiée d'aller jusqu'au cancer *in situ*. Plusieurs agents dits promoteurs de carcinogénèse sont impliqués dans cette étape. La nutrition et les habitudes alimentaires, l'alcoolisme, le tabagisme, les infections les traumatismes répétés et l'âge sont les plus importants.

5.3 La progression: durant cette étape on remarque l'accroissement du taux de division cellulaire induisant ainsi une augmentation des risques de mutations. La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée.

La compréhension des mécanismes d'initiation et de progression tumorale est donc primordiale pour développer de nouvelles stratégies visant à la détection et à la prise en charge thérapeutique optimale des patients atteints.

6 Les types des cancers

Les tumeurs cancéreuses diffèrent selon les caractéristiques des tumeurs (tumeurs bénigne, maligne ou métastatique) et de son origine tissulaire, cependant tous les tissus de l'organisme sont susceptibles de devenir cancéreux, la figure 04 résume ainsi les différents types de cancers.

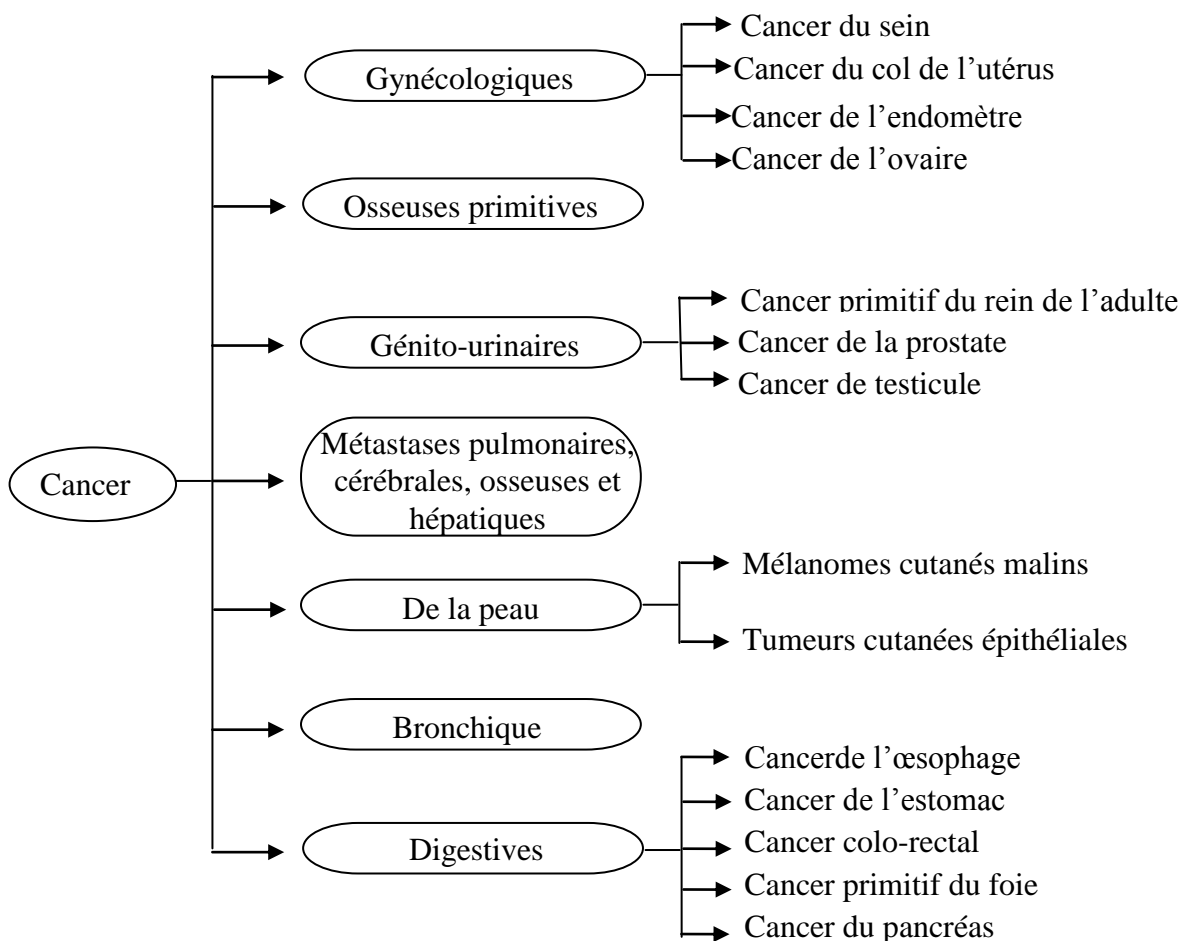


Figure 04: Schéma résumant quelques types du cancer (Scotté et al., 2008).

7 Les traitements du cancer

L'objectif du traitement du cancer est l'élimination de la tumeur cancéreuse ainsi que la prévention de l'apparition d'autres tumeurs localisées ou métastatiques. On distingue deux méthodes de traitements du cancer: les méthodes classiques et les méthodes alternatives.

7.1 Les méthodes classiques

7.1.1 La chirurgie

La chirurgie consiste en l'ablation de la tumeur, soit partiellement soit dans sa totalité. Elle permet de soulager les symptômes et de réduire les risques de propagation du cancer. (Bagot, 2013).

7.1.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration de substances chimiques cytotoxiques, afin d'arrêter ou de ralentir l'évolution de la multiplication des cellules tumorales. Elle réduit aussi la taille d'une tumeur trop volumineuse et facilite ainsi son traitement par la chirurgie (Marie et al., 2010).

7.1.3 La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode qui utilise les rayonnements ionisants qui peuvent être dangereux associé à des complications. Elle vise à supprimer localement toute trace de cancer (Meyer & Hinkelbein, 2007).

7.1.4 L'immunothérapie

Cette méthode vise à renforcer les défenses naturelles spécifiques ou non spécifiques, de l'individu contre la tumeur. On distingue trois formes d'immunothérapies (Paul & Étienne, 2002):

- a. **L'immunothérapie spécifique:** elle consiste à injecter un ou plusieurs antigènes tumoraux afin de stimuler une réponse immunitaire spécifique via les Lymphocytes T (LT) *in vivo*.
- b. **L'immunothérapie non spécifique:** elle permet de cibler la majorité des tumeurs sans nécessiter l'identification d'antigènes spécifiques.
- c. **L'immunothérapie cellulaire adoptive:** elle implique le transfert de cellules immunocompétentes à des patients atteints de cancer. Les LT, les macrophages, les cellules *Natural Killer* (NK) ont été utilisées dans ce type d'approche, grâce à leurs caractéristiques anti-tumorales.

-Les LT sont des effecteurs majeurs de la réponse anti-tumorale, par l'induction de lyse cellulaire tumorale.

-Les macrophages constituent une première ligne de défense contre les maladies infectieuses et jouent un rôle important à la fois dans la présentation antigénique et comme effecteurs cytotoxiques de l'immunité cellulaire et humorale.

-Les NK dérivant du sang périphérique ont le potentiel de lyser les cellules tumorales n'exprimant pas de molécules Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMHI) à leur surface. Cette propriété représente une caractéristique intéressante pour certaines stratégies anti-tumorales.

7.1.5 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée pour traiter plusieurs types de cancers comme le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus, le cancer de la thyroïde et le cancer du sein. Elle consiste à réduire les hormones responsables de la prolifération des cellules tumorales, soit par prise de médicaments pour la supprimer temporairement, soit par ablation de l'organe sécréteur de l'hormone impliquée (**De Cremoux, 2011**).

7.2 Les traitements alternatifs

7.2.1 L'enzymothérapie

C'est une thérapie à base de combinaison d'enzymes protéolytiques jouant un rôle majeur dans le traitement biologique du cancer. Il s'agit d'une approche thérapeutique très prometteuse (**Ardailou, 2002**).

7.2.2 La thérapie génique

Cette technique consiste en l'introduction dans une cellule, dite cible, un matériel génétique constitué d'un gène sous la dépendance d'une séquence de régulation, cette séquence de régulation est habituellement un promoteur.

En cancérologie, il s'agit d'une méthode thérapeutique visant à traiter la maladie en modifiant la séquence d'ADN des gènes impliqués dans la prolifération tumorale (**Ardailou, 2002**).

7.2.3 Les traitements complémentaires

L'objectif de ces traitements est d'éviter les effets secondaires et l'immunosuppression des thérapies classiques, on distingue:

- a. **La thérapie orthomoléculaire:** elle consiste à optimiser l'environnement cellulaire avec un régime alimentaire équilibré de molécules naturelles, en particulier, les antioxydants (**Tigrine et al., 2013**).
- b. **L'ozonothérapie:** elle consiste à utiliser l'ozone pour traiter les différentes affections et symptômes. L'ozone est connu pour stimuler la production d'antioxydants (**Tigrine et al., 2013**).
- c. **L'hyperthermie (thermothérapie):** Elle est utilisée dans le traitement de certains types de cancers comme les cancers cervicaux. Le principe de ce traitement consiste à envoyer de la chaleur grâce à des ondes électromagnétiques jusqu'à la tumeur. Cette chaleur permet l'activation de l'ensemble du système immunitaire et à la lutte contre toutes les infections dissimulées (**Manjili et al., 2002**).
- d. **La psychothérapie:** Elle est utilisée dans le traitement de cancer afin de minimiser la fatigue, la diminution de l'estime de soi, l'altération de l'image corporelle, etc. C'est un processus interactionnel qui vise à influencer les troubles de comportement et les états de souffrance par des moyens psychologique (communication) (**Lantheaume et al., 2016**).

8 Les substances cytotoxiques

Les agents cytotoxiques peuvent, soit créer une mort cellulaire dite «immunogène» et faire office de «vaccins», soit activer ou inactiver directement des cellules effectrices ou régulatrices de l'immunité respectivement, soit sensibiliser les cellules tumorales à la lyse par les cellules immunitaires. Le tableau ci-dessous résume les différentes classes des substances cytotoxiques utilisées en chimiothérapie et leurs mécanismes d'action (**Hanani et al., 2021**).

