



**HAL**  
open science

# Les anticancéreux dans la biodiversité végétale mondiale et en Nouvelle-Calédonie

Charlotte Thieury

► **To cite this version:**

Charlotte Thieury. Les anticancéreux dans la biodiversité végétale mondiale et en Nouvelle-Calédonie. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01909669

**HAL Id: dumas-01909669**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01909669>**

Submitted on 31 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2017-10-30

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR

Dr Charlotte THIEURY

SUJET : LES ANTICANCEREUX DANS LA BIODIVERSITE VEGETALE MONDIALE ET EN  
NOUVELLE-CALEDONIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 NOVEMBRE 2017

JURY :

Pr Valérie COLLOT  
Dr Jérôme QUIINTIN  
Dr LEBOUVIER Nicolas

PRESIDENT DU JURY  
EXAMINATEUR  
EXAMINATEUR



**« The world of plants represents a virtually untapped reservoir of novel drugs awaiting imaginative and progressive organizations »**

N. FARNSWORTH, "An old source for new drugs", *Pharm. Techno.*, 1995.

**« Coupled with the continuing threat to biodiversity through the destruction of terrestrial and marine ecosystems and the proven record natural products in drug discovery, this statement provides a compelling argument for expanding, not decreasing, the exploration of nature as a source of novel active agents »**

G. Cragg & D. Newman, "Natural products in drug discovery and development", *J. Nat. Prod.*, 1997.



---

## REMERCIEMENTS

---

Cette thèse a été réalisée en partie au sein du Laboratoire Insulaire du Vivant et de l'Environnement (LIVE) de l'Université de la Nouvelle-Calédonie (UNC) et en partie au sein de la plateforme ImpacCell, du laboratoire au sein de l'UMS BIOSIT de l'Université de Rennes 1. Je tiens à remercier le Docteur Thierry GUILLAUDEUX ainsi que le Docteur Rémy LEGUEVEL pour leur accueil à Rennes ainsi que l'équipe de chimie des substances naturelles (Professeur Mohammed NOUR, Docteur Nicolas LEBOUVIER et Docteur Edouard HNAWIA) de m'avoir accueillie en Nouvelle-Calédonie et permis de réaliser cette thèse.

Je tiens à remercier chacun des membres du jury, le professeur Valérie COLLOT, le docteur Jérôme QUINTIN et le docteur Nicolas LEBOUVIER, de me faire bénéficier de leur expertise en acceptant de juger ce travail de thèse et de consacrer du temps à l'examen de ce manuscrit.

Je souhaite aussi remercier ici Monsieur Jean-Pierre BUTIN, Madame Irène LETOCART et Monsieur Daniel LETOCART pour leurs incroyables connaissances botaniques.

Je souhaite aussi remercier du fond du cœur l'ensemble de mes amis qui m'ont soutenue au cours de ces trois années et m'ont permis de me ressourcer grâce notamment à nos sorties sportives.

Je voudrais pour terminer remercier sincèrement toute ma famille pour leur soutien sans faille et leur inconditionnelle présence malgré la distance.

Et pour toutes celles et ceux que j'aurais malencontreusement oubliés, je vous prie de m'en excuser et je vous adresse également mes remerciements.

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES .....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX .....	9
INTRODUCTION GENERALE .....	12
<b>I. PETITE HISTOIRE DES CANCERS ET DES ANTICANCEREUX.....</b>	<b>14</b>
I.1. Civilisation égyptienne et papyrus médicaux hiéroglyphiques .....	14
I.2. Civilisation grecque et grands traités thérapeutiques .....	19
I.3. Transmission de l'héritage antique à la civilisation romaine et byzantine .....	24
I.4. Transmission et apport de la civilisation arabo-persé à l'héritage antique .....	46
I.5. Moyen-Âge et renaissance en Europe .....	56
I.1. Usages traditionnels en cancérologie des plantes présentes en Nouvelle-Calédonie 62	
I.2. Les anticancéreux modernes.....	63
I.3. Conclusion .....	67
<b>II. LES ANTICANCEREUX EN NOUVELLE-CALEDONIE .....</b>	<b>68</b>
II.1. Les fougères .....	68
II.2. Les lycophytes.....	70
II.3. Les gymnospermes .....	70
II.4. Les angiospermes monocotylédones .....	71
II.5. Les angiospermes dicotylédones .....	73
II.6. Conclusion.....	76
<b>III. CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DES ACTIVITES CYTOTOXIQUES DE PLANTES ENDEMIQUES DE LA NOUVELLE-CALEDONIE .....</b>	<b>84</b>
III.1. Sélection des genres .....	84
III.2. Récolte.....	84
III.3. Extraction .....	87
III.4. Préparation des extraits .....	87
III.5. Evaluation des activités cytotoxiques.....	87
III.6. Mécanisme d'action.....	92

III.6.1.	Détermination du pourcentage de cellules en phase M (IM) .....	92
III.6.2.	Détermination du pourcentage de cellules en phase S (%S).....	93
III.6.3.	Détermination de la phase du cycle cellulaire ciblée .....	96
<b>III.7.</b>	<b>Matériel &amp; méthodes .....</b>	<b>98</b>
III.7.1.	Récoltes, extractions & préparation des extraits .....	98
III.7.1.1.	Consommables .....	98
III.7.1.2.	Récoltes .....	98
III.7.1.3.	Extractions .....	98
III.7.1.4.	Préparation des extraits en vue des tests d'activité biologique .....	99
III.7.2.	Activité cytotoxique .....	99
III.7.2.1.	Consommables & appareils .....	99
III.7.2.2.	Cultures cellulaires.....	100
III.7.2.3.	Tests de cytotoxicité.....	100
III.7.2.4.	Marquage des cellules par l'anticorps anti-PHH3.....	101
III.7.2.5.	Incorporation de BrdU.....	102
<b>III.1.</b>	<b>Conclusion &amp; discussion .....</b>	<b>102</b>
<b>IV.</b>	<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>107</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>108</b>
	<b>ANNEXE 1 : CRIBLAGE DE L'ACTIVITE CYTOTOXIQUE.....</b>	<b>125</b>

---

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Evolution du nombre de nouveaux médicaments selon leurs origines entre 1981 et 2014 (D'après Newman & Cragg)	13
Figure 2: Clé de détermination de la phase du cycle cellulaire ciblée par les extraits	96

---

## LISTE DES TABLEAUX

---

- Tableau 1 : Liste des plantes identifiées dans le papyrus Ebers avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (1 : Hippocrate, 3 : Pline l'Ancien, 4 : Dioscoride, 5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 10 : Avicenne, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse, 18 : Boyle) 17
- Tableau 2 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Hippocrate avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (2 : Théophraste, 3 : Pline l'Ancien, 4 : Dioscoride, 5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse, 18 : Boyle) 21
- Tableau 3 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Pline l'Ancien avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (4 : Dioscoride, 5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 8 : Al Kindi, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 13 : Averroès, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse, 16 : Paré, 17 : Manuscrit Baldianus, 18 : Boyle) 26
- Tableau 4 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Dioscoride avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse) 35
- Tableau 5 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Galien avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 18 : Boyle) 40
- Tableau 6 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Alexandre de Tralles avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (7 : Paul Egine, 10 : Avicenne) 43
- Tableau 7 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Paul Egine avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 18 : Boyle) 44

Tableau 8 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Rhazes avec leurs indications en oncologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (10 : Avicenne, 14 : Ibn al-Baitar)	47
Tableau 9 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Avicenne avec leurs indications en oncologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse)	50
Tableau 10 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Ibn al-Baitar avec leurs indications en oncologie ou assimilé	54
Tableau 11 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Constantin l'Africain avec leurs indications en oncologie ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (12 : Nicolas de Salerne)	56
Tableau 12 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Nicolas de Salerne avec leurs indications en oncologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (17 : Manuscrit Baldianus, 18 : Boyle)	58
Tableau 13 : Liste des nouvelles plantes identifiées dans le manuscrit Baldianus avec leurs indications en oncologie ou assimilé	61
Tableau 14 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Paracelse avec leurs indications en oncologie ou assimilé	62
Tableau 15 : Liste des plantes présentes en Nouvelle-Calédonie ayant été utilisées en médecine traditionnelle à travers le monde en oncologie ou pour des maux qui pourraient y être associés	63
Tableau 16 : Liste des plantes dont ont été issus les différents anticancéreux utilisés depuis les années 1040 (N = molécule naturelle, HS : molécule hémi-synthétique)	64
Tableau 17 : Récapitulative des plantes trouvées en Nouvelle-Calédonie qui ont été testées (extraits, fractions et/ou molécules isolées) sur certains cancers ainsi que les $CI_{50}$ quand elles étaient disponibles (lorsque la $CI_{50}$ était supérieure à 50 mg/mL, la mention inactif a été précisée)	78
Tableau 18 : Plantes récoltées : où, quand, quantité, organe (E = écorces, F = feuilles) et référence d'herbier	86
Tableau 20 : $CI_{50} \pm \sigma$ des extraits actifs ( $\mu\text{g/mL}$ ). En gris clair, les extraits montrant une $GI_{50}$ inférieure à 10 $\mu\text{g/mL}$ et en gris foncé, une $GI_{50}$ inférieure à 1 $\mu\text{g/mL}$ («n.a» = non actif)	89

Tableau 21 : Index mitotiques et pourcentages de cellules en phase S (IM et %S) et variations observées par rapport au témoin négatif ( $\Delta$ ) : «+» si IM ou %S est plus élevé, «-» si IM ou %S est plus faible et «0» si aucun effet n'est observé 94

Tableau 22 : Phases du cycle cellulaire ciblées déterminées selon la clé de détermination (Cf. Figure 2: Clé de détermination de la phase du cycle cellulaire ciblée par les extraits) basée sur les variations du l'IM et du %S entre le traitement par les extraits et le témoin négatif (Tableau 21). 97

Tableau 22 : Pourcentage de mortalité (%M) des cellules suite à 48h de traitement par 20  $\mu\text{g/mL}$  (10  $\mu\text{g/mL}$  pour les cellules KB) d'extraits (E1= $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , E2=AcOEt, E3=MeOH) filtrés (T) issus des feuilles (F) ou des écorces (E) des plantes récoltées. En gris les pourcentages de mortalité supérieures à 46% 125

---

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

Par molécules d'origine naturelle, il faut entendre celles qui sont directement isolées du milieu vivant (plantes, organismes marins ou micro-organisme), mais aussi les analogues de produits naturels obtenus par hémi-synthèse ou modifications chimiques, et également les molécules de synthèse dont la structure est basée sur celles des produits naturels.