Tableau II: Les agents utilisés en chimiothérapie et leurs mécanismes d'action (**Kenis, 1962 ; Scotté et al., 2008**).

| <i>Classes</i> | <i>Substances</i> | <i>Mécanisme</i> |
|----------------------|--|---|
| Les agents alkylants | La cyclophosphamide L'ifosfamide La mitomycine C Le thiotépa La dacarbazine La temozolomide | Ces agents créent un lien chimique fort avec les bases de l'ADN, ils se fixent par des liaisons covalentes avec les bases puriques et pyrimidiques du génome. Cette fixation induit des pontages où ces derniers sont responsables d'un défaut de réplication de l'ADN et donc de la mort cellulaire. |

| | | |
|---------------------------------------|--|--|
| Les agents clivant l'ADN | La bléomycine | C'est un radiomimétique qui induit des cassures au sein de la molécule d'ADN son mode d'action met en jeu des coupures des brins d'ADN résultant d'une réaction radicalaire au niveau du désoxyribose des nucléotides Guanine-Thymine (GT) ou Guanine-Cytosine (GC). |
| Les agents intercalant | Les alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, Vinorelbine vindésine) | Ils provoquent une détorsion des molécules d'ADN induisant ainsi une inhibition de la réplication et de la transcription. La présence de substance intercalée entre les deux brins de l'ADN peut perturber aussi l'action de l'ADN topo isomérases I et II et provoquer des cassures mono- et bicaténaïres. |
| Les antimétabolites | Le méthotrexate Le pemetrexed Le 5-fluorouracide La gemcitabine La cytarabine | Ce sont des analogues structuraux de composés impliqués dans la synthèse des bases nucléiques. Ces composés vont donc bloquer la synthèse des acides nucléiques en phase S du cycle cellulaire. |
| Les inhibiteurs du topo isomérases I | L'irinotécan (CPT-11 ou Campto) Le topotécan | Les topoisomérases I et II sont des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, elles assurent des coupures simple-brin et double-brin respectivement, où ces coupures sont restaurées par le même enzyme, en revanche l'inhibition de ces enzymes provoque une mort cellulaire. |
| Les inhibiteurs du topo isomérases II | <u>Intercalants:</u> Les anthracyclines L'épiadriamycine <u>Non intercalants:</u> L'étoposide La téniposide | Les topoisomérases I et II sont des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, elles assurent des coupures simple-brin et double-brin respectivement, où ces coupures sont restaurées par le même enzyme, en revanche l'inhibition de ces enzymes provoque une mort cellulaire. |

9 Exemples de molécules anticancéreuses dérivant du monde végétal

La recherche de nouvelles molécules sans risques d'effets secondaires s'avère indispensable. C'est pourquoi l'accent est de plus en plus mis sur la recherche de nouvelles molécules extraites à partir des plantes médicinales douées d'une activité anticancéreuse.

Tableau III: Quelques plantes Algériennes à activités anticancéreuses.

| <i>L'espèce</i> | <i>Noms vernaculaires</i> | <i>Types de cancers</i> | <i>Résultats</i> | <i>Réf</i> |
|------------------------------|--|-------------------------|--|---|
| <i>Artemisia herba-alba</i> | Armoise blanche -- Chih -- Izri ou izerg | Cancer du colon | L'extrait méthanolique de la plante a comme résultats: diminution de la viabilité cellulaire, dommage de l'ADN, induction de l'apoptose via l'activation des caspase-3 et l'augmentation des protéines Bax et la P53. | (Khelifi et al., 2013 ; Lupidi et al., 2011). |
| <i>Cléome arabica ozenda</i> | Rue de chalep -- Fidjel -- Lfijla | Cancer du neuroblastome | L'extrait des feuilles a révélé une diminution significative de la prolifération cellulaire, un arrêt du cycle cellulaire dans la phase G1, l'activation des caspase 03 et le clivage des protéines PARP dans les cellules cancéreuses du neuroblastome. | (Tigrine et al., 2013). |
| <i>Peganum harmala L.</i> | Rue sauvage -- Harmel | Cancer du sein | L'extrait méthanolique de la plante induit la mort cellulaire causée par l'apoptose qui est déclenchée par des voies intrinsèques et extrinsèques et réduit la croissance cellulaire dans la ligné cellulaire du cancer du sein. | (Khelifi et al., 2013 ; Shabani et al., 2015). |

| | | | | |
|-------------------------------|---|-----------------------------|---|--|
| <i>Pistacia lentiscus</i> | Lentisque -- Darw -- tidekt | Cancer de la prostate | L'extrait de la gomme mastic à induit une suppression de la prolifération cellulaire et une réduction des taux d'ARNm et de protéines des récepteurs au androgènes. | Giaginis & Theocharis, 2012 |
|-------------------------------|---|-----------------------------|---|--|

10 Les composés phénoliques

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leurs capacités à produire des substances naturelles très diversifiées. Dans un premier lieu, une synthèse des métabolites primaires classiques (glucides, lipides, protides, acides nucléiques) et dans un deuxième synthèse des métabolites secondaires (alcaloïdes, terpènes, composé phénolique...) (**Macheix et al., 2005**). Ces métabolites secondaires peuvent être utilisés comme principes actifs des médicaments anticancéreux (**Arab et al., 2014**).

En effet, les composés phénoliques sont les plus répons dans le règne végétal et sont de très grande diversité (**Macheix et al., 2005**). L'élément structural qui les caractérise est la présence d'au moins, un noyau benzénique, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction: éther, ester, hétéroside (**Bruneton, 2009**).

10.1 Biosynthèse

Les composés phénoliques des végétaux sont issus de deux grandes voies de biosynthèse:

- La voie shikimate: l'acide shikimique conduit des oses aux amino-acides aromatiques (phénylalanine et tyrosine) puis, par désamination de ces dernier, aux acides cinnamiques et à leurs très nombreux dérivés « acides benzoïques, acétophénonnes, coumarines, lignines, etc.» (**Bruneton, 2009**).
- La voie d'acétate: celle-ci part de l'acétate et conduit à des poly- β -cétoesters de longueur variable qui engendrent par cyclisation des composés souvent polycycliques (**Bruneton, 2009**).

10.2 Classification des composés phénoliques

Les composés phénoliques forment un très vaste ensemble de substances, telles que:

➤ Les acides phénols

Les acides phénols peuvent être des dérivés de l'acide benzoïque qui sont très communs aussi bien sous forme libre que combiné à l'état d'ester ou d'hétéroside, ou des dérivés de l'acide cinnamique (acides caféique, férulique, sinapique) et leurs dérivés estérifié. Ces composés sont dotés d'une activité anti-inflammatoire et antiseptique urinaire (**Bruneton, 2009**). De plus l'acide gallique présente des effets chimio-préventifs contre le cancer du côlon (**Lupidi et al., 2011**) et l'acide caféique provoque l'inhibition de l'invasion des cellules PC3 issues de cancer humain de la prostate (**Lansky et al., 2005**).

➤ Les coumarines

Les coumarines sont des composés phénoliques cyclisés qui dérivent des acides cinnamiques et d'acides p-coumariques (**Bruneton, 2009**).

Ces composés ont une structure de base (C6-C3). Ils sont produits en grande quantités en réponse à une attaque biotique ou abiotique, et connus pour leurs activités anticoagulantes (**collin & crouzet, 2011**). Ils ont un rôle bénéfique dans la prévention et même la guérison de certains cancers. Par exemple, le 8-géranxyloxy-psoralène, la bergamottine et la 5-géranxyloxy-7-méthoxycoumarine interviennent dans des phénomènes d'inhibition de la carcinogénèse, *via* l'inhibition de la synthèse d'oxyde d'azote (**Miyake et al., 1999**).

➤ Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels des végétaux, ils sont responsables en particulier de la coloration des fleurs, des fruits et même des feuilles (**Catier & Roux, 2007**).

Les flavonoïdes ont une très grande importance biologique et technologique (**Macheix et al., 2005**). Les flavonoïdes sont considérés comme des agents antiprolifératifs et cytotoxiques vis-à-vis de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. A titre d'exemple la quercétine possède une activité antiproliférative en induisant l'apoptose sur la lignée cellulaire Caco2 (adénocarcinome du côlon) (**Catalani et al., 2017**) et le Kaempferol provoque l'arrêt de cycle cellulaire en phase G1 des cellules cancéreuses MCF-7 (cancer du sein humain) (**Namshir et al., 2020**).

➤ Les tanins

L'importance des plantes à tanins est liée à leurs propriétés tannantes, c'est-à-dire à la propriété qu'ils ont de transformer la peau fraîche en un matériau imputrescible (**Bruneton, 2009**).

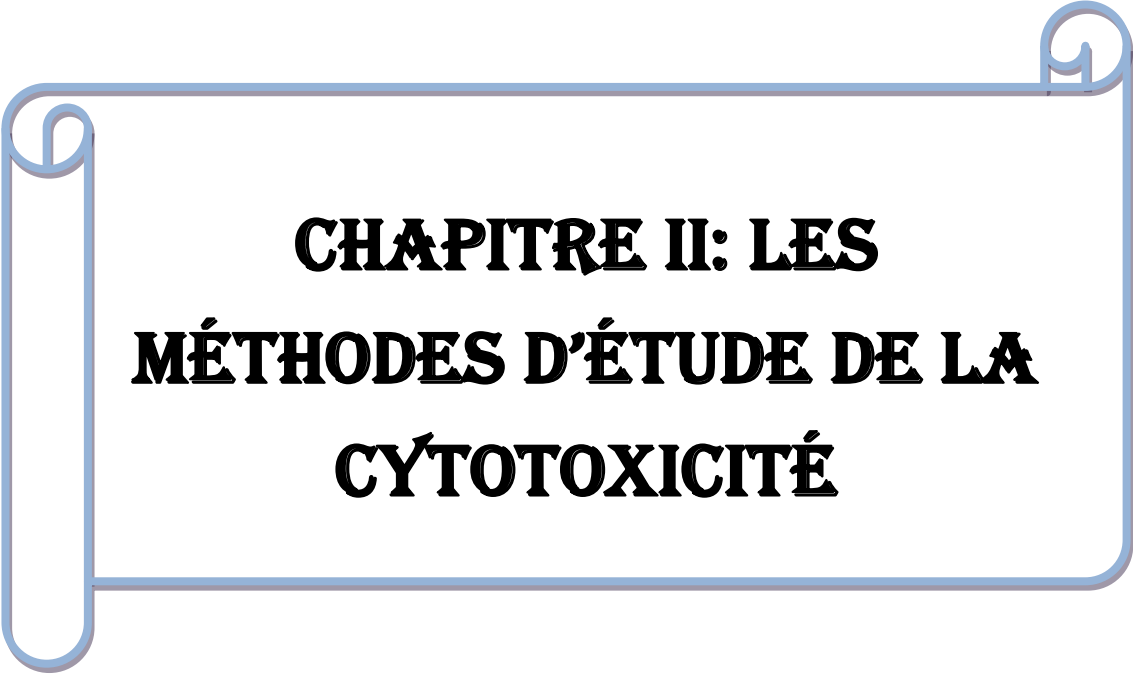
On distingue habituellement chez les végétaux supérieurs, deux groupes de tanins différents par leur structure aussi bien que par leur origine biogénétique:

- Les tanins hydrolysables ou tanins galliques: ce sont des esters d'un sucre (généralement le glucose) ou d'un polyol et d'un nombre variable de molécules d'acide phénol (acide gallique souvent) (**Catier & Roux, 2007**).
- Les tanins condensés: non hydrolysables, ils ont une structure voisine des flavonoïdes mais ne comportent pas de sucre dans leur molécule. Ils ont tendance à se polymériser pour donner des produits de coloration rouge ou brune (**Catier & Roux, 2007**).

Les applications des drogues à tanins sont restreintes, Par voie interne ils ont un effet anti diarrhéique, par voie externe ils favorisent la régénération tissulaire en cas de blessures superficielles ou de brûlures (**Catier & Roux, 2007**). Ils présentent également des effets anticancéreux sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Les gallotanins ont montré de puissants effets sur la lignée cellulaire HCT116 issues du cancer du côlon humain et un effet protecteur remarquable contre le cancer du sein (**Balan et al., 2007**).

➤ Les anthocyanes

Les anthocyanes sont des pigments hydrosolubles responsables de la coloration rouge, rose, mauve, pourpre, bleue ou violette de la plupart des fleurs et des fruits. Ils sont très répandus dans le règne végétal et proche des flavonoïdes sur le plan de l'origine, de la structure, et des propriétés pharmacologiques (**Bruneton, 2009**). Ils présentent des propriétés cytotoxiques vis-à-vis de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses ; la cyanidine-3-glucoside est capable de réduire le nombre d'adénomes intestinaux au niveau de l'intestin grêle médian (**Khelifi et al., 2013**).



**CHAPITRE II: LES
MÉTHODES D'ÉTUDE DE LA
CYTOTOXICITÉ**

1 Les méthodes d'étude de l'activité cytotoxique

L'homme a toujours utilisé les plantes à des fins multiples, c'est-à-dire, alimentaires, pharmacologiques, cosmétiques...etc. Les plantes médicinales fournissent non seulement un ingrédient actif, mais une multitude de composés aux effets thérapeutiques complémentaires, formant un complexe biochimique équilibré (**Rostand et al., 2018**).

Afin d'évaluer l'efficacité des produits phytochimiques thérapeutiques dans le criblage de médicaments et leur cytotoxicité, plusieurs méthodes d'études *in vitro* et *in vivo* permettent d'évaluer la quantification et la surveillance de la viabilité et de la croissance cellulaires (**Kipré et al., 2019**), et d'examiner la toxicité des produits (**Husoy et al., 1993**).

2 Les tests *in vitro*

Les approches *in vitro* sont de plus en plus appliquées pour évaluer les effets directs des micro-organismes, organes ou cellules en dehors de leur contexte naturel, sur des types de cellules ou de tissus spécifiques dans un environnement contrôlé (**Shaliutina et al., 2021**). De plus, leurs utilisation permet d'éviter des problèmes d'éthique (**Kipré et al., 2019**).

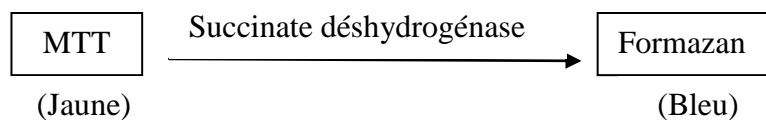
2.1 Le test MTT

➤ Description générale

Le test MTT, a été décrit pour la première fois par Mosmann en 1983 (**Boncler et al., 2014**). La viabilité cellulaire est mise en évidence par un test colorimétrique basé sur la capacité des cellules vivantes à réduire le MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium bromide) en cristaux de formazan bleu (**Husoy et al., 1993**).

➤ Principe

Le principe de ce test est basé sur la réduction du sel de tétrazolium (MTT) en formazan par certains enzymes intracellulaires (Succinate déshydrogénase mitochondriale) dans des cellules viables produisant des cristaux de formazan bleu (**Kipré et al., 2019**).



La quantité du sel formazan produite par les cellules à partir du MTT est mesurée par spectrophotométrie à 540nm. L'intensité de la couleur est directement proportionnelle au degré d'intégrité des mitochondries. La viabilité cellulaire est ensuite calculé par l'équation suivante (**Tilaoui et al., 2015**).

$$\text{Viabilité cellulaire (\%)} = \frac{\text{DOe}}{\text{DOc}} \times 100$$

Où la DOe est la densité optique de l'échantillon et la Doc est la densité optique du contrôle.

Bien que, le MTT soit économique et largement utilisé, il présente plusieurs inconvénients (Luis et al., 2019). Il est généralement cytotoxique, car les cristaux de formazan doivent être solubilisés avec du DMSO⁶ (diméthylsulfoxyde), c'est pour cela qu'on doit respecter le pourcentage du DMSO dans les différentes expériences (Husoy et al., 1993 ; Boncler et al., 2014). Les chercheurs utilisent généralement la doxorubicine et le 5-fluorouracile (5-FU) comme molécules de référence dans cette méthode (Remila et al., 2015).

2.2 Le rouge neutre

➤ Description générale

Le test d'absorption du rouge neutre fournit une estimation quantitative du nombre de cellules vivantes dans une culture. C'est l'un des tests les plus utilisés avec de nombreuses applications biomédicales et environnementales. La plupart des cellules primaires et des lignées cellulaires d'origines diverses, peuvent être utilisés avec succès (Repetto et al., 2008).

➤ Principe

Le colorant rouge neutre dans le tampon phosphate diffuse à travers la membrane cytoplasmique puis s'accumule dans le lysosome de la cellule vivante (Arechabala et al., 1999). L'absorbance est ensuite lue à 540 nm. La densité optique (DO) obtenue est proportionnelle au nombre de cellules vivantes dans le milieu (Aslam khan et al., 2020). La toxicité est calculée en rapportant la DO moyenne lue pour la concentration du composé toxique par rapport à celle de la norme (Arechabala et al., 1999). La viabilité cellulaire est calculée selon l'équation suivante (Aslam khan et al., 2020)

$$\text{Viabilité cellulaire (\%)} = \frac{\text{DOe}}{\text{DOc}} \times 100$$

⁶ C'est un solvant incolore qui dissout à la fois des composés polaires et non-polaires, et qui est miscible dans une large gamme de solvants organiques, ainsi que dans l'eau.

Cette procédure présente des avantages et des inconvénients par rapport à d'autres tests de viabilité largement utilisés. Elle est au moins deux fois plus chère; plus sensible que les autres tests de cytotoxicité (sels de tétrazolium); facilement quantifiable et n'utilise pas de réactifs instable (**Repetto et al., 2008**).

2.3 Le test LDH

➤ Description générale

Le test LDH, est l'un des tests les plus utilisés pour l'évaluation de la viabilité cellulaire suite à une exposition à des substances toxiques.

➤ Principe

Le test LDH est basé sur la mesure de l'activité lactate déshydrogénase dans le milieu extracellulaire. La perte de LDH intracellulaire et sa libération dans le milieu de culture est un indicateur de la mort cellulaire irréversible due aux dommages de la membrane cellulaire (**Fotakis & Timbrell, 2006**). Les niveaux de la LDH libérés sont ensuite mesurés par des kits de test de cytotoxicité (*thermo scientific pierce LDH cytotoxicité*), ensuite, à l'aide d'un spectrophotomètre, l'absorbance est lue. Le pourcentage de la cytotoxicité est calculé par la formule suivante (**Sabrah et al., 2015**).

$$\text{Cytotoxicité (\%)} = \frac{(\text{DOe} - \text{DOcn})}{(\text{DOcp} - \text{DOcn})} \times 100$$

Où le DOcn est la densité optique du contrôle négatif (témoin) et la DOcp est la densité optique du contrôle positif, ou du produit à tester.

Parmi les avantages que présente ce test: la fiabilité; la rapidité et la simplicité d'évaluation (**Fotakis & Timbrell, 2006**).

2.4 Le test au bleu de trypan

➤ Description générale

Le bleu de trypan est un colorant vital hydrophile utilisé dans les cultures cellulaires dans le but de différencier les cellules vivantes (non colorées) des cellules mortes (colorées) (**García-Pérez et al., 2010**).

➤ Principe

Cette méthode est basée sur la coloration des cellules mortes. Le bleu de trypan est un colorant qui est absorbé par toutes les cellules (mortes et vivantes), mais par des mécanismes nécessitant de l'énergie (ATP) les molécules vont être rejetées à l'extérieur des cellules vivantes. Ainsi, seulement les cellules mortes qui resteront colorées. Le comptage se fait par l'hémocytomètre Malassez et le pourcentage de viabilité cellulaire est calculé par la formule suivante (Tilaoui et al., 2015).

$$\text{Viabilité cellulaire (\%)} = \frac{\text{Cellules viables (non colorées)}}{\text{Nombre total de cellules}} \times 100$$

Les chercheurs utilisent la gemcitabine comme molécule de référence dans cette méthode (Celano et al., 2004).

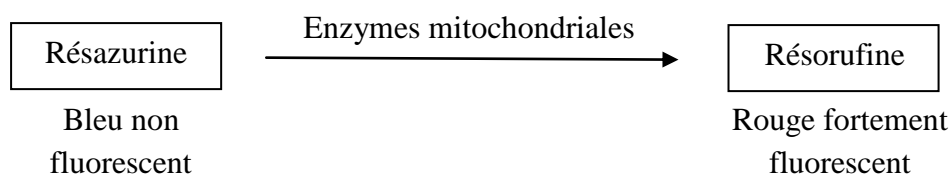
2.5 Le test Prestoblue (Pb)

➤ Description générale

Cet essai est une méthode de dosage par fluorescence, utilisé pour mesurer la viabilité cellulaire. Le Pb est un nouveau réactif récemment mis sur le marché, il s'agit d'un produit qui est à base de Résazurine (Xu et al., 2015). Le Résazurine est un colorant soluble dans l'eau et non toxique pour les cellules (Boncler et al., 2014).

➤ Principe

Le principe de cette méthode est basé sur la conversion de la Résazurine en sa forme réduite le Résorufine par les enzymes mitochondriales des cellules viables dans les systèmes testés. En conséquence de la réduction, le réactif change de couleur ainsi qu'un changement de fluorescence, qui passe d'un bleu pratiquement non-fluorescent vers une couleur rouge fortement fluorescente (Boncler et al., 2014 ; Gaucher & Jarraya, 2015).



La conversion est proportionnelle au nombre de cellules métaboliquement actives, et elle est déterminée quantitativement, soit en utilisant la spectrophotométrie où l'absorbance est lue à 570 nm, soit en utilisant la fluorescence où la moyenne de l'intensité de la fluorescence (excitation à 570 nm ; émission 610 à nm). La viabilité cellulaire est ensuite exprimée en pourcentage (%) (**Boncler et al., 2014 ; Mariquit et al., 2018**).

Dans le cas où la lecture se fait par la spectrophotométrie la viabilité cellulaire est calculée par l'équation suivante (**Mariquit et al., 2018**).

$$\text{Viabilité cellulaire (\%)} = \frac{\text{DOe} - \text{DOcn}}{\text{DOcp} - \text{DOcn}} \times 100$$

PrestoBlue a de nombreuses caractéristiques essentielles. Il s'agit d'un test rapide, hydrosolubles, non toxique pour les cellules, permettant un suivi continu des cellules. De plus, les changements de viabilité cellulaire suivis par cette méthode peuvent être détectés par colorimétrie ou fluorométrie, avec une sensibilité élevée (inférieure à 100 cellules par puits). Le dosage PB est considéré comme le dosage vivant le plus rapide pour évaluer la viabilité cellulaire avec une étape d'incubation aussi courte que 10 min (**Boncler et al., 2014**). La zéocine est un médicament anticancéreux de référence utilisé comme contrôle positif (**Mariquit et al., 2018**).

3 Les tests *in vivo*

Pour que les scientifiques comprennent comment les cancers se développent et se propagent dans tout le corps et découvrent de nouvelles techniques plus efficaces afin de diagnostiquer et traiter les cancers, il est nécessaire de mener des recherches sur des animaux vivants (**Workman et al., 2010**).