Traditionnellement et historiquement, l'Homme a trouvé les médicaments dont il avait besoin au sein de la faune et de la flore environnante. Le monopole de la nature dans le domaine pharmaceutique est cependant contesté depuis la fin des années 80 avec l'apparition des nouvelles techniques de criblage à haut débit. En effet, les capacités d'analyse ont dépassé la disponibilité des molécules dans les chimiothèques. La chimie combinatoire apparaît alors comme la solution à cet inconvénient puisqu'elle est capable de produire un grand nombre de composés purs rapidement, à l'inverse de la chimie des substances naturelles : coûts plus faibles, rapidité d'isolement, facilité de détermination structurale, caractère innovant contrôlé, quantité de produits suffisante, traçabilité facilitée, problèmes de propriétés intellectuelles résolus. Cependant, les espoirs fondés sur la chimie de synthèse se heurtent depuis plus de dix ans aux résultats en baisse de la productivité de l'industrie pharmaceutique. Ainsi, depuis 2002, le nombre de nouvelles molécules mises sur le marché est en baisse<sup>1</sup>, et bien que la chimie combinatoire ait été utilisée environ 70% de temps entre 1981 et 2010 comme source de nouveaux médicaments, on ne trouve à l'heure actuelle qu'une seule entité chimique *de novo* approuvée pour son usage en tant que médicament. Il s'agit du sorafenib, un inhibiteur de kinases approuvé dans la traitement des carcinomes rénaux par la FDA (Food and Drug Administration) en 2005<sup>2</sup>. Sans remettre en question l'intérêt des nouvelles technologies, notamment à travers la pharmacomodulation, de nombreux auteurs ont suggéré le retour vers

un criblage des composés naturels pour identifier de nouveaux leaders, composés fortement bioactifs qui sont les chefs de file à la base du développement du médicament<sup>3</sup>.

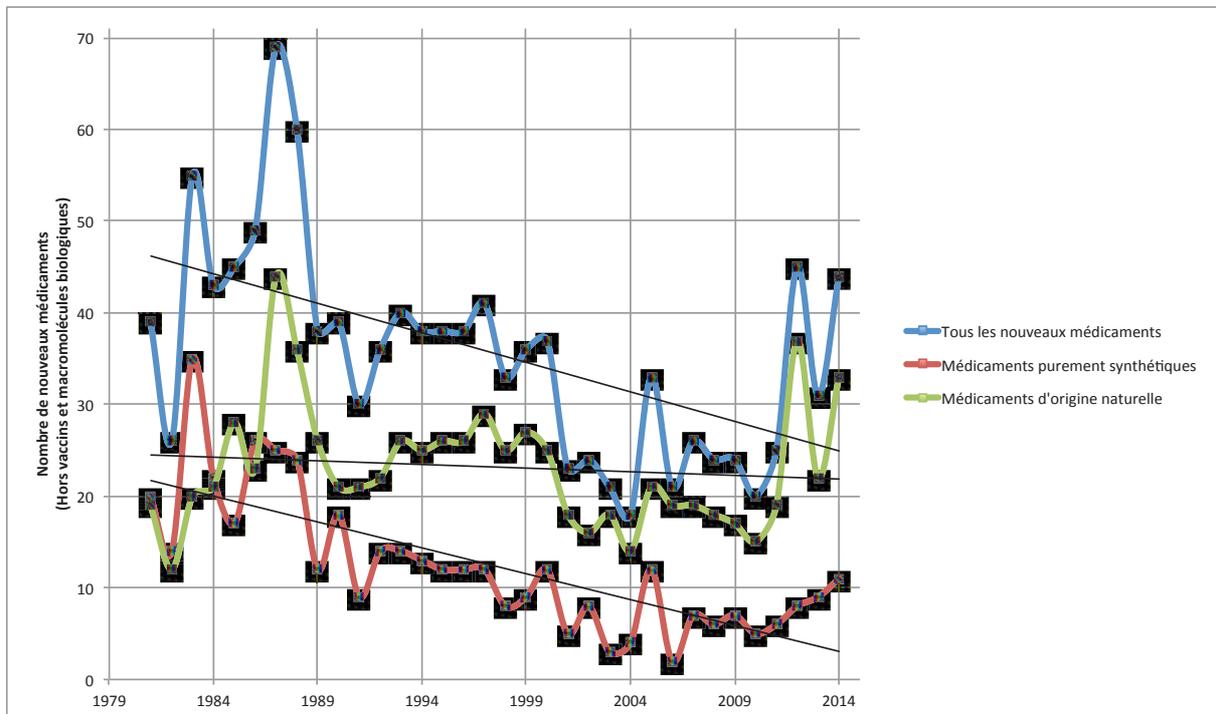


Figure 1 : Evolution du nombre de nouveaux médicaments selon leurs origines entre 1981 et 2014 (D'après Newman & Cragg<sup>4</sup>)

Cependant, malgré la diminution voire l'arrêt des investissements de la plupart des firmes pharmaceutiques dans les programmes de recherche sur les substances d'origine naturelle, la nature joue encore un rôle important au sein des pharmacopées modernes. En effet, environ 64% des médicaments sont d'origine naturelle. Dans le domaine de la cancérologie le pourcentage de médicaments d'origine naturelle est encore plus important. En effet, il atteint 75%<sup>2</sup>.

## **I. PETITE HISTOIRE DES CANCERS ET DES ANTICANCÉREUX**

---

L'histoire de cette maladie remonte à la préhistoire avec la découverte de trace de tumeurs dans des ossements datant du Néolithique (9000-3300 av. J.C.)<sup>5</sup>.

Le début de l'histoire des anticancéreux se confond avec celle de la maladie avec une recherche des remèdes aux maux du règne animal dans le règne végétal<sup>6</sup>. A travers les âges, les peuples de tous les continents ont accumulé des connaissances dont la transmission a majoritairement été orale et dont on cherche encore à recueillir des témoignages chez les peuples autochtones.

La civilisation mésopotamienne émerge vers le VI<sup>ème</sup> millénaire avant J.C. et disparaît vers 539 avant J.C. Bien que des pharmacopées sur tablettes d'argile aient été retrouvées (Tablettes de Nippur et Le traité de Diagnostics et Pronostics), aucune référence aux cancers ou aux traitements anticancéreux n'apparaît. Parallèlement à la civilisation précédente, l'Égypte voit la fondation de sa civilisation vers 3150 avant J.C. Elle prospérera quant à elle jusqu'en 30 avant J.C. Les papyrus des civilisations égyptiennes correspondent aux plus anciens documents écrits dans lesquels on trouve des traces de la maladie et de ses traitements. Les civilisations précolombiennes datent pour la plus ancienne de 1200-1100 avant J.C. (Olmèques, Mayas) et perdurent jusqu'à 1600-1700 après J.C. (Mayas, Incas, Aztèques). La majorité des documents écrits ont été détruits par les envahisseurs européens même si quelques uns ont été épargnés comme le manuscrit Baldianus.

### **I.1. Civilisation égyptienne et papyrus médicaux**

#### **hiéroglyphiques**

D'un côté, les Egyptiens ont laissé des traces de leur connaissance des cancers. Vers 1800 avant J.C., Imhotep consacre un chapitre entier à la description de tumeurs et à leurs différents types de traitement. Le papyrus de Kahun (2000 av. J.C), quant à lui, donne la

première description d'un cancer du col de l'utérus. Par ailleurs, la présence d'ostéosarcomes a été relevée sur des momies de pharaons<sup>5</sup>.

D'un autre côté, les Égyptiens ont laissé des traces de leurs connaissances de traitement anticancéreux. Le premier écrit relatant de l'utilisation de plantes dans le domaine de la cancérologie est le papyrus Ebers datant de 1550 avant J.C. C'est un véritable traité de thérapeutique contenant 875 recettes, sans équivalent dans le monde antique. Parmi les végétaux utilisés, 45, dont la détermination s'arrête parfois au genre voire à la famille, présentent des indications directes ou indirectes contre le cancer. Le Tableau 1 résume l'ensemble de ces plantes ainsi que leurs indications, les formes sous lesquelles elles étaient utilisées ainsi que les auteurs qui ont repris ces plantes par la suite pour des indications dans le domaine de la cancérologie.

Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelques unes des espèces citées ainsi que d'en isoler les molécules responsables. Un extrait aqueux d'*Acanthus hirsutus* Boiss. a montré une activité cytotoxique sur les lignées hépatiques et musculaires (Hep-2 et RD, respectivement)<sup>7</sup> tandis que les feuilles d'*Acanthus ilicifolius* L. ont montré des activités cytotoxiques sur les lignées hépatiques, du col de l'utérus et pulmonaires (HepG2, HeLa et A549, respectivement) avec des  $CI_{50}$  allant de 7,8 à 27,8  $\mu M$ <sup>8</sup>. Les molécules actives présentes chez *Acanthus hirsutus* Boiss. et *Acanthus ilicifolius* L. sont nombreuses. Un mélange de férulates, issus de l'extrait acétate d'éthyle des exsudats de *Commiphora wightii* Bandari, a montré une activité cytotoxique ainsi qu'une diminution de la viabilité cellulaire sur deux lignées cellulaires MCF7 et PC3, correspondant à des cancers du sein et de la prostate, respectivement<sup>9</sup>. *Lactuca serriola* L. et *Juniperus phoenicea* L. (extrait acétone de des parties aériennes) ont toutes deux montré des activités cytotoxiques, voire antitumorales<sup>10,11</sup>.

Un extrait ethanol de *Crocus sativus* L. et plusieurs sesquiterpènes glucosidés isolés du tourteau de *Gossypium hirsutum* L. ont inhibé l'activité du virus d'Epstein-Barr et par conséquent l'induction des papillomes chez la souris et *in vitro*, respectivement<sup>12,13</sup>. *Triticum vulgare* Vill. a révélé une cytotoxicité contre un lymphome murin (P-388)<sup>14</sup> tandis que le latex des fruits de *Ficus carica* L. a inhibé la prolifération de cellules cancéreuses lymphoïdes (DG-75, Raji DG-75), leucémiques (Jurkat, HD-MAR), prostatiques (DU-145), mammaires (MCF7)<sup>15</sup>.

Aucune des molécules isolées ayant montré des activités cytotoxiques n'a été utilisée en tant que médicament en cancérologie.

**Tableau 1 : Liste des plantes identifiées dans le papyrus Ebers avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (1 : Hippocrate, 3 : Pline l'Ancien, 4 : Dioscoride, 5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 10 : Avicenne, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse, 18 : Boyle)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Acanthus sp.</i>		Épine, résine	Farine	Tumeurs kystiques	Brûlures, verrues et pustules vaginales	
<i>Allium cepa</i> L.	Oignon			Cancers	Brûlures, indurations des membres	4, 7, 14
<i>Allium sativum</i> L.	Ail cultivé		Pommade			1, 7, 14
<i>Aloes sp. et spp.</i>					Indurations des membres	5, 6, 10, 12, 14
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Grande absinthe					5, 7, 10, 14
<i>Boswellia sp. et spp.</i>				Tumeurs de l'abdomen et de l'œil	Indurations des membres et verrues	4, 5, 6, 10
<i>Cedrus libani</i> A.Rich.	Cèdre du Liban	Sève, huile essentielle		Cancers	Brûlures, indurations des membres	5
<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Caroubier	Gousses			Verrues, indurations des membres	
<i>Cinnamomum cassia</i> Nees	Cannelier de Chine	Graines, feuilles		Cancers de l'utérus	Verrues, pustules vaginales et condylomes acuminés	5, 10, 12
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume	Cannelier de Ceylan					10, 12
<i>Commiphora sp et spp.</i>		Plante entière	Fraiche, sèche	Tumeurs de l'œil, du nez et de la tête		4, 6, 10, 14
<i>Cordia dichotoma</i> G. Forster	Bois savon			Tumeurs de l'abdomen	Indurations des membres	
<i>Coriander sativum</i> L.	Coriandre	Graines				3, 5, 7, 14
<i>Crocus sativus</i> L.	Safran					1, 4, 5, 6, 7, 10
<i>Cyperus papyrus</i> L.	Papyrus	Plante entière		Cancers	Brûlures et indurations des membres	3
<i>Cyperus sp. et spp.</i>		Plante entière, tubercule	Bouillie			
<i>Ficus carica</i> L.	Figuier commun			Tumeurs de l'abdomen	Indurations des membres	1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 18
<i>Ficus sycomorus</i> L.	Figuier sycomore	Sève, fruits		Cancers	Brûlures, indurations des membres	3, 7
<i>Gossypium sp. et spp.</i>		Plante entière	Bouillie dans l'eau		Brûlures	
<i>Hordeum sp. et spp.</i>		Graines, plante entière	Fraîchement bouilli	Cancers de l'estomac	Indurations des membres	1, 5

<i>Hyphaene spp.</i>		Fruits				
<i>Juniperus phoenicea</i> L.	Genévrier de Phénicie	Baies		Cancers	Brûlures et cors	
<i>Lactuca sp.</i>					Indurations des membres	
<i>Linum usitatissimum</i> L.	Lin cultivé	Plante entière, graines			Indurations des membres, indurations	1, 3, 4, 6, 7, 10, 14
<i>Liquidambar orientalis</i> Mill.	Gomme sucrée orientale	Bois	Poudre	Cancers	Brûlures	4, 10, 12
<i>Mandragora sp. et spp.</i>					Indurations des membres	
<i>Mentha piperita</i> L.	Menthe poivrée					
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Moringa	Noix	Huile	Cancers	Brûlures	5, 7, 14
<i>Moringa sp.</i>						5, 7
<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	Lotus sacré					10
<i>Papaver rhoeas</i> L.	Coquelicot	Graines, plante entière		Tumeurs de l'abdomen	Indurations des membres	12
<i>Papaver somniferum</i> L.	Pavot somnifère		1, 4, 5			
<i>Phoenix dactylifera</i> L.	Palmier dattier	Fruits, sève		Cancers de l'estomac et de l'utérus	Verrues et pustules vaginales	5, 7, 10, 14, 15
<i>Pistacia terebinthus</i> L.	Térébinthe		Petits morceaux	Tumeurs kystiques		3, 5, 6, 7, 10, 12, 15
<i>Sorghum vulgare</i> Pers.	Sorgho	Graines	Bouilli dans l'eau	Cancers	Brûlures	
<i>Styrax officinalis</i> L.	Aliboufier		Poudre			4, 5, 6, 10, 12
<i>Tamarix sp. et spp.</i>		Fruits			Excroissances dans le col de l'utérus	4, 5, 6, 12
<i>Trigonella foenum-groecum</i> L.	Fenugrec				Brûlures	1, 3, 6, 7, 10, 12, 14
<i>Triticum sp. et spp.</i>		Paille, pâte à pain		Tumeurs de l'abdomen	Indurations, indurations des membres	1, 3, 6, 10
<i>Verbascum blattaria</i> L.	Molène blattaire				Indurations des membres	
<i>Vicia faba</i> L.	Fève					3, 5, 7, 18
<i>Vitis sp. et spp.</i>		Fruits		Tumeurs de l'abdomen		7

## I.2. Civilisation grecque et grands traités thérapeutiques

Les thérapeutes de la Grèce antique (Période allant de 1100 à 146 avant J.C.) ou asclépiades (prêtres) sont les héritiers de longues traditions orales de l'ensemble des civilisations précédentes.

Hippocrate (460 à 370 avant J.C.), considéré comme le père de la médecine, créa son école de médecine après un voyage d'étude de 12 ans hors de la Grèce et notamment en Égypte. La plupart des manuscrits médicaux du V<sup>ème</sup> et du IV<sup>ème</sup> siècle avant J.C. lui sont attribués. Le « corpus » ou « collection hippocratique » a rassemblé jusqu'à 72 ouvrages à la bibliothèque d'Alexandrie. Parmi les nombreux remèdes qu'il propose 63 (dont 8 déjà cités dans le papyrus d'Ebers) s'inscrivent dans le domaine de la cancérologie avec des indications directes ou indirectes pour lutter contre les cancers (Cf. Tableau 2), dont il sera le premier à établir une classification et à donner des hypothèses sur l'origine probable avec notamment la théorie « humorale » des cancers qui perdurera jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle.

Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelque une des espèces citées ainsi que d'en isoler les molécules responsables. Un extrait d'*Euphorbia chamaesyce* (plante entière) a inhibé l'activation des antigènes du virus d'Epstein-Barr et donc l'induction de papillomes<sup>27</sup>. L'extrait éthanol des feuilles d'*Euphorbia ebracteolata* Hayata, et plus précisément la yuexiandajisu B présente dans cet extrait, a entraîné l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T<sup>28</sup>. Un extrait des racines d'*Euphorbia kansui* S.L.Liou a montré une cytotoxicité sélective contre certaines lignées cancéreuses telles que leucémie, cancer pulmonaire non à petites cellules, cancer du côlon, mélanome et cancer rénal<sup>29,30</sup> tandis que trois polyhydroxyditerpénoides acétylés isolés d'*Euphorbia mongolica* Prokh. inhibaient l'activité des pompes à reflux chez les cellules cancéreuses multi-résistantes<sup>31</sup> et que quatre diterpénoides isolés des racines d'*Euphorbia pekinensis* avaient une activité cytotoxique

contre les cellules cancéreuses du nasopharynx KB avec une  $CI_{50}$  de 0,06  $\mu\text{g/mL}$ <sup>32</sup>. La purpurogalline isolée des glands d'une espèce appartenant au genre *Quercus* a montré une inhibition de la protéine kinase spécifique de la tyrosine dans la protéine erb-b, surexprimée dans de nombreux cancers<sup>33</sup>. Les écorces des racines de *Vitex agnus-castus* L. furent actives contre les cellules lymphoïdes murines P-388 avec des  $CI_{50}$  pour les molécules actives allant de 0,1 à 70  $\mu\text{g/mL}$ , certainement via la présence de flavonoïdes<sup>34</sup>. Enfin, *Daphne mezereum* L., les feuilles d'*Euphorbia antiquorum* L., *Paeonia veitchii* Lynch, et le latex de *Verbascum sinaiticum* Benth. ont montré des activités cytotoxiques<sup>35-38</sup>.