Les méthodes *in vivo* sont réalisées le plus souvent sur les différentes espèces d'animaux de laboratoires. L'espèce la plus communément utilisée est le rat, bien que d'autres études soient également menées avec des lapins, ou encore le cobaye, le porc et le singe (**Bartek et al., 1972**).

Les animaux utilisés dans ces essais représentent des systèmes biologiques intégrés qui miment les complexités des modèles humains (**OCDE, 2018**).

3.1 Essai de Stimulation Locale des Ganglions Lymphatiques: Brdu-ELISA

➤ Description générale

La méthode ELGL: BrdU-ELISA (5-Bromo-2'-Deoxyuridine) (Dosage immunoenzymatique) est appliquée *in vivo*, pour identifier les substances ayant un effet toxique sur la peau (James & Hawker, 2003).

➤ Principe

L'ELGL: BrdU-ELISA repose sur le principe que les sensibilisants induisent une prolifération primaire de lymphocytes dans les ganglions lymphatiques drainant le site de l'application du produit chimique testé (OCDE, 2018).

La BrdU est un analogue de la thymidine qui s'incorpore de la même manière dans l'ADN de cellules en prolifération. L'incorporation de la BrdU est quantifiée par ELISA, grâce à un anticorps spécifique de la BrdU marqué par la peroxydase. Cette enzyme réagit ensuite avec un substrat ajouté spécialement pour produire un composé coloré (Maeda & Takeyoshi, 2019).

Les résultats obtenus pour chaque groupe de traitement sont exprimés par un indice de stimulation (IS) moyen. Cet IS s'obtient en divisant l'indice de marquage BrdU moyen de chaque groupe ayant reçu le produit chimique testé ou le témoin positif par l'indice de marquage BrdU moyen du groupe témoin traité avec le solvant témoin véhicule (TV) (OCDE, 2018).

L'indice de marquage BrdU est calculé comme suit:

$$\text{Indice de marquage BrdU} = (\text{ABS}_{\text{em}} - \text{ABS blanc em}) - (\text{ABS}_{\text{réf}} - \text{ABS blanc réf})$$

Où em = longueur d'onde d'émission ; et réf = longueur d'onde de référence.

3.2 Le test CAM de l'embryon de poulet

➤ Description générale

Au cours du développement aviaire, les couches mésodermiques de l'allantoïde et du chorion fusionnent pour former la CAM (*chorioallantoic membrane*). Cette structure se développe rapidement en générant un riche réseau vasculaire qui fournit une interface pour l'échange de gaz et de déchets, elle est également reliée à la circulation embryonnaire par deux artères allantoïdiennes et une veine allantoïdienne (Ribatti, 2017).

Cette membrane peut être utilisée dans différents tests, pour l'étude des greffes tissulaires, la croissance tumorale, les métastases ainsi que l'analyse des molécules angiogéniques et anti-angiogéniques (**Ribatti, 2017**). C'est pourquoi les tests CAM ont été largement utilisés pour étudier l'Angiogénèse et l'invasion tumorale des cancers colorectaux, de la prostate, de l'ovaire et du cerveau. (**Lokman et al., 2012**).

➤ Principe

Cette méthode peut être effectuée par différentes manières:

✓ *Ex ovo*

L'embryon et ses membranes extra-embryonnaires peuvent être transférés dans une boîte de Pétri au jour 3 ou 4 de l'incubation, la CAM se développe au sommet sous forme d'une membrane plate et atteint le bord de la boîte pour fournir une monocouche bidimensionnelle sur laquelle plusieurs greffes peuvent être placées. L'accessibilité de l'embryon est grandement améliorée en dehors de la coquille (**Ribatti, 2017**).

✓ *In ovo*

Le 3^{ème} jour de l'incubation, une fenêtre carrée est ouverte dans la coquille après le retrait de 2 à 3 ml d'albumine pour détacher la CAM de la coquille elle-même, les vaisseaux CAM sous-jacents sont alors révélés. La fenêtre est scellée avec un verre et l'incubation se poursuit jusqu'au jour de l'expérience. Cette technique peut préserver un environnement plus physiologique (**Ribatti, 2017**).

Entre 2 et 5 jours après l'inoculation des cellules tumorales, les xéno-greffes⁷ tumorales deviennent visibles et sont alimentés en vaisseaux d'origine CAM. Des nanoparticules virales sont utilisées pour visualiser le système vasculaire nouvellement formé dans des tumeurs en expansion. Ceci permet l'identification des cellules tumorales dans la CAM ainsi que dans les organes internes de l'embryon, tels que: les poumons, le foie et le cerveau (**Ribatti, 2017**).

Les médicaments délivrés à la CAM peuvent atteindre la circulation systémique, après absorption à travers la membrane. Au cours du développement de systèmes d'administration de médicaments, les embryons de poulet peuvent être utilisés pour évaluer l'activité ou la toxicité d'un médicament (**Ribatti, 2017**).

A la fin de l'expérience, environ aux 12^{ème} jours d'incubation les coquilles d'œufs sont doucement retirées et les CAM sont soigneusement séparées et examinées avec ou sans microscope. Ensuite un stéréomicroscope est utilisé pour prendre des photos pour analyser le

⁷ Désigne la transplantation d'un greffon (xénotransplantation) où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur.

nombre et la longueur des vaisseaux sanguins. La photo est analysée par le programme Image J (Seifaddinipour et al., 2018).

➤ **Avantages**

Le test CAM est une technique robuste qui peut être utilisée pour surveiller l'invasion des lignées cellulaires du cancer de l'ovaire et pour évaluer le rôle de nouvelles molécules et les cibles thérapeutiques potentielles. C'est une alternative intéressante aux modèles murins *in vivo* pour l'étude de l'invasion et des métastases du cancer de l'ovaire (Lokman et al., 2012).

Le CAM est un modèle relativement simple, rapide et peu coûteux qui permet le dépistage d'un grand nombre d'échantillons pharmacologiques en peu de temps; ne nécessite pas de procédures administratives pour obtenir l'approbation du comité d'éthique pour l'expérimentation animale. De plus, étant naturellement immunodéficient, l'embryon de poulet peut recevoir des transplantations de différents tissus et espèces, sans réponse immunitaire en plus que la méthode *in ovo* présente un taux de survie de 70 % au 14^{ème} jour d'incubation (Lokman et al., 2012).

➤ **Inconvénients**

La viabilité à long terme est souvent plus faible dans les cultures sans coquille (*ex ovo*) et une grande attention doit être accordée à la prévention du dessèchement de l'embryon (Ribatti, 2017).

Les recherches ont révélé que le taux de survie pour la méthode *ex ovo* est très faible et seulement 10 % des embryons qui peuvent survivre jusqu'au 14^{ème} jour d'incubation (Lokman et al., 2012).

3.3 La ligne directrice 423 de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique)

➤ **Description générale**

Cette méthode est utilisée pour le test de toxicité aiguë par voie orale en utilisant trois animaux d'un même sexe pour suivre leur mortalité et/ou leur état moribond (OCDE, 2001). Les animaux doivent être à jeun avant l'administration de la substance et leur poids individuel doit être déterminé juste avant l'administration. Après, la substance d'essai est administrée en une seule dose, en utilisant une sonde gastrique, ensuite les changements de poids doivent être calculés et enregistrés. A la fin de l'essai, les animaux survivants sont pesés puis sacrifiés à fin de procéder aux différents tests complémentaires (Manda et al., 2017).

➤ Principe

Le principe de cet essai est basé sur un processus séquentiel, utilisant un nombre minimum d'animaux permettant de classer des substances par ordre de toxicité. Les animaux sont marqués et répartis en lots: lot témoin (gavage à l'eau distillé) et les autres lots tests (gavage des différentes concentrations de la substance à testé).

Après administration des différentes solutions, l'observation comportementale a été faite dans des intervalles de temps de 30 mn, 02h et 04h. Les paramètres suivant ont été observés afin d'évaluer la toxicité sur le plan physique: la modification de la couleur de la peau, de l'aspect des poils, de la couleur des yeux, les tremblements, les convulsions, la salivation, la diarrhée, la sensibilité au son, le sommeil et l'enregistrement de décès (**Nga et al., 2020**).



CHAPITRE III:
PISTACIA LENTISCUS

1 La description botanique de la plante

P. lentiscus (Pistachier lentisque) est une plante médicinale appartenant à la famille des Anacardiaceées (**Giaginis & Theocharis, 2012**). C'est un arbuste à feuilles persistantes qui ne dépasse pas les 2,5 à 3 m de hauteur. Il est majoritairement localisé dans des sites arides de la région méditerranéenne (**Hammiche, 2015**).



Figure 05: Arbrisseau du *P. lentiscus* (photo originale prise par nous même à Tighermet).

Les feuilles sont persistantes, composées, possédant un nombre pair de folioles (4 à 10), glabres et ovales elliptiques ou lancéolées. Ayant une couleur vert sombre en dessus et plus pales et mates en dessous portant une nervure centrale profonde (figure 06) (**Rameau et al., 2008**).



Figure 06: Les feuilles de *P. lentiscus* (**Bammou et al., 2015**).

- Les fleurs sont unisexuées d'environ 3mm, apparaissent au printemps et sont très aromatiques. On différencie les fleurs femelles des fleurs mâles grâce à leur couleur, vert jaunâtre pour les femelles et rouge foncé pour les mâles (figure 07) (Bartels, 1998).



Figure 07: Les fleurs du *P. lentiscus* (Bammou et al., 2015).

- Les fruits sont sous forme de petites drupes comestibles, arrondit et d'environ 2 à 4 mm, elles sont remplies par des nucléoles de la même forme et caractérisés par une couleur rougeâtre qui devient brunâtre à leurs maturité en automne (figure 08) (Bartels, 1998 ; Rameau et al., 2008).



Figure 08: Les fruits de *P. lentiscus* (Bammou et al., 2015).

2 La classification systématique

Ci-dessous un tableau résumant la classification botanique de la plante.

Tableau IV: Classification botanique de *Pistacia lentiscus* (Quezel, 1963).

| | |
|---------------------------|---------------------------|
| <i>Règne</i> | Plantae |
| <i>Embranchement</i> | Spermaphytes |
| <i>Sous embranchement</i> | Angiospermes |
| <i>Classe</i> | Dicotylédone |
| <i>Sous classe</i> | Dialypétales |
| <i>Ordre</i> | Sapindale |
| <i>Famille</i> | Anacardiaceés |
| <i>Genre</i> | <i>Pistacia</i> |
| <i>Espèce</i> | <i>Pistacia lentiscus</i> |

3 Les noms vernaculaires

Différents noms ont été attribués pour cette espèce en fonction de la population et de la situation géographique, comme l'indique le tableau ci-dessous (Hamliche, 2015).

Tableau V: Noms vernaculaires de *P. lentiscus*.

| | |
|--------------------------------|---|
| <i>Berbères</i> | Tidekt, amadagh |
| <i>Est algérien</i> | Gadhoun |
| <i>Afrique du nord (arabe)</i> | Darw, derw |
| <i>Espagne</i> | Lentisco |
| <i>Allemagne</i> | Mastixbaum |
| <i>Angleterre</i> | Chios mastic tree |
| <i>France</i> | Arbre du mastic, lentisque, le pistachier |

4 La répartition géographique de la plante

Le lentisque est originaire du bassin méditerranéen, il pousse à l'état sauvage dans la garrigue et sur les sols en friche (figure 09) (Iserin, 2001).

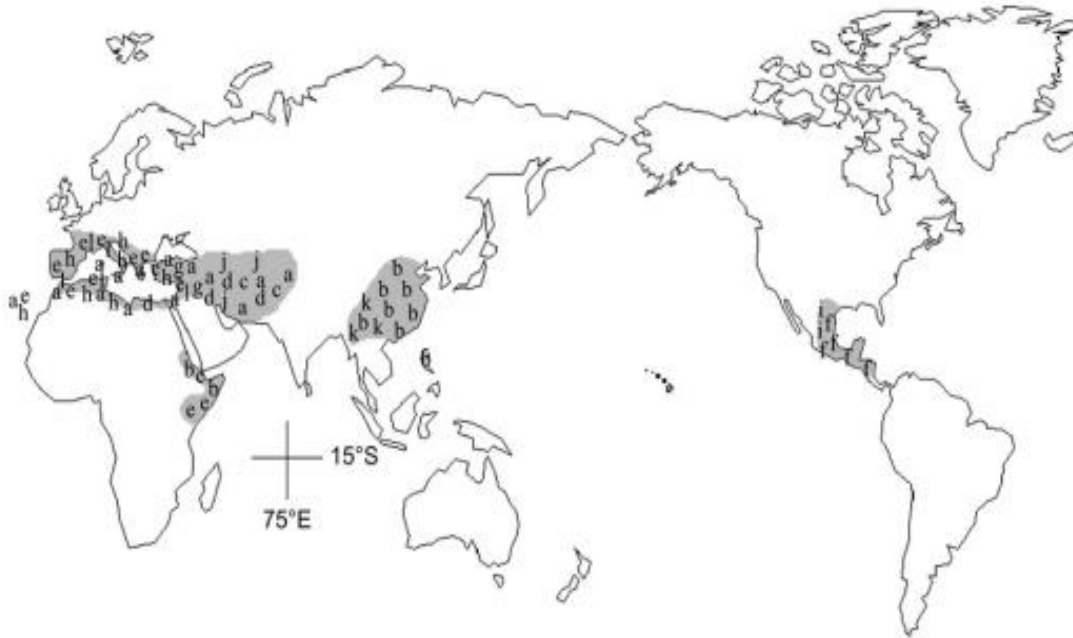


Figure 09: Distribution de 11 espèces de *Pistacia* y compris *P. lentiscus* dans le bassin méditerranéen (Yi et al., 2008).

5 L'utilisation pharmacologique

La pharmacopée traditionnelle kabyle fait appel, en priorité, au règne végétal. Elle utilise des plantes qui poussent en abondance à portée de la main ou qui sont disponibles dans chaque habitation (Hammiche, 2015).

Toutes les parties de *P. lentiscus* (feuilles, fruits, écorces ...) sont utilisées dans le traitement traditionnel en Algérie (Charid et al., 2020).

Les feuilles sont dotées d'une forte activité anti-fongique, anti-bactérienne (Benhammou et al., 2008) anti-oxydante (Boukerouis et al., 2016) anti-inflammatoire, cytoprotectrice et anti-cancéreuse (Remila et al., 2015). Elles sont également employées dans le traitement de certaines maladies comme la toux, la bronchite (Hammiche, 2015), l'asthme et le rhumatisme (Charid et al., 2020).

Les fruits non comestibles fournissent une huile claire, utilisée dans le traitement des petites blessures, brûlures légères, érythème et le traitement des ulcères (Rameau et al., 2008). Les baies de *P. lentiscus* sont riches en anthocyanes, qui confèrent des propriétés

antioxydantes et induisent l'autophagie, un mécanisme qui améliore la chimio-prévention (Yemmen et al., 2017).

La résine connue sous le nom de « mastic » est peu utilisée aujourd'hui, néanmoins, elle peut être efficace contre les affections bronchiques, la toux, la diarrhée, les ulcères, les douleurs gastriques, les douleurs abdominales et les furoncles (Iserin, 2001). Elle a été également employée comme masticateur⁸ par les dentistes pour obturer les dents cariées (Iauk et al., 1996).

La résine est utilisée traditionnellement comme suit: une demi-cuillerée à café de mastic pulvérisé est mélangé avec un peu d'eau ou avec un œuf battu pour les atteintes bronchiques et pulmonaires. Bouillie avec du lait, très efficace contre les maux de gorge et les affections de la cavité buccale (Hammiche, 2015).

Les données les plus complètes à ce jour ont indiqué que la gomme mastic offre une protection contre les dysfonctionnements gastro-intestinaux et les infections bactériennes. Des preuves substantielles ont également suggéré que la gomme de mastic présente des propriétés hépatoprotectrices, cardioprotectrices, anti-inflammatoires/antioxydantes et antiathérogènes⁹. Au cours de la dernière décennie, diverses études ont révélé des propriétés antiprolifératives potentielles de la gomme mastic contre plusieurs types de néoplasie humaine (Giaginis & Theocharis, 2012). Elle possède également des propriétés antitumorales remarquables contre les carcinomes de la prostate, du côlon, des poumons et du pancréas (Bouyahya et al., 2019).

Plusieurs études ont également rapporté que l'huile essentielle des parties aériennes de *P. lentiscus* possède des propriétés antifongiques et antibactériennes appréciables, en revanche l'huile de fruits du lentisque est souvent utilisée comme un remède d'application externe locale, sous forme d'onguent¹⁰ pour soigner les brûlures ou les douleurs dorsales (Hammiche, 2015).

6 La composition chimique de *P. lentiscus*

P. lentiscus possède une grande importance nutritionnelle et industrielle, en particulier dans l'industrie pharmaceutique (Azib et al., 2019).

Diverses études menées par plusieurs équipes de recherches ont permis l'identification de nombreux constituant de différentes classes chimiques telles que les tannins, les flavonoïdes,

⁸ C'est-à-dire le fait de broyer les aliments avec les dents avant de les ingérer.

⁹ C'est-à-dire qu'il intervient contre le dépôt de cholestérol dans les vaisseaux.

¹⁰ Médicament de consistance pâteuse que l'on applique sur la peau.

les anthocyanes, les acides phénoliques et les triterpénoïdes, qui sont responsables de plusieurs propriétés pharmacologiques, telles que les activités anti-inflammatoire, anticancéreuse, anti-oxydante, antiulcéreuse, antiathérogène, l'activité hépato-protectrice (Remila et al., 2015) et neuroprotecteur (Azib et al., 2019).

Les principaux composés des huiles essentielles de feuilles de *P. lentiscus* sont le myrcène (33,46 %) et le α -pinène (19,20 %), tandis que le limonène (18,26 %) et le α -pinène (20,46 %) sont les principaux composés des huiles essentielles de fruits de *P. lentiscus* (Bouyahya et al., 2019).

Le α -pinène, le β -myrcène, le β -pinène, le limonène et le β -caryophyllène se sont avérés être les principaux constituants de la gomme mastic (Giaginis & Theocharis, 2012).

7 L'effet cytotoxique du *P. lentiscus*

7.1 L'effet cytotoxique du mastic

Balan et ses collaborateurs ont mené une étude *in vitro* en 2007 sur l'effet anticancéreux du mastic de *P. lentiscus* sur le cancer du colon humain (HCT116). Ils ont démontré que la gomme du mastic de Chios (GMC) contient des composés qui inhibent la prolifération cellulaire et induisent la mort des HCT116. Ils ont utilisé comme témoin des cultures traitées seulement avec de l'éthanol à 0.5%. Les résultats obtenus ont montré que le traitement avec la GMC induit l'arrêt cellulaire à la phase G1 par une accumulation importante de cellules, le détachement des cellules du substrat permet l'activation des pro-caspases-8, 9 et 3. L'activation de la caspase-3 dégrade des protéines cellulaires spécifiques et vitales, entraînant ainsi la dégradation de l'ADN nucléaire et la mort apoptotique des cellules.

Au cours de la dernière décennie, diverses études ont démontré des effets cytotoxiques de la gomme mastic, de l'huile et de leurs extraits contre plusieurs types de cancer, comme résumé dans le tableau VI (Giaginis & Theocharis, 2012).

Tableau VI: Activité anticancéreuse de la gomme et des extraits de mastic chios (Giagnis & Theocharis, 2012).

| <i>Type de mastic</i> | <i>Type de cancer</i> | <i>Résultats et/ou mécanisme d'action</i> |
|--------------------------------------|--|---|
| Gomme de mastic | Cellules HL-60 de leucémie promyélocytaire | Suppression de la prolifération cellulaire |
| | Cellules de leucémie myéloblastique ML-1 et KG-1 | Induction de l'apoptose |
| Extrait hexanique de la gomme mastic | Cellules HCT116 du cancer du côlon | Suppression de la prolifération cellulaire Induction de l'apoptose Activation des caspases 3,8 et 9 |

7.2 L'effet cytotoxique des extraits de *P. lentiscus*

L'évaluation de la cytotoxicité des extraits de feuilles et de fruites de *P. lentiscus* sur les lignées cellulaires B16F10 (cellules de mélanome de souris) et EMT6 (carcinome mammaire de souris) a été menée par **Remila et ses collaborateurs** en **2015**. La doxorubicine et le 5-fluorouracile (5-FU) ont été utilisées comme des substances synthétiques anticancéreuses standards tandis que la quercétine et l'acide gallique comme composés phénoliques de références pour l'évaluation de l'activité cytotoxique.

Les résultats obtenus ont montré une activité cytotoxique remarquable des extraits bruts des deux parties de la plante contre la lignée cellulaire B16F10, cette cytotoxicité est induite par un détachement cellulaire probablement due à la mort cellulaire (apoptose). Par contre l'incubation des EMT6 en présence de différentes concentrations (25, 50, 75 et 100 μ g/ml) d'extraits bruts de feuilles et de fruits de *P. lentiscus* n'a induit aucune inhibition significative de la prolifération de ces cellules (**Remila et al., 2015**).

Une autre étude a été réalisée pour évaluer l'activité antiproliférative d'un extrait enrichi en polyphénols obtenu à partir des feuilles, fruits et de tiges de la plante contre les deux lignées cellulaires AGS (adénocarcinome gastrique) et la CaCo2 (lignée cellulaire du cancer du colon), en utilisant différents solvants (méthanol, éthanol et eau distillée). La doxorubicine a été utilisée comme témoin positif dans cette expérimentation. Les résultats ont montré que les extraits méthanoliques de feuilles ont exhibé une puissante activité cytotoxique, tandis que, les extraits obtenus par des extractions à l'éthanol et à l'eau ont présenté une faible cytotoxicité. En revanche, les extraits qui ont été préparé à partir de fruits et de tiges n'ont pas induit une diminution de la viabilité de ces lignées étudiées (**Yemmen et al., 2017**).