Aucune des molécules actives isolées n'a été utilisée en médecine moderne dans le traitement des cancers.

Théophraste (372 à 288 avant J.C.), écrira deux ouvrages spécialisés en botanique, *Historia plantarum* et *De causis plantarum*. Il y décrira près de 500 plantes, parmi lesquelles une seule s'inscrit de façon directe ou indirecte dans le domaine de la cancérologie. Il s'agit d'une espèce du genre *Melilotus*, déjà cité par Hippocrate<sup>16-26</sup>.

**Tableau 2 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Hippocrate avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (2 : Théophraste, 3 : Pline l'Ancien, 4 : Dioscoride, 5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse, 18 : Boyle)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Allium ampeloprasum</i> L.	Ail faux poireau		Cataplasme	Tumeurs des poumons, utérus squirrheux	Indurations de l'utérus	3, 4, 10
<i>Bituminaria bituminosa</i> C.H.Stirt.	Psolarée à odeur de bitume	Feuilles		Tumeurs		
<i>Brassica oleracea</i> L.	Chou commun			Utérus squirrheux		3, 5, 7, 14
<i>Clinopodium acinos</i> Kuntze	Calament acinos	Feuilles	Cuit	Tumeurs		7
<i>Convolvulus pseudoscammonia</i> C. Koch			Avec d'autres plantes		Indurations de l'utérus	3, 10
<i>Cuminum cyminum</i> L.	Cumin					5, 6, 7, 10, 12
<i>Cyclamen hederifolium</i> Ait.	Cyclamen de Naples	Racines			Duretés de l'utérus	
<i>Cyclamen persicum</i> Mill.	Cyclamen persien	Racines, jus	Pessaire	Squirrhes de l'utérus		
<i>Cydonia oblonga</i> Mill.	Cognassier	Graines	Emollient dans un pessaire		Duretés du col de l'utérus, indurations du canal cervical	3, 4, 10, 14
<i>Daphne gnidium</i> L.	Grou	Fruits			Indurations de l'utérus	10
<i>Daphne mezereum</i> L.	Bois-joli					10, 12
<i>Delphinium staphisagria</i> L.	Staphisaigre	Plante entière, graines	Potion		Duretés du col de l'utérus, indurations de l'utérus	
<i>Ecballium elaterium</i> A. Rich.	Concombre d'âne		Décoction pour pessaire, poudre, pessaire, fomentation	Tumeurs, tumeurs indurées, carcinomes et squirrhes de l'utérus	Verrues, indurations de l'utérus, excroissances	3, 5, 7, 10, 14
<i>Euphorbia heterodoxa</i> Muell. Arg.		Jus		Tumeurs		
<i>Euphorbia sp. et spp.</i>				Petites tumeurs		6, 14
<i>Ferula assa-foetida</i> L.	Ase fétide				Indurations du foie	4, 7
<i>Foeniculum sp. et spp.</i>			Fumigation	Tumeurs de l'utérus		
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Fenouil commun	Racines, graines, écorces		Squirrhes de l'utérus		10, 14
<i>Helleborus orientalis</i> Lam.	Hellébore orientale			Ulcères malins, polypes nasaux		10

<i>Helleborus sp. et spp.</i>			Poudre	Polypes nasaux		3, 10	
<i>Iris germanica nothavar. florentina</i> Dykes	Iris de Florence				Indurations de l'utérus	4, 6, 7, 10	
<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Cade	Huile	Ingrédient du médicament Carian	Ulcères malins		4, 5	
<i>Malva pusilla</i> Sm.	Mauve à petites feuilles	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs, tumeurs inflammatoires		3, 14	
<i>Malva sp. et spp.</i>			Emollient		Indurations du col de l'utérus		
<i>Malva sylvestris</i> L.	Grande mauve	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs, tumeurs inflammatoires		3, 7, 18	
<i>Marrubium spp.</i>				Tumeurs inflammatoires			
<i>Marrubium vulgare</i> L.	Marrube commun					3, 14, 15	
<i>Melilotus sp. et spp.</i>				Tumeurs inflammatoires des yeux, de l'anus et des organes reproducteurs		2, 4, 5	
<i>Mentha pulegium</i> L.	Menthe pouliot		Pessaires		Indurations de l'utérus	3, 4, 7	
<i>Mercurialis sp.</i>			Avec d'autres plantes	Utérus squirrheux			
<i>Narcissus poeticus</i> L.	Narcisse des poètes	Huile	Pessaire	Tumeurs de l'utérus		3, 4, 14	
<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.	Basilic sacré		Cataplasme	Tumeurs		12	
<i>Olea europaea</i> L.	Olivier d'Europe	Feuilles					3, 5, 6, 7, 9, 14
<i>Origanum vulgare</i> L.	Origan commun	Feuilles, fruits					3
<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>viridulum</i> Nyman.	Origan d'Héraclée	Feuilles					3
<i>Paeonia sp.</i>		Racines	Avec des huiles		Indurations de l'utérus	6	
<i>Petroselinum crispum</i> Fuss.	Persil	Plante entière, graines	Pessaire	Indurations de l'utérus		3, 10, 12, 18	
<i>Polypodium vulgare</i> L.	Polypode commun	Racines		Squirrhes de l'utérus		3, 10	
<i>Punica granatum</i> L.	Grenadier commun	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs		3, 4, 5, 7, 10, 14	
<i>Quercus lusitanica</i> Lam.	Chêne lusitanien			Polypes de l'utérus	Hémorroïdes, panaris et mycoses cutanées	7	
<i>Ranunculus sp. et spp.</i>		Feuilles, fleurs			Douleurs des cancers utérins	4, 5, 14, 15	
<i>Rosa canina</i> L.	Rosier des chiens	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs inflammatoires		14	
<i>Rosa centifolia</i> L.	Rosier cent-feuilles		Pessaire	Squirrhes de l'utérus			

<i>Rosa sp. et spp.</i>					Indurations de l'utérus	3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 14
<i>Ruta graveolens</i> L.	Rue des jardins	Feuilles, graines	Cataplasme, décoction pour cataplasme	Tumeurs, squirrhes de l'utérus		3, 7, 12
<i>Saponaria officinalis</i> L.	Saponaire officinale	Graines			Col de l'utérus durci	3, 4, 7
<i>Seseli tortuosum</i> L.	Séséli tortueux			Tumeurs de l'utérus		
<i>Tanacetum parthenium</i> Sch. Bip.	Grande camomille			Tumeurs indurées du gland	Verrues sur le gland	5, 10, 14
<i>Teucrium polium</i> L.	Germandrée blanc-grisâtre	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs		7, 10
<i>Tordylium officinale</i> L.			Potion	Tumeurs de l'utérus		
<i>Veratrum album</i> L.	Véâtre blanc			Squirrhes		4, 5, 10, 12
<i>Verbascum sp.</i>					Parties calleuses, indurations du col de l'utérus	
<i>Verbascum thapsus</i> L.	Molène bouillon-blanc	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs, tumeurs inflammatoires		3
<i>Viola odorata</i> L.	Violette odorante	Racines		Cancers utérins		4, 12, 14
<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Arbre au poivre	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs inflammatoires		3, 4, 5, 6

### I.3. Transmission de l'héritage antique à la civilisation romaine et byzantine

L'Empire romain apparaît à la suite de la conquête des territoires des civilisations grecques et égyptiennes. L'Empire se divise en 395 après J.C. pour donner d'un côté l'Empire romain d'Occident dont la chute en 476 après J.C. laissera place au Moyen-Age européen, et de l'autre côté l'Empire byzantin dont la chute surviendra en 1453.

Au cours de l'Empire romain, quelques médecins ont apporté leur contribution à l'évolution de la médecine et de la pharmacie. Pline l'Ancien (23 à 79 après J.C.) est l'auteur de l'encyclopédie en 37 volumes intitulée *Histoire Naturelle*, comprenant notamment *La vertu des plantes* et *Magie et Pharmacopée*. Il énumérera au sein de ces ouvrages 195 plantes pour leur vertu thérapeutique dans le domaine de la cancérologie, dont 28 déjà précédemment citées (Cf. Tableau 3).

L'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelques unes des espèces citées a été confirmée par des études biologiques et phytochimiques récentes. Les molécules responsables de ces activités ont été isolées. Un extrait d'*Euphorbia chamaesyce* L. (plante entière) a inhibé l'activation des antigènes du virus d'Epstein-Barr et donc l'induction de papillome<sup>27</sup>. La purpurogalline isolée des glands d'une espèce appartenant au genre *Quercus* a, quant à elle, inhibé la protéine kinase spécifique de la tyrosine dans la protéine erb-b, surexprimée dans de nombreux cancers<sup>33</sup>.

Le latex des fruits de *Ficus carica* L. a inhibé la prolifération de cellules cancéreuses lymphoïdes (DG-75, Raji DG-75), leucémiques (Jurkat, HD-MAR), prostatiques (DU-145), mammaires (MCF7)<sup>15</sup>, tandis que *Ficus septica* Burm.f. a montré une activité antitumorale *in vivo* chez la souris, certainement *via* la présence d'alcaloïdes<sup>39</sup>. Le ferulenol isolé de la fraction acide des fruits de *Ferula communis* L. a montré une diminution de la viabilité cellulaire *in vitro* à 0,1  $\mu\text{M}$ <sup>40</sup>. *Cistus creticus* L. était cytotoxique contre une lignée de cellules

leucémiques (MOLT 3) et deux lignées de cellules lymphoïdes (RAJI et H9)<sup>41</sup>. L'extrait acétone des parties aériennes de *Juniperus phoenicea* L. et *Viscum album* L. ont révélé de bonnes activités cytotoxiques<sup>11,42</sup>.

Aucune des molécules actives isolées n'a été utilisée en médecine moderne dans le traitement des cancers.

**Tableau 3 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Pline l’Ancien avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l’utilisation de ses plantes (4 : Dioscoride, 5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 8 : Al Kindi, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l’Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 13 : Averroès, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse, 16 : Paré, 17 : Manuscrit Baldianus, 18 : Boyle)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Acorus calamus</i> L.	Acore odorant	Racines	Décoction		Indurations	4, 7
<i>Aegilops geniculata</i> Roth	Égilope à inflorescence ovale	Jus			Indurations des tendons	4, 5
<i>Alhagi maurorum</i> Medic.	Épine de chameau	Plante entière		Polypes du nez		
<i>Alisma plantago-aquatica</i> L.	Plantain d'eau commun	Racines	Pilé	Tumeurs inflammatoires		4, 5, 10, 14
<i>Alnus glutinosa</i> L.	Aulne glutineux	Feuilles	Bouillie dans l'eau	Tumeurs		
<i>Aloe vera</i> Burm.f.	Aloès de la Barbade		Seul ou dans du vin		Condylomes	4
<i>Althaea officinalis</i> L.	Guimauve officinale	Racines	Avec du miel et de la résine	Tumeurs des muscles, des tendons et des articulations, tumeurs inflammatoires		4, 5, 6, 7, 12, 16
<i>Anthriscus sylvestris</i> Hoffm.	Cerfeuil sauvage	Feuilles	Cataplasme	Tumeurs solides des mamelons		4
<i>Arctium lappa</i> L.	Grande bardane			Tumeurs inflammatoires		
<i>Arctium</i> sp.				Douleurs carcinomateuses		
<i>Aristolochia clematitis</i> L.	Aristolochie clématite		Mélangé à un papyrus	Polypes du nez		7
<i>Aristolochia cretica</i> Lam.	Aristolochie de Crète					10
<i>Arum italicum</i> L.	Arum d'Italie	Jus		Ulcères carcinomateux, polypes de la narine		
<i>Asphodelus albus</i> Mill.	Asphodèle blanc	Feuilles	Bouilli dans du vin	Tumeurs inflammées		
<i>Asphodelus fistulosus</i> L.	Asphodèle fistuleux					
<i>Asphodelus ramosus</i> L.	Asphodèle à petits fruits					
<i>Atriplex hortensis</i> L.	Arroche des jardins		Liniment		Indurations	4, 5, 14
<i>Atropa belladonna</i> L.	Belladone	Racines	Avec de l'eau	Tumeurs inflammatoires	Verrues	5, 7
<i>Avena fatua</i> L.	Folle-avoine			Tumeurs de la parotide		

<i>Avena sativa</i> L.	Avoine cultivée					
<i>Ballota nigra</i> L.	Ballote noire	Feuilles	Cuit		Condylomes	4
<i>Brassica nigra</i> Koch	Moutarde noire		Malagma		Indurations de la peau	4, 7, 14
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i> L.	Chou cabus		Fomentation	Carcinomes		
<i>Chrozophora tinctoria</i> A. Juss.	Tournesol des teinturiers				Verrues ou excroissances de l'anus	7
<i>Cicer arietinum</i> L.	Pois chiche			Cancers	Verrues	4, 5, 14
<i>Cichorium intybus</i> L.	Chicorée sauvage			Tumeurs		4, 6, 7, 10, 14
<i>Cichorium pumilum</i> L.	Endive sauvage	Feuilles			Verrues	
<i>Cistus creticus</i> L.	Ciste de Crête		Mélangé avec du castoréum			
<i>Citrullus colocynthis</i> Schrad.	Coloquinte officinale		Sans les graines		Cors	10, 12, 14
<i>Colchicum autumnale</i> L.	Colchique d'automne	Feuilles		Tumeurs	Tubérosités	
<i>Commiphora opobalsamum</i> Engl.	Balsamier d'Arabie	Huile	Émollient		Indurations	10
<i>Conium maculatum</i> L.	Grande ciguë	Feuilles, plante entière		Tumeurs, tumeurs du sein, squirrhes, cancers	Ulcères, Ulcères perniteux, douleurs	10, 16
<i>Cotyledon sterilis</i> L.					Affections condylomateuses	
<i>Crithmum maritimum</i> L.	Criste marine		Dans un régime	Tumeurs		
<i>Cucumis melo</i> L.	Melon	Graines	Liniment			
<i>Cupressus sempervirens</i> L.	Cyprès commun	Graines, jus, feuilles, fruits, racines	Avec de la cire	Tumeurs, tumeurs de testicules		4, 6
<i>Cyclamen sp. et spp.</i>		Racines		Tumeurs des glandes sébacées		15
<i>Cynodon dactylon</i> Pers.	Chiendent pied-de-poule			Tumeurs inflammées	Panaris, excroissances charnues des ongles	
<i>Diploaxis erucoides</i> DC.	Diploaxis fausse roquette				Indurations de la peau	
<i>Dipsacus fullonum</i> L.	Cardère à foulon		Décoction dans du vin	Tumeurs inflammées		
<i>Dorema ammoniacum</i> D.Don				Tumeurs solides	Cors et indurations	4, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 18

<i>Dracunculus vulgaris</i> Schott	Serpentaire commune	Jus		Polypes de la narine	Ulcères	4, 5, 7	
<i>Drymocallis rupestris</i> Soj.	Potentille des rochers		Décoction	Tumeurs inflammatoires	Condylomes, indurations, abcès		
<i>Eryngium campestre</i> L.	Panicaut champêtre		Pommade	Tumeurs inflammées		4, 7	
<i>Euphorbia aleppica</i> L.	Euphorbe d'Alep				Verrues, kystes cébacés et petites peaux des ongles	4, 5	
<i>Euphorbia chamaesyce</i> L.	Euphorbe figuier de terre	Feuilles	Décoction		Verrues et excroissances	4, 5, 7	
<i>Euphorbia characias</i> L.	Euphorbe characias				Verrues, kystes cébacés et petites peaux des ongles	4, 5, 7, 9	
<i>Euphorbia cyparissias</i> L.	Euphorbe faux cyprès					4, 7, 9	
<i>Euphorbia dendroides</i> L.	Euphorbe arborescente					4, 5, 7, 9	
<i>Euphorbia helioscopia</i> L.	Euphorbe réveille-matin					4, 5, 7, 9	
<i>Euphorbia myrsinites</i> L.	Euphorbe de Corse					4, 5, 7, 9	
<i>Euphorbia paralias</i> L.	Euphorbe des dunes					4, 5, 7, 9	
<i>Euphorbia platyphyllos</i> L.	Euphorbe à larges feuilles					7, 9	
<i>Ferula foetida</i> Regel	Férule fétide	Racines, jus	Fumigation, avec de la cire, décoction, fomentation		Callosités et indurations, cors sur les pieds, excroissances de l'anus, excroissances	10	
<i>Ferula marmarica</i> Asch. & Taub.		Gomme		Tumeurs			
<i>Ferula sp. et spp.</i>							5, 6, 10, 12, 14
<i>Ficaria verna</i> Huds.	Ficaire fausse-renoncule						7, 15
<i>Ficus sp. et spp.</i>		Lait, feuilles, fruits	Cendre, bouilli dans du vin	Tumeurs de la mâchoire et tumeurs inflammées, carcinomes	Verrues, excroissances de chairs, kystes sébacés		
<i>Filipendula ulmaria</i> Maxim.	Reine-des-prés	Plante entière	Battu avec de la graisse de wagon (suif, huile de palme ou lin)	Tumeurs	Abcès		
<i>Gladiolus sp.</i>		Plante entière		Tumeurs solides			
<i>Glebionis coronaria</i> Cass.	Chrysanthème couronné		Avec de la cire	Stéatomes		7	
<i>Glycyrrhiza echinata</i>					Excroissances de la vessie,		