Afin d'évaluer les propriétés cytotoxiques d'un extrait chloroformique de feuilles de *P. lentiscus* sur les lignées cellulaires neuronales SH-SY5Y et SK-N-BE(2)C, différentes techniques ont été employées. Les résultats ont montré que ce dernier exerce des inhibitions dépendantes de la dose et du temps. Il a été également démontré que cet extrait a provoqué une augmentation massive de l'intensité du signal d'activité de la caspase-3 par la présence de deux produits de clivage, induisant ainsi des fragmentations d'ADN. Un autres mécanisme a été déterminé dans la lignée cellulaire SHSY5Y, où le PL-C induit une augmentation du taux intracellulaire du glutathion (GSSG/GSH), qui est considéré comme un marqueur de stress oxydatif, provoquant ainsi le déclenchement de la machinerie de mort cellulaire via l'apoptose (Piccolella et al., 2016).

Pour pouvoir déterminer l'effet cytotoxique d'un extrait méthanolique des feuilles de *P. lentiscus* (EMFPL) sur le HGSOV (*High Grade Serous Ovarian Carcinoma*) quatre lignées cellulaires ont été utilisées, où trois tumeurs primaires (OCC48, O2385 et O2418) ont été caractérisées comme HGSOV et une (O2342) comme CCC (carcinome à cellule claire), en utilisant le carboplatine comme médicaments de référence (Charid et al., 2020).

Les résultats obtenus ont montré que cet extrait induit l'apoptose et inhibe l'angiogenèse dans HGSOV par plusieurs mécanisme tels que: l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT et une diminution de la libération d'IL6 (Charid et al., 2020).

Il a été également démontré que le traitement par EMFPL en association avec le carboplatine a augmenté la sensibilité à la chimiothérapie dans les lignées cellulaires primaires HGSOV. Ceci dit que le EMFPL pourrait être une nouvelle approche thérapeutique prometteuse chez les patients HGSOV pour améliorer la réponse au platine (Charid et al., 2020).

7.3 L'effet cytotoxique des huiles de *P. lentiscus*

➤ Les huiles fixes

Afin d'étudier l'activité antiproliférative de l'huile de graines de *P. lentiscus* sur les cellules cancéreuses BHK 21 (Cellule rénale de bébé hamster), en comparaisant avec des cellules témoins non traitées, plusieurs tests ont été effectués. Les résultats de cette étude ont montré que les différentes concentrations de l'huile fixe de *P. lentiscus* ont provoqué l'inhibition de la prolifération des cellules BHK 21, en réduisant la viabilité des cellules par apoptose. Le nombre de mortalité cellulaire était proportionnel aux concentrations de l'extrait. (Mezni et al., 2016).

Cet effet antiprolifératif de l'huile fixe de *P. lentiscus* contre les cellules BHK21 est probablement lié à sa composition en acides gras. Plusieurs études ont également montré que les acides gras inhibent la prolifération des cellules cancéreuses (**Lior et al., 2003 ; pierre et al., 2013**). L'acide oléique, qui est le composant majeur de cette huile, est connu pour son effet cytotoxique, et qui provoque la mort cellulaire par apoptose (**Mezni et al., 2016**).

➤ Les huiles essentielles

Des concentrations croissantes de l'huile essentielle de *P. lentiscus* (HEPL) des parties aérienne (fruit, feuille et branche) ont été testées sur une grande variété de cellules cancéreuses cultivées provenant des CaCo-2 (adénocarcinome du côlon), FTC-133 (carcinome folliculaire de la thyroïde), HeLa (carcinome du col de l'utérus), Hep G2 (carcinome du foie), LNCaP (carcinome de la prostate), MDA-MB-231 (carcinome du sein) et NCI-H1975 (adénocarcinome pulmonaire), de plus des fibroblastes (AG-09429) ont été utilisés comme cellules témoins saines (**Catalani et al., 2017**).

Les résultats ont montré que le FTC-133 (carcinome folliculaire de la thyroïde) a présenté la lignée cellulaire cancéreuse la plus sensible, tandis que, les fibroblastes sains AG-09429 sont les cellules les plus résistantes, démontrant ainsi une action cytotoxique sélective de l'huile essentielle contre les cellules tumorales. L'HEPL a également inhibé la capacité de la formation de colonies de cellules FTC-133, suggérant que, certains de ses constituants pourraient affecter la survie des cellules tumorales afin de supprimer la colonisation des cellules cancéreuses (**Catalani et al., 2017**).

L'HEPL provoque également l'activation des voies apoptotiques intrinsèques et extrinsèques (apoptose) associées à une diminution significative des niveaux de HIF-1 α dans cette lignée cellulaire indiquant peut-être une modulation négative du facteur hypoxique par certains composants de l'HEPL.

En effet, le co-traitement avec des médicaments chimiothérapeutiques, en particulier, le 5-FU a permis, de façon plus importante, la diminution de la viabilité cellulaire (**Catalani et al., 2017**).

Dans une autre étude, l'effet cytotoxique de HEPL (fruits et feuilles) sur les lignées cellulaires cancéreuses d'adénocarcinome RD et L20b a été évalué. Les résultats obtenus ont montré que tous les échantillons d'huiles essentielles sont pourvus d'une activité anticancéreuse plus élevées sur les lignées cellulaires testées par rapport aux cellules témoins PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*) (**Bouyahya et al., 2019**).

Cependant, l'effet cytotoxique présenté par l'huile essentielle des fruits contre les lignées cellulaires cancéreuses L20B et RD était plus important que l'effet exprimé par l'huile essentielle des feuilles. De plus, RD est plus sensible à l'huile essentielle des fruits que les lignées cellulaires L20B. La différence entre les effets cytotoxiques enregistrés par les huiles essentielles des deux parties de la plante est probablement attribuée à la différence de leur composition chimique et de la sensibilité des lignées cellulaires testées (**Bouyahya et al., 2019**).

Une nouvelle étude menée par **Siano et son équipe** en **2020** a révélé pour la première fois que l'huile essentielle de fruit de *P.lentiscus* peut empêcher de manière significative la prolifération cellulaire dans la lignée cellulaire HT29 (cancer du côlon humain). Par conséquent, l'utilisation d'une seule lignée cellulaire et l'absence de marqueurs moléculaires suffisants, rend le mécanisme d'action inconnu. Toutefois, l'auteur suggère que cet effet est probablement dû à la capacité des polyphénols à réguler la progression du cycle cellulaire à plusieurs niveaux. Par conséquent, l'identification de biomarqueurs spécifiques (tels qu'une augmentation/diminution importante de cyclines spécifiques) aidera à identifier les composés les plus actifs et leurs mécanismes d'action à l'avenir.



**CONCLUSION ET
PERSPECTIVES**

Aujourd'hui, la thérapie par les plantes médicinales constitue un vrai patrimoine dans le domaine de la santé publique où la diversité en propriétés biologiques est liée certainement aux vertus thérapeutiques attribuées à une gamme extraordinaire de molécules bioactives synthétisées par la plante. Ces dernières sont utilisées dans le traitement de plusieurs maladies telles que (les infections, les inflammations, les troubles digestifs et le cancer). Plusieurs études ont été menées sur les propriétés anticancéreuses de *Pistacia lentiscus*.

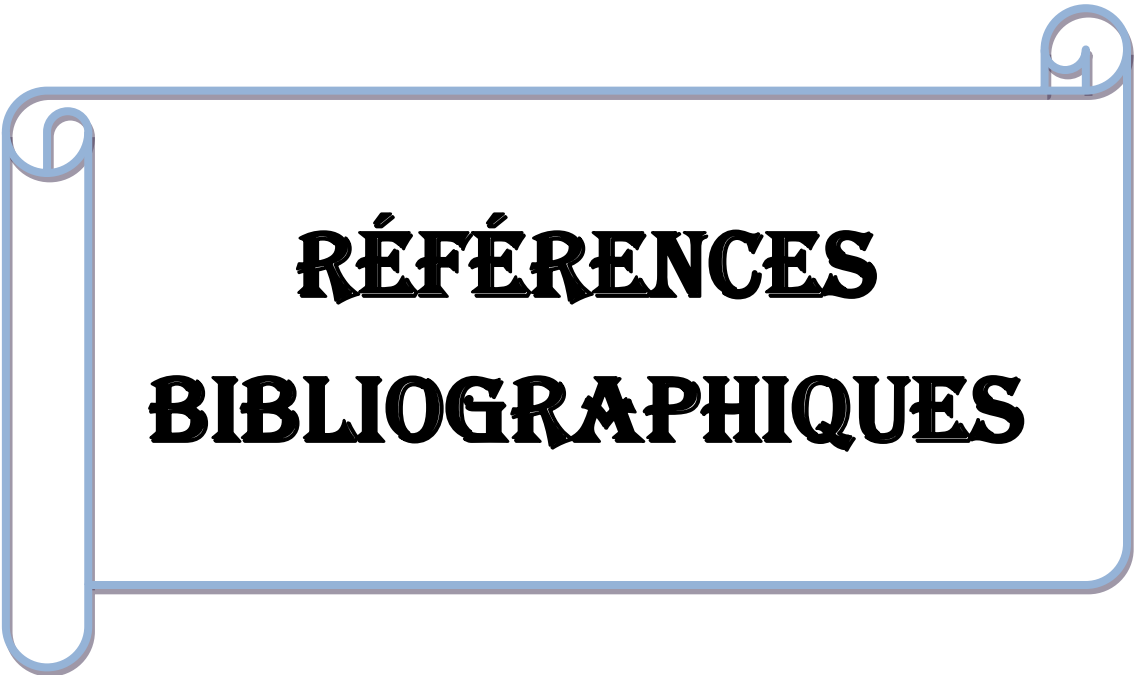
Les résultats obtenus par les différentes équipes de recherche, en utilisant un ensemble de méthodes et de tests *in vitro* ou *in vivo* ont montrés que les extraits de *P. lentiscus* présentent une activité cytotoxique remarquable sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses telles que (cancer de côlon, de la prostate, de leucémie, de l'ovaire, les reins et les lignées cellulaires neuronales).

Plusieurs mécanismes d'action ont été suggérés à savoir ; l'induction d'une apoptose, l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'activation des caspases et la fragmentation de l'ADN des cellules cancéreuses.

Par ailleurs, de nombreuses publications s'intéressent également à la recherche d'autres mécanismes, au développement d'agents anticancéreux à partir des substances identifiées et isolées à partir des extraits de plantes. Dans ce contexte, il serait intéressant d'évaluer cette activité sur les composés présents dans les différentes parties de *Pistacia lentiscus* à savoir les acides phénoliques (glucogallin, acide gallique, l'acide galloyl quinique, l'acide digalloyl quinique et l'acide trigalloyl quinique), et les flavonoïdes (myricétine rutinoside, myricétine glucoside, myricétine rhamnoside, quercétine rutinoside, quercétine glucoside et quercétine rhamnoside).

L'évaluation de l'effet antiprolifératif de ces extraits sur d'autres modèles cellulaires provenant d'autres cancers est d'une extrême importance.