L.					condylomes	
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Réglisse glabre					4, 9, 10, 14
<i>Hedera helix</i> L.	Lierre grimpant		Décoction dans le vin pour liniment		Ulcères perniciosus	4, 6, 7
<i>Heliotropium europaeum</i> L.	Héliotrope d'Europe	Feuilles	Jus combiné à du sel		Verrues	4, 7
<i>Hordeum vulgare</i> subsp. <i>distichon</i> Körn.	Orge à deux rangs	Graines	Cru et bouilli, décoction	Tumeurs inflammatoires et inflammées, tumeurs des organes thoraciques		
<i>Hordeum vulgare</i> subsp. <i>hexastichon</i> Asch.	Orge à six rangs		Décoction	Tumeurs inflammées		
<i>Hordeum vulgare</i> L.	Orge commun		Cru et bouilli	Tumeurs inflammatoires	Abcès	7, 14
<i>Hypericum olympicum</i> L.	Millepertuis du Mont-Olympe				Ulcères perniciosus	
<i>Hyssopus officinalis</i> L.	Hysope officinale		Liniment		Indurations et abcès	10
<i>Ilex aquifolium</i> L.	Houx	Racines	Décoction à application externe	Tumeurs		
<i>Inula helenium</i> L.	Grande aunée			Tumeurs inflammatoires		6, 10, 12, 14
<i>Iris pallida</i> Lam.	Iris pâle		En poudre		Panaris	
<i>Isatis tinctoria</i> L.	Pastel des teinturiers	Feuilles		Tumeurs		4, 5, 7, 14
<i>Juniperus excelsa</i> M.Bieb.	Genévrier grec	Fruits	Pommade		Ulcères et excroissances de chairs	
<i>Juniperus sabina</i> L.	Genévrier sabine				Abcès, douleurs corrosives	4, 6, 8, 9, 12, 14
<i>Juniperus sp.</i>		Graines, baies		Tumeurs, tumeurs de l'abdomen		
<i>Lamium album</i> L.	Lamier blanc	Plante entière	Écrasé	Tumeurs, carcinomes		
<i>Lamium maculatum</i> L.	Lamier maculé					
<i>Lamium purpureum</i> L.	Lamier pourpre			Tumeurs		
<i>Lathyrus sativus</i> L.	Gesse blanche				Ulcères perniciosus, verrues	
<i>Lawsonia inermis</i> L.	Henné	Feuilles			Douleurs condylomateuses	4, 6, 7, 14
<i>Lens culinaris</i> Medik.	Lentille cultivée			Tumeurs	Indurations	4, 5, 7, 9, 14

<i>Lepidium latifolium</i> L.	Grande passerage		Avec du blanc d'œuf	Carcinomes		5	
<i>Lilium candidum</i> L.	Lis blanc	Racines	Dans du vin		Cors sur les pieds	10, 14, 18	
<i>Lolium temulentum</i> L.	Ivraie annuelle		Bouilli dans du vin	Tumeurs inflammées		4, 7	
<i>Loranthus europaeus</i> Jacq.	Gui d'Europe			Tumeurs		4, 5, 7, 9, 10, 14	
<i>Lupinus albus</i> L.	Lupin blanc			Tumeurs inflammées		6, 7, 10	
<i>Lupinus micranthus</i> Guss.	Lupin à petites fleurs					5, 7	
<i>Malva nicaeensis</i> All.	Mauve de Nice			Tumeurs inflammatoires			
<i>Mandragora officinarum</i> L.	Mandragore officinale	Racines				4	
<i>Marrubium peregrinum</i> L.	Marrube voyageur						
<i>Melilotus officinalis</i> Pall.	Mélicot officinal					4, 5, 7, 9, 10, 14	
<i>Mercurialis annua</i> L.	Mercuriale annuelle	Jus, feuilles			Verrues	7	
<i>Mercurialis perennis</i> L.	Mercuriale vivace						
<i>Myrtus communis</i> L.	Myrte commun	Feuilles, noyaux des fruits	Pillé dans du vieux vin	Tumeurs	Panaris, condylomes	4, 5, 7, 10, 11, 12, 14	
<i>Narcissus pseudo-narcissus</i> L.	Narcisse jaune	Fleurs	Application			Indurations	
<i>Narcissus serotinus</i> L.	Narcisse d'automne						
<i>Nigella sativa</i> L.	Nigelle cultivée		Avec de l'huile, liniments	Tumeurs, tumeurs de l'œil	Indurations, cors	4, 5, 7	
<i>Ocimum basilicum</i> L.	Basilic				Verrues	7, 10	
<i>Orchis sp. et spp.</i>		Plante entière, racines	Avec du miel et du vinaigre	Tumeurs des organes générateurs	Ulcères pernitieux		
<i>Paliurus spina-christi</i> Mill.	Epine de Jérusalem	Racines		Tumeurs inflammées			
<i>Papaver argemone</i> L.	Pavot argémone	Avec du vinaigre ou du miel		Carcinomes	Verrues		
<i>Parietaria officinalis</i> L.	Pariétaire officinale		Battu avec du sel	Tumeurs		6, 12	
<i>Persicaria maculosa</i> Gray	Renouée persicaire			Tumeurs inflammatoires		15	

<i>Phlomis fruticosa</i> L.	Phlomis ligneux	Écorces	Pilonné			
<i>Phlomis lychnitis</i> L.	Lychnite					
<i>Plantago lagopus</i> L.	Pied-de-lièvre					
<i>Plantago major</i> L.	Grand plantain		Avec du sel, battu avec du vin		Douleurs carcinomateuses	7, 15
<i>Platanus orientalis</i> L.	Platane orientale		Avec du miel	Cancers internes		
<i>Polemonium caeruleum</i> L.	Palémoine bleue			Ulcères malins		
<i>Polygonum maritimum</i> L.	Renouée maritime	Jus		Tumeurs inflammées		5
<i>Populus nigra</i> L.	Peuplier noir	Exsudat			Verrues	6
<i>Potentilla anglica</i> Laich.	Potentille anglaise		Décoction dans du vinaigre	Tumeurs inflammatoires	Condylomes, indurations, abcès	
<i>Potentilla reptans</i> L.	Potentille rampante					4, 7, 10, 12
<i>Prangos ferulacea</i> Lindl.		Feuilles		Tumeurs brûlantes		
<i>Prunus dulcis</i> D.A Webb.	Amandier	Fruits, huile			Condylomes	10, 14
<i>Pyrus spp.</i>		Fruits	Cataplasme		Indurations	
<i>Quercus ilex</i> L.	Yeuse	Glands, noix			Panaris, gonflements condylomateux et perniciox	
<i>Quercus sp. et spp.</i>					Ulcères perniciox, excroissances	4, 7, 10, 17
<i>Ranunculus aquatilis</i> L.	Renoncule aquatique	Racines		Tumeurs inflammées	Verrues	4, 7
<i>Ranunculus asiaticus</i> L.	Renoncule des fleuristes					4
<i>Ranunculus lanuginosus</i> L.	Renoncule laineuse					4, 7
<i>Ranunculus muricatus</i> L.	Renoncule à fruits épineux					4, 7
<i>Rhamnus lycioides</i> L.	Aubépine noire		Décoction			
<i>Rhus coriaria</i> L.	Sumac des corroyeurs			Ulcères cancéreux		10, 14
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Romarin	Écorces			Condylomes	6, 12
<i>Rubus idaeus</i> L.	Framboisier	Feuilles, tiges, jus				
<i>Rubus vulgaris</i> W. &	Ronce commune	Jus des feuilles	Cérat			4

N.							
<i>Ruscus hypophyllum</i> L.	Fragon		Décoction	Tumeurs			
<i>Salvia viridis</i> L.	Sauge verte	Feuilles	Trempé dans du vinaigre			7, 10	
<i>Satureja thymbra</i> L.						4, 7	
<i>Saxifraga media</i> Gouan	Saxifrage intermédiaire				Affections condylomateuses		
<i>Scrophularia peregrina</i> L.	Scrofulaire voyageuse	Feuilles, tiges	Meurtri dans du vinaigre	Carcinomes, tumeurs inflammatoires	Indurations	4, 7	
<i>Sedum album</i> L.	Orpin blanc						
<i>Sedum stellatum</i> L.	Sédum étoilé			Tumeurs solides			
<i>Sempervivum tectorum</i> L.	Joubarde des toits				Indurations	9, 10, 12, 14, 18	
<i>Sesamum indicum</i> L.	Sésame	Graines, huile	Pilonné		Ulcères pernicieux	14	
<i>Sideritis romana</i> L.	Crapaudine de Rome		Battu avec de la graisse	Tumeurs inflammatoires			
<i>Sinapsis alba</i> L.	Moutarde blanche				Indurations de la peau		
<i>Sisymbrium polyceratium</i> L.	Sisymbre à cornes nombreuses		Liniment	Affections carcinomateuses		4, 7	
<i>Smyrniium perfoliatum</i> L.		Racine		Tumeurs indurées		4	
<i>Stachys heraclea</i> All.	Épiaire d'Héraclée		Battu avec de la graisse	Tumeurs inflammatoires			
<i>Tamaris aphylla</i> H.Karst.		Plante entière			Douleurs carcinomateuses		
<i>Tamarix tetrandra</i> Pall.			Bouilli dans du vin et appliqué avec du miel				
<i>Thymbra capitata</i> Cav.	Thym à têtes		Avec du vin ou du vinaigre	Tumeurs	Callosités et verrues	4	
<i>Thymus serpyllum</i> L.	Serpolet		Avec du vin			10, 12, 14	
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Thym commun		Avec du vin ou du vinaigre			Callosités et verrues	
<i>Thymus zygis</i> L.	Thym blanc						
<i>Trigonella graeca</i> Boiss.					Gonflements condylomateux		
<i>Tussilago farfara</i> L.	Pas-d'âne	Feuilles		Tumeurs		4	
<i>Ulmus glabra</i> Huds.	Orme des montagnes	Feuilles, écorces internes	Bouilli dans du vin				

<i>Umbilicus rupestris</i> Dandy	Nombril-de-Vénus commun				Affections condylomateuses	7
<i>Urtica dioica</i> L.	Grande ortie	Racine	Avec du sel, bouilli dans du vin, dans un régime	Tumeurs inflammées, cancers		4, 7, 12
<i>Urtica sp. et spp.</i>						
<i>Urtica urens</i> L.	Ortie brûlante					4, 5, 10, 14
<i>Vaccaria hispanica</i> Rauschert	Saponaire des vaches			Tumeurs		
<i>Verbascum phlomoides</i> L.	Molène faux phlomis	Racines, feuilles		Tumeurs inflammatoires	Indurations, abcès	
<i>Verbascum sinuatum</i> L.	Molène à feuilles sinuées		Pilonné			
<i>Vicia ervilia</i> Willd.	Ervilier		Avec du miel	Tumeurs inflammées		4, 6, 7
<i>Vinca herbacea</i> L.	Pervenche herbacée		Décoction	Tumeurs		
<i>Viscum album</i> L.	Gui blanc	Baies	Pansement			5, 10, 15

L'œuvre de Dioscoride (44 à 90 après J.C.) est venue compléter celle de Théophraste. *De materia medica* a été la source principale de connaissance des plantes médicinales jusqu'au XVI<sup>ème</sup> siècle. Il présente 944 remèdes, dont 609 d'origine végétale parmi lesquels 163 présentent des indications antitumorales (78 ayant déjà été rapportés). Le Tableau 4 liste les 85 nouvelles plantes utilisées par Dioscoride dans le traitement des cancers et assimilés.

Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelques unes des espèces citées ainsi que d'en isoler les molécules responsables. Le ferulenol isolé de la fraction acide des fruits de *Ferula communis* L. a montré une diminution de la viabilité cellulaire *in vitro* à 0,1  $\mu\text{M}$ <sup>40</sup>. La purpurogalline isolée des glands d'une espèce du genre *Quercus* a inhibé la protéine kinase spécifique de la tyrosine dans la protéine erb-b, surexprimée dans de nombreux cancers<sup>33</sup>. Les rhizomes d'*Amomum aculeatum* Roxb. ont montré de forte cytotoxicité contre des cellules cancéreuses du nasopharynx (KB) et musculaires (L-6) avec des  $\text{CI}_{50}$  pour les molécules actives allant de 0,38  $\mu\text{g}/\text{mL}$  à 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>43</sup>. L'hinokiflabone isolée de l'extrait éthanol de la sève de *Rhus succedanea* L. a révélé des activités cytotoxiques et notamment contre cinq types de cancers provenant du col de l'utérus, du foie, du colon et du cerveau (HeLa, HuH7, HCT116, LoVo et C6) avec des  $\text{CI}_{50}$  des molécules actives allant de 2,0 à 6,4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>44,45</sup>.

Aucune des molécules actives isolées n'a été utilisée en médecine moderne dans le traitement des cancers.

**Tableau 4 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Dioscoride avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (5 : Galien, 6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Achillea ageratum</i> L.	Achillée à feuilles d'agératum		Cataplasme		Indurations de l'utérus	5, 14
<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	Aigremoine eupatoire		Pansement		Verrues	5, 6, 10, 12
<i>Althaea cannabina</i> L.	Guimauve faux-chanvre		Cataplasme	Tumeurs		7
<i>Amomum sp. et spp.</i>			Dans de l'huile d'ambre, pessaire	Tumeurs du corps	Indurations de l'utérus	10
<i>Anethum graveolens</i> L.	Aneth	Graines, feuilles	Brûlé, battu dans de la graisse	Tumeurs	Condylomes, indurations de l'utérus	5, 7
<i>Aristolochia baetica</i> L.			Avec du miel	Carcinomes de la narine		
<i>Aristolochia longa</i> L.	Longue aristoloche				Indurations de la rate	7, 10
<i>Artemisia abrotanum</i> L.	Citronnelle	Feuilles			Indurations de l'utérus	14
<i>Arum maculatum</i> L.	Arum tacheté	Graines	Jus	Carcinomes, polypes de la narine		
<i>Asplenium hemionitis</i> L.	Efeufarn			Tumeurs de la rate		14
<i>Ballota pseudodictamnus</i> Benth.	Ballote				Piqûres sous les pieds	
<i>Boswellia sacra</i> Flueck.	Arbre à encens		Suie obtenue par combustion	Carcinomes		5, 12
<i>Bryonia alba</i> L.	Bryone blanche				Indurations de la rate	7
<i>Bryonia cretica</i> subsp. <i>dioica</i> Tutin	Bryone dioïque					7
<i>Cachrys libanotis</i> L.		Herbe			Condylomes	5, 7
<i>Calendula officinalis</i> L.	Souci officinale		Cataplasme	Cancers, carcinomes, squirrhes, stéatomes	Verrues	
<i>Cannabis sativa</i> L.	Chanvre cultivé			Tumeurs		14
<i>Capparis spinosa</i> L.	Câprier	Feuilles, racines			Duretés	5, 7, 9, 10, 14
<i>Centaurea centaurium</i> L.			Sirop, cataplasme		Indurations de la rate et du foie	
<i>Centaurium erythraea</i> Rafn.	Érythrée	Jus	Cataplasme		Indurations de la rate	5, 6, 7, 10, 12, 14, 15

<i>Chaerophyllum temulum</i> L.	Cerfeuil penché				Cors et verrues des orteils	
<i>Chelidonium majus</i> L.	Grande chélidoine	Jus			Verrues	15
<i>Cinnamomum sp. et spp.</i>		Feuilles	Dans du vin	Tumeurs, tumeurs de l'œil	Indurations	6, 10, 12, 14
<i>Cistus ladanifer</i> L.	Ciste à gomme, ciste porte-laudanum		Mélangé avec du saindoux	Tumeurs de l'anus		5, 14
<i>Clinopodium vulgare</i> L.	Calament clinopode	Herbe	Décoction		Verrues	
<i>Colchicum parnassicum</i> Sart., Orph. & Heldr.		Feuilles	Dans du vin	Tumeurs		
<i>Commiphora africana</i> Engl.	Myrrhe africaine		Onguent	Tumeurs de la rate	Indurations des tendons et de la rate	5
<i>Cressa cretica</i> L.	Cressa de Crète		Suppositoires	Tumeurs chaudes de l'utérus		14
<i>Daucus carota</i> L.	Carotte					10
<i>Dipsacus pilosus</i> L.	Cardère velue	Racines	Bouilli dans du vin pour les baumes	Cancers	Verrues et kystes cébacés	
<i>Dipsacus sylvestris</i> Huds.	Cardère sauvage					
<i>Echinophora tenuifolia</i> L.		Fleurs, fruits			Indurations	7
<i>Elettaria cardamomum</i> Maton	Cardamome		Cataplasme, pâte	Tumeurs		10
<i>Euphorbia lathyris</i> L.	Epurge	Jus			Verrues	
<i>Euphorbia peplus</i> L.	Euphorbe des jardiniers					
<i>Euphorbia pilosa</i> L.	Euphorbe poilue					
<i>Ferula communis</i> L.	Férule commune	Herbe			Condylomes	5, 7, 10
<i>Ferula orientalis</i> L.	Férule orientale				Duretés du foie et de la rate, bosses sur les articulations	
<i>Ferula tingitana</i> L.	Fenouil géant de Tanger			Polypes	Excroissances de l'anus, cors, duretés des chairs, bosses sur les articulations	7, 10
<i>Gladiolus communis</i> L.	Glaïeul commun		Cataplasme avec du vin et de l'encens	Tumeurs appelées phyethlon		7
<i>Gladiolus communis</i> L.	Glaïeul de Byzance	Racines	Macéré dans du vin	Tumeurs de l'anus		14
<i>Heliotropium villosum</i> Desf.	Héliotrope	Graines	Avec du sel		Verrues	7
<i>Hemerocallis liliosphodelus</i> L.	Hémérocalle jaune	Tubercules	Cataplasme	Tumeurs		
<i>Hyphaene coriacea</i> Gaertn.		Fruits			Excroissances de chairs	

<i>Iris germanica</i> L.	Iris d'Allemagne	Huile	Cataplasme, pessaire, élixir	Squirrhes, polypes nasaux	Indurations de l'utérus, indurations	5, 7
<i>Iris sp. et spp.</i>		Racines	Bouilli pour la fomentation		Utérus indurés	6, 10, 14
<i>Lamium garganicum</i> subsp. <i>striatum</i> Hayek	Lamier à grandes fleurs	Feuilles	Ecrasé		Condylomes	
<i>Laurus nobilis</i> L.	Laurier noble			Tumeurs		6, 7, 10, 12
<i>Leucanthemum vulgare</i> Lam.	Marguerite commune	Feuilles	Ecrasé	Tumeurs froides squirrheuses		
<i>Morus nigra</i> L.	Mûrier noir			Tumeurs de la rate		
<i>Narcissus tazetta</i> L.	Narcisse à bouquet				Indurations de l'utérus	14
<i>Nardostachys jatamansi</i> DC.	Valériane indienne		Fomentation			6, 7, 10, 12
<i>Nigella damascena</i> L.	Nigelle de Damas		Cataplasme	Tumeurs	Indurations	
<i>Ocimum filamentosum</i> Forssk.		Graines			Verrues	10, 12, 14
<i>Onobrychis cyri</i> Grossh.				Tumeurs, phymata		7, 14
<i>Opopanax chironium</i> Koch	Myrrhe douce	Jus de racines ou de tiges			Gonflements et duretés de l'utérus	5, 7, 10, 14, 15
<i>Opopanax hispidum</i> Griseb.						
<i>Opopanax sp.</i>					Indurations	11
<i>Origanum dictamnus</i> L.	Dictame de Crète	Herbe			Piqûres sous les pieds	10
<i>Origanum sp. et spp.</i>			Pessaire	Tumeurs de l'utérus	Indurations de l'utérus	
<i>Parietaria sp.</i>		Feuilles			Condylomes	
<i>Paronychia hispanica</i> DC.					Panaris	5
<i>Persicaria hydropiper</i> Delabre	Renouée poivre d'eau	Feuilles, graines			Duretés	5, 7, 10, 14
<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pin sylvestre				Indurations de l'utérus	5, 12
<i>Plantago indica</i> L.				Tumeurs		5, 6, 7, 9, 10
<i>Plantago sp.</i>						12, 14
<i>Polygonatum verticillatum</i> All.	Seau-de-Salomon à feuilles verticillées	Feuilles				
<i>Prenanthes purpurea</i> L.	Prénanthe pourpre				Condylomes	
<i>Quercus aegilops</i> L.	Chêne vélani	Glands		Duretés malignes		