Egalement, la réalisation d'autres investigations phytochimiques et pharmacologiques complémentaires afin de prouver scientifiquement l'utilisation de cette plante qui constitue encore la base de nombreuses thérapeutiques dans plusieurs pays.



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- ❖ Arab K., Bouchenak O. and Yahiaoui K. (2014). Phytochemical study and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activity of essential oils and phenolic compounds of *Pistacia lentiscus L.* *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 6(1): 77-91.

- ❖ Ardaillou R. (2002). La therapie genique: sa place actuelle et son avenir. *La Revue de médecine interne*, 8(23): 679-682.

- ❖ Arechabala B., Coiffard C., Rivalland P., Coiffard L. J. M. and Roeck- Holtzhauer Y. (1999). Comparison of cytotoxicity of various surfactants tested on normal human fibroblast cultures using the neutral red test, MTT assay and LDH release. *Journal of applied toxicology*, 19(3): 163-165.

- ❖ Aslam Khan M. U., Mehboob H., Abd Razak S. I., Yahya M. Y., Mohd Yusof A.H., Ramlee M. H. and Amin, R. (2020). Development of polymeric nanocomposite (xyloglucan-co-methacrylic acid/hydroxyapatite/sio2) scaffold for bone tissue engineering applications— in-vitro antibacterial, cytotoxicity and cell culture evaluation. *Polymers*, 12(6):1238.

- ❖ Azib L., Debbache-benaida N., Da costa G., Atmani-kilani D., Saidene N., Ayouni K., Tristan R. and Atmani D. (2019). *Pistacia lentiscus L* Leaves extract and its major phenolic compounds reverse aluminium-induced neurotoxicity in mice. *Industrial Crops and Products*, 137: 576-584.

- ❖ Bagot J. L. (2013). *Cancer et homéopathie. Kandern: Unimedica: Narayana.* 301 p.

- ❖ Bartek M. J., Labudde J. A. and Maibach H. I. (1972). Skin permeability *in vivo*: comparison in rat, rabbit, pig and man. *Journal of Investigative Dermatology*, 58(3): 114-123.

- ❖ Balan K. V., Prince J., Han Z., Dimas K., Cladaras M., Wyche J. H., Sitaras N.M. and 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.

- ❖ Bammou M., Daoudi A., Slimani I., Najem M., Bouiamrine E. H., Ibijbijen J. and Nassiri L. (2015). Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus L.*»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of applied biosciences*, 86: 7966-7975.

- ❖ Bärtels A. (1998). *Guide des plantes du bassin méditerranéen: Ulmer.* 398 p.

- ❖ Benhammou N., Bekkara F. A. and Panovska T. K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2 (2): 22-28.

- ❖ Béliveau R. and Gingras D. (2007). Role of nutrition in preventing cancer. *Canadian Family Physician*, 53(11):1905-1911.

- ❖ Boncler M., Różalski M., Krajewska U., Podsędek A. and Watala, C. (2014). Comparison of PrestoBlue and MTT assays of cellular viability in the assessment of anti-proliferative effects of plant extracts on human endothelial cells. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 69(1): 9-16.

- ❖ Boukerouis D., Atmani D. and Djebbar A. (2016). Caractérisation de l'activité antioxydante des extraits de *Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia*. *Revue des Substances Naturelles et Innovation Thérapeutique*, 2(1): 33-36.

- ❖ Bouyahya, A., Assemian, I. C. C., Mouzount H., Bourais I., Et-touys A., Fellah H., Benjouad A. and Dakka N, Bakri, Y. (2019). Could volatile compounds from leaves and fruits of *Pistacia lentiscus* constitute a novel source of anticancer, antioxidant, antiparasitic and antibacterial drugs?. *Industrial crops and products*, 128, 62-69.

- ❖ Bruneton J. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, des plantes médicinales*. Paris: TEC et DOC, EM inter. 4ème édition. 259-441.

- ❖ Catalani S., Palma F., Battistelli S. and Benedetti S. (2017). Oxidative stress and apoptosis induction in human thyroid carcinoma cells exposed to the essential oil from *Pistacia lentiscus* aerial parts. *PloS one*, 12(2): 1-12.

- ❖ Catier O. and Roux d. (2007). *Botanique pharmacognosie phytothérapie. Cahiers du préparateur en pharmacie*. Paris: Groupe Liaisons. 3ème édition. 72-74.

- ❖ Charid I., Kessler M., Darb-Esfahani S., Zemojtel T., Abobaker S., Tyuarets S., Schrauwen S., Atmani-Kilani D., Benaida-Debbache N. et al. (2020). Pretreatment with methanolic extract of *Pistacia lentiscus* L. increases sensitivity to DNA damaging drugs in primary high-grade serous ovarian cancer cells. *European Journal of Integrative Medicine*, 37:101-163.

- ❖ Celano M., Calvagno M G., Bulotta S., Paolino D., Arturi F., Rotiroti D. and Russo D. (2004). Cytotoxic effects of gemcitabine-loaded liposomes in human anaplastic thyroid carcinoma cells. *BMC cancer*, 4(1):1-5.
- ❖ Collin S. and Crouzet J. (2011). *Polyphénols et procédé, transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agro-alimentaire*: Lavoisier. 336 p.
- ❖ De Cremoux P. (2011). Hormonothérapie des cancers du sein. *Bulletin du cancer*, 98 (11): 1311-1319.
- ❖ Fotakis G. and Timbrell, J A. (2006). *In vitro* cytotoxicity assays: comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. *Toxicology letters*, 160(2): 171-177.
- ❖ García-Pérez M E., Royer M., Duque-Fernandez A., Diouf P N., Stevanovic T. and Pouliot R. (2010). Antioxidant, toxicological and antiproliferative properties of Canadian polyphenolic extracts on normal and psoriatic keratinocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1): 251-258.
- ❖ Gaucher S. and Jarraya M. (2015). Comparison of the PrestoBlue and LDH release assays with the MTT assay for skin viability assessment. *Cell and tissue banking*, 16(3): 325-329.
- ❖ Giaginis, C. and Theocharis S. (2012). Current evidence on the anticancer potential of Chios mastic gum. *Nutrition and cancer*, 63(8): 1174-1184.
- ❖ Giraud A. M. (2016). *Huiles essentielles et cancer- Approche thérapeutique innovante et naturelle*: Quintessence: Ressources and Santé. 43-61.
- ❖ Hammiche V. (2015). Traitement de la toux à travers la pharmacopée traditionnelle kabyle. *Phytothérapie*, 13(6): 358-372.
- ❖ Hanahan D. and Weinberg R A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100 (1): 57-70.
- ❖ Hanahan, D. and Weinberg R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (5): 646-674.

- ❖ Hannani D. and Zitvogel L. (2021). Thérapies conventionnelles cytotoxiques immunogènes. In: *Immunothérapie des cancers au troisième millénaire*. EDP Sciences, 15: 247-260.
- ❖ Husoy T., Syversen T. and Jenssen J. (1993). Comparisons of four *in vitro* cytotoxicity tests: the MTT assay, NR assay, uridine incorporation and protein measurements. *Toxicology in vitro*, 7(2): 149-154.
- ❖ Iauk L., Ragusa S., Rapisarda A., Franco S. and Nicolosi V. M. (1996). *In vitro* antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* L. extracts: preliminary report. *Journal of chemotherapy*, 8(3): 207-209.
- ❖ James R. and Hawker Jr. (2003). Chemiluminescence-based BrdU ELISA to measure DNA synthesis. *Journal of immunological methods*, 274(1-2): 77-82.
- ❖ Iserin P. (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales, Identification, Préparation, Soins*. Paris: Larousse-Bordas. 2ème édition. 250-251.
- ❖ Kenis Y (1962). Les Tendances Actuelles De La Chimiothérapie Anticancéreuse Par Les Agents Alkylants. *Acta Clinica Belgica*, 17(1): 1-7.
- ❖ Khlifi D., Sghaier R. M., Amouri S., Laouini D, Hamdi M, and Bouajila J.(2013). Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalapensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food and chemical toxicology*, 55:202-208.
- ❖ Kipré G. R, Hriday S. P., Pankaj S. and Allico J. D. (2019). Technique d'étude de la toxicité des extraits de plante par la méthode du MTT, 9(1): 30-32.
- ❖ Lansky E. P., Harrison G., Fromm P. and Jiang W. G. (2005). Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Investigational new drugs*, 23(2): 121-122.
- ❖ Lantheaume S., Fernandez L., Lantheaume S., Bosset M., pages A. and Blois-Da Conceição S. (2016). Cancer du sein, image du corps et psychothérapie par médiation photographique (PMP). In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 174 (5): 366-373.

- ❖ Lior, X., Pons, E., Roca, A., Alvarez, M., Mane, J., Fernandez-Banares, F. and Gassull, M. A. (2003). The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic processes. *Clinical Nutrition*, 22(1), 71-79.

- ❖ Lokman N. A., Elder A. S., Ricciardelli C. and Oehler M. K. (2012). Chick chorioallantoic membrane (CAM) assay as an *in vivo* model to study the effect of newly identified molecules on ovarian cancer invasion and metastasis. *International journal of molecular sciences*, 13(8): 9959-9970.

- ❖ Luis C., Castaño-Guerrero Y., Soares R., Sales G. and Fernandes, R. (2019). Avoiding the interference of doxorubicin with MTT measurements on the MCF-7 breast cancer cell line. *Methods and protocols*, 2(2): 29.

- ❖ Lupidi G., Bramucci M., Quassinti L., Fornari E., Avenali L., Hala Khalife H. and Gali-Muhtasib H. U. (2011). Antiproliferative activities of *Artemisia herba-alba* ethanolic extract in human colon cancer cell line (HCT116). *Alternative Medicine Studies*, 1(1):14-14.

- ❖ Macheix J. J., Fleuriet A. and Jay-Allemand C. (2005). *Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique*. PPUR presses polytechniques, 185.

- ❖ Maeda, Y. and Takeyoshi M. (2019). Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 107.

- ❖ Manjili M. H., Wang X. Y., Park J., Macdonald I J. and Van schie R. C .A. A. (2002). Cancer immunotherapy: stress proteins and hyperthermia. *International journal of hyperthermia*, 18(6): 506-520.

- ❖ Manda P., Manda O. and Manda M. V. (2017). Etude des toxicités aigue et subaiguë du remede nature utilise dans le traitement du paludisme. *Revue Ivoirienne des Sciences et Technologie*, 29: 145-458.

- ❖ Marie D., Dany L., Cannone P., Dudoit E. and Duffaud F. (2010). Représentations sociales du cancer et de la chimiothérapie: enjeux pour la définition de la situation thérapeutique. *Bulletin du cancer*, 97(5): 577-587.

- ❖ Mariquit M., Oyong G. G., Ng V. A. S., Shen C. C. and Ragasa C. Y. (2018). Cytotoxic compounds from *Wrightia pubescens* (R. Br.). *Pharmacognosy research*, 10(1):9.

- ❖ Meyer, J. L. and Hinkelbein W. (2007). New technologies in the radiotherapy clinic. *IMRT, IGRT, SBRT. Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*, 40: 1-17.
- ❖ Mezni. F., Shili S., Ben Ali N., Larbi Khouja M., Khaldi A. and Maaroufi A. (2016). Evaluation of *Pistacia lentiscus* seed oil and phenolic compounds for *in vitro* antiproliferative effects against BHK21 cells. *Pharmaceutical biology*, 54(5), 747-751.
- ❖ Miyake Y., Murakami A., Sugiyama Y., Isobe M., Koshimizu K. and Ohigashi H. (1999). Identification of coumarins from lemon fruit (*Citrus limon*) as inhibitors of *in vitro* tumor promotion and superoxide and nitric oxide generation. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(8): 3151-3157.
- ❖ Monnerat C. (2002). Carcinogénèse: Quelle est la part des facteurs héréditaires?. *La Lettre du cancérologue (Boulogne)*, 11(1): 22-23.
- ❖ Namshir J. Shatar A. Khanda A. O. Tserennadmid R. Germanovna S. V. and Cuong N. M. (2020). Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activity on human breast cancer cells of essential oil from *Pinus sylvestris. var mongolica needle*. *Mongolian Journal of Chemistry*, 21, no 47: 19-26.
- ❖ Nga E. N., Ngolsou F., Nyangono N. M., Soppo L. V., Betoté D. P. H., Benga M. C. and Minkande Z. (2020). Étude Toxicologique *In Vivo* de l'Extrait Aqueux des Feuilles de *Psychotria Calceata*. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 21(10).
- ❖ OCDE. (2001). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques toxicité orale aiguë - méthode par classe de toxicité aiguë, 14p.
- ❖ OCDE. (2018). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques toxicité orale aiguë - méthode par classe de toxicité aiguë, 28p.
- ❖ Paul S. and Étienne R. (2002). Immunothérapie génique du cancer. *Transfusion clinique et biologique*, 9(5-6): 301-321.
- ❖ Piccolella S., Nocera P., Carillo P., Woodrow P., Greco V., Manti L., Fiorentino A. and Pacifico S. (2016). An apolar *Pistacia lentiscus* L. leaf extract: GC-MS metabolic profiling and evaluation of cytotoxicity and apoptosis inducing effects on SH-SY5Y and SK-N-BE (2) C cell lines. *Food and Chemical Toxicology*, 95: 64-74.

- ❖ Pierre A.S., Minville-Walz M., Fe`vre C. et al. (2013). Tran-10 Cis-12 conjugated linoleic acid induced cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species-mediated ER stress. *Biochim Biophys Acta* 1831: 759–68.
- ❖ Pietras K. and Östman A. (2010). Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Experimental cell research*, 316 (8): 1324-1331.

- ❖ Quezel p. and Santa S. (1963). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques*. Paris: CNRS. p982.

- ❖ Rameau J. C., Mansion D. and Dumé G. (2008). *Flore forestière française: guide écologique illustré. Région méditerranéenne*. Forêt privée française 2432 p.

- ❖ Remila S., Atmani-Kilani D., Delemasure S., Connat J. L., Azib L., Richard T. and Atmani D. (2015). Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(3): 274-286.

- ❖ Repetto G., Del Peso A. and Zurita, J. L. (2008). Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nature protocols*, 3(7): 1125-1131.

- ❖ Ribatti D. (2017). The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) assay. *Reproductive toxicology*, 70: 97-101.

- ❖ Rostand O. M. B., Rolland K. G., Dieudonné S. K., Kouadio K., Degaulle N., Joseph D. A. and Noël, Z. G. (2018). *In vivo* toxicity of aqueous and ethanolic extracts of twelve antimalarial plants. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*. 5 (1): 1245-1250.

- ❖ Sabrah A. H., Yassen G. H., Liu W. C., Goebel W S., Gregory R. L. and Platt J.A. (2015). The effect of diluted triple and double antibiotic pastes on dental pulp stem cells and established *Enterococcus faecalis* biofilm. *Clinical oral investigations*, 19(8): 2059-2066.

- ❖ Ségala G. (2012). *Caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité anti-cancéreuse du Tamoxifène et de la Dendrogénine A*. Thèse de Doctorat: Université de Toulouse III-Paul Sabatier (France), 362 p.

- ❖ Scotté E. Colonna P and Andrieu J.M. (2008). *Cancérologie: ELLIPSES*. 315 p.

- ❖ Seifaddinipour M., Farghadani R., Namvar F., Mohamad J. and Abdul Kadir H. (2018). Cytotoxic effects and anti-angiogenesis potential of pistachio (*Pistacia vera L.*) hulls against MCF-7 human breast cancer cells. *Molecules*, 23(1): 110.
- ❖ Shabani, S. Hashemi S. T. Sahar S. H. Rabiei Z. Tahmasebi S. E. and Paolovannozi G. *Peganum harmala L.* (2015). Anti-growth effect on a breast cancer cell line. *Biotechnology Reports*, vol. 8: 138-143.
- ❖ Shaliutina O., Materiienko A., Shaliutina-Kolešová A and Gazo, I. (2021). Using fish spermatozoa in *in vitro* toxicity tests: A potential toxicology tool. *Aquaculture*, 10: 1-10.
- ❖ Siano C. A., Moccia S., Russo G. L., Volpe M.G. and Picariello G.(2020). Phytochemical Characterization and Effects on Cell Proliferation of Lentisk (*Pistacia lentiscus*) Berry Oil: a Revalued Source of Phenolics. *Plant Foods for Human Nutrition*, 75(4): 487- 494.
- ❖ Soulié M. Portier G. and Salomon L. (2015). Principes oncologiques du contrôle local de la tumeur primitive. *Progrès en urologie*, 25: 918-932.
- ❖ Tigrine C., Bulzomi P., Leone S., Bouriche H., Kameli A. and Marino M. (2013). Cleome arabica leaf extract has anticancer properties in human cancer cells, *Pharmaceutical Biology*, 51(12): 1508-1514.
- ❖ Tilaoui M., Ait Mouse H., Jaafari A. and Ziad A. (2015). Comparative phytochemical analysis of essential oils from different biological parts of *Artemisia herba alba* and their cytotoxic effect on cancer cells. *PloS one*, 10(7).
- ❖ Workman P., Aboagye E. O., Balkwill F., Balmain A., Bruder G., Chaplin D. J. and Eccles S. A. (2010). Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *British journal of cancer*, 102(11): 1555-1577.
- ❖ Xu M., McCanna D. J. and Sivak J. G. (2015). Use of the viability reagent PrestoBlue in comparison with alamarBlue and MTT to assess the viability of human corneal epithelial cells. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 71, 1-7.
- ❖ Yaker A. (1985). *Cancérologie générale: anatomie pathologique*. Office des publications universitaires. 381 p.

❖ Yemmen M., Landolsi A., Hamida J. B., Mégraud F. and Ayadi M. T. (2017). Antioxidant activities, anticancer activity and polyphenolics profile, of leaf, fruit and stem extracts of *Pistacia lentiscus* from Tunisia. *Cellular and molecular biology*, 63(9):87-95.

❖ Yi T., Wen J., Golan- Goldhirsh A. and Parfitt D. (2008). Phylogenetics and reticulate evolution in *Pistacia* (Anacardiaceae). *American Journal of Botany*, 95(2): 241-251.

Résumé

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes. Les traitements classiques de cette maladie provoquent des effets secondaires sur les tissus normaux. En effet, de nombreuses méthodes sont déployées pour isoler et évaluer le potentiel cytotoxique des principes bioactifs des plantes dites pharmaceutiques, en utilisant différents tests *in vitro* et *in vivo*. *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae), est une plante médicinale très répandue en Algérie, connue pour sa richesse phytochimique et son potentiel thérapeutique. Elle était couramment utilisée dans la médecine traditionnelle Algérienne dans le traitement de diverses pathologies. Plusieurs recherches ont été réalisées sur les différentes parties de la plante afin de déterminer leurs potentiels cytotoxiques. Les résultats menés par ces équipes de recherches ont montré que toutes les parties aériennes, les huiles essentielles, les huiles fixes extraites à partir de cette plante ont exhibé un puissant pouvoir anticancéreux contre certains types de cancer, tel que le cancer du côlon, de l'ovaire, de l'estomac et du cerveau. L'ensemble des résultats obtenus suite à notre recherche bibliographique constitue une source d'information très précieuse sur l'utilisation de cette plante dans le traitement des différents types de cancer.

Mots clés : *Pistacia lentiscus*, feuilles, fruits, potentiel cytotoxique, composés phénoliques

Abstract

Cancer is a general term applied to a large group of diseases that can affect any part of the body. One of its characteristics is the rapid proliferation of abnormal cells that can spread to other organs. Conventional treatments for this disease have side effects on normal tissues. Indeed, many methods are deployed to isolate and evaluate the cytotoxic potential of bioactive principles of so-called pharmaceutical plants, using different *in vitro* and *in vivo* tests. *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae), is a medicinal plant very answered in Algeria, known for its phytochemical wealth and its therapeutic potential. It was commonly used in traditional Algerian medicine in the treatment of various pathologies. Several researches have been carried out on the different parts of the plant in order to determine their cytotoxic potential. The results carried out by these research teams showed that all the aerial parts, the essential oils, the fixed oils extracted from this plant exhibited a powerful anti-cancerous power against certain types of cancer, such as colon, ovary, stomach and brain cancer. All the results obtained from our bibliographic research constitute a very valuable source of information on the use of this plant in the treatment of different types of cancer.

Key words: *Pistacia lentiscus*, leaves, fruit, cytotoxic potential, phenolic compound

ملخص

السرطان مصطلح عام يطلق على مجموعة كبيرة من الأمراض التي يمكن أن تصيب أي جزء من الجسم. إحدى خصائصه هي الانتشار السريع للخلايا الغير الطبيعية التي يمكن أن تنتشر في أعضاء أخرى. تسبب العلاجات التقليدية لهذا المرض آثارًا جانبية على الأنسجة الطبيعية. في الواقع يتم استعمال العديد من الطرق لعزل وتقييم القدرة السامة للخلايا النشطة بيولوجيًا المسمى بالنباتات الصيدلانية و هذا باستخدام العديد من الاختبارات في المختبر وفي الجسم الحي. يعتبر الضرر نبتة طبيعية شديدة الاستعمال في الجزائر و معروفة بترائها الكيميائي النباتي و امكانياتها العلاجية. شاع استخدامها في الطب التقليدي الجزائري لعلاج امراض متنوعة. تم إجراء العديد من الدراسات على أجزاء مختلفة من النبات لتحديد إمكانياتها في محاربة الخلايا السرطانية. أظهرت النتائج التي أجرتها هذه الفرق البحثية أن جميع الأجزاء الخارجية والزيوت الأساسية والزيوت الثابتة المستخرجة من هذا النبات قوة كبيرة مضادة للسرطان ضد انواع معينة للسرطان مثل سرطان القولون والمبيض والمعدة والدماغ. تعتبر مجموعة النتائج المتحصل عليها بعد كتابة هذه الاطروحة مصدرًا قيمًا للغاية للمعلومات حول استخدام هذا النبات في علاج أنواع مختلفة من السرطان.

الكلمات المفتاحية: الضرر، أوراق، ثمار، القدرة السامة للخلايا، مركبات فينولية.