<i>Ranunculus acris</i> L.	Bouton d'or	Feuilles, tiges			Verrues	
<i>Rhus</i> sp.		Jus	Pansement			
<i>Rubus ulmifolius</i> Schott	Ronce à feuilles d'Orme	Feuilles, jus des tiges			Condylomes	12
<i>Salix alba</i> L.	Saule blanc				Callosités et cors	5, 7
<i>Sambucus ebulus</i> L.	Sureau hièble		Bain		Duretés de l'utérus	7
<i>Sambucus nigra</i> L.	Sureau noir			12		
<i>Sisymbrium irio</i> L.	Roquette jaune		Cataplasme	Cancers		5
<i>Stachys glutinosa</i> L.	Épiaire poisseuse			Tumeurs		7
<i>Styrax</i> sp.					Indurations de l'estomac	12
<i>Teucrium chamaedrys</i> L.	Germandrée petit-chêne	Plante entière		Rates squirrheuses		12
<i>Teucrium scordium</i> subsp. <i>scordioides</i> Arcang.	Germandrée à odeur d'ail	Herbe			Excroissances ds chair	
<i>Trifolium arvense</i> L.	Trèfle des champs			Tumeurs de l'aine		5, 14
<i>Triticum aestivum</i> L.	Blé tendre	Graines	Levain		Cals	10, 14
<i>Urtica pilulifera</i> L.	Ortie à pilules	Feuilles	Avec du sel	Tumeurs cancéreuses, tumeurs appelées phygethlon		5, 7, 10, 14
<i>Vitis vinifera</i> L.	Vigne cultivée	Fruits	Avec du sel, pâte pour cataplasme	Tumeurs indurées, tumeurs		10, 14
<i>Xanthium strumarium</i> L.	Glouteron			Tumeurs		

Galien (129 à 200 après J.C.) est l'auteur de 400 à 640 ouvrages rédigés en grec recouvrant tous les domaines philosophiques et médicaux. Galien affirme l'importance de la théorie issue de l'observation clinique et de l'importance de l'expérimentation mais il faudra attendre encore 18 siècles pour que l'expérimentation l'emporte sur l'empirisme, même si des pratiques irrationnelles nouvelles ne manqueront pas d'apparaître. Gallien inventera le mot « tumeur » pour décrire tous les types de grosseurs se développant dans le corps humain, du développement du sein ou de la matrice utérine lors de la grossesse au développement des cancers qu'il qualifiera alors de « tumeur contre-nature ». Il cite dans ses ouvrages de nombreux remèdes, dont 473 végétaux déjà connus. 113 présentent des indications dans le traitement des cancers mais seulement 34 apparaissent pour la première fois pour ce type d'utilisation (Cf. Tableau 5).

L'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelques unes des espèces citées a été confirmée par des études biologiques et phytochimiques récentes. Les molécules responsables de ces activités ont été isolées. *Peucedanum officinale* L. a révélé des activités antinéoplasiques, certainement *via* la présence de coumarines<sup>46</sup>, tout comme *Chamaemelum nobile* All.<sup>10</sup> et *Withania somnifera* Dunal, pour lequel les molécules actives appartiendraient plutôt aux stéroïdes<sup>47</sup>. Les racines de *Rheum palmatum* L. ont montré une activité cytotoxique modérée contre des cellules cancéreuses du col de l'utérus (HeLa) avec des CI<sub>50</sub> des molécules actives allant de 1,5 à 2,5 µg/mL et une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses mammaires (BT-20)<sup>48</sup>. *Solanum nigrum* L. a exhibé une cytotoxicité *in vitro* à l'encontre de six lignées cellulaires cancéreuses solides provenant du côlon (HT-29, HCT-15), de la prostate (LNCaP, PC3) et du sein (T47D et MDA-MB-231), certainement grâce à la présence de glycosides stéroïdiens<sup>49</sup>. Enfin la delphinidine isolée d'un extrait aqueux de *Solanum melongena* L. a entraîné une inhibition de la capacité d'invasion des cellules d'un fibrosarcome *via* l'inhibition de l'activité de métalloprotéinase<sup>50</sup>.

**Tableau 5 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Galien avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (6 : Alexandre de Tralles, 7 : Paul Egine, 9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 18 : Boyle)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Acacia nilotica</i> Delile	Gommier rouge		Utilisé dans médicament nommé Cyzicenum	Indurations cancéreuses		10
<i>Ajuga iva</i> Schreb.	Bugle ivette				Indurations mammaires	7
<i>Anagyris foetida</i> L.	Anagyre fétide	Feuilles, écorces de racine		Tumeurs		
<i>Aristolochia sempervirens</i> L.	Aristolochie élevée		Avec d'autres plantes dans Cyzicène	Indurations cancéreuses		10
<i>Asarum europaeum</i> L.	Asaret d'Europe		Utilisé dans un Hiera	Cancers non-ulcèreux		14
<i>Aster amellus</i> L.	Aster amelle			Tumeurs de l'aine		7, 14
<i>Cephalaria ambrosioides</i> R. & S.		Feuilles, fruits	Cataplasmes avec de la farine d'orge	Tumeurs inflammatoires		
<i>Ceterach officinarum</i> Willd.	Cétérach officinal			Squirrhes de la rate		7, 10, 12
<i>Chamaemelum nobile</i> L.	Camomille romaine	Huile			Zones durcies	7
<i>Cirsium ferox</i> DC.	Cirse féroce			Tumeurs oedémateuses		
<i>Cuscuta epithymum</i> Murr.	Cuscute de Thym		Avec du petit lait et du vin de miel	Cancers		10, 12, 14
<i>Cyclamen purpurascens</i> Mill.		Jus		Tumeurs inflammatoires		7, 10
<i>Cymbopogon schoenanthus</i> Spreng.	Herbe à chameau	Fleurs		Tumeurs du foie, de l'orifice de l'estomac et de l'estomac		9, 10, 14
<i>Dioscorea communis</i> L.	Tamier commun			Cancers		7
<i>Epimedium alpinium</i> L.	Chapeau-d'évêque	Feuilles		Tumeurs du sein		
<i>Iris foetidissima</i> L.	Iris fétide	Ecorces			Indurations de la rate	
<i>Lupinus angustifolius</i> L.	Lupin bleu		Cataplasme	Tumeurs inflammatoires solides		7
<i>Malva arborea</i> Webb & Berthel	Mauve royale	Racines		Squirrhes, cancers		6, 7
<i>Matthiola incana</i> R. Br.	Giroflée des jardins	Plante entière	Décoction	Indurations squirrheuses de l'utérus		
<i>Onobrychis caput-galli</i>	Sainfoin tête-de-	Fleurs	Cataplasme	Tumeurs inflammatoires		

Lam.	coq					
<i>Parietaria cretica</i> L.	Pariétaire de Crète			Tumeurs chaudes		14
<i>Peganum harmala</i> L.	Rue de Syrie	Feuilles	Émolient, pessaire	Squirrhes de l'utérus	Scléromes de l'utérus	7
<i>Peucedanum officinale</i> L.		Jus			Indurations de la rate	
<i>Physalis alkekengi</i> L.	Lanterne	Sève, jus		Ulcères cancéreux		7, 14
<i>Pistacia lentiscus</i> L.	Pistachier lentisque	Résine	Hiera piera simplex Galeni, Yera pigra	Squirrhes, cancers, squirrhes du foie	Excroissances de l'anus, indurations de la rate	7, 10, 11, 12
<i>Polygonum aviculare</i> L.	Renouée des oiseaux			Cancers		7
<i>Rhamnus saxatilis</i> Jacq.	Nerprun des rochers			Tumeurs		7, 10, 14
<i>Rheum sp. et spp.</i>						10
<i>Solanum americanum</i> Mill.	Morelle d'Amérique	Jus	Baume	Cancers		7, 10, 14, 18
<i>Solanum dulcamara</i> L.	Douce-amère	Sève		Ulcères cancéreux		
<i>Solanum melongena</i> L.	Aubergine					
<i>Solanum sp. et spp.</i>		Jus	Baume	Cancers solides		
<i>Stachys alopecuros</i> Benth.	Épiaire queue de renard			Tumeurs indurées		12
<i>Withania somnifera</i> Dunal	Ashwagandha	Sève		Ulcères cancéreux		7

Seule la dernière espèce citée a fait l'objet d'un développement médicament et a été utilisée en médecine moderne dans le traitement de certains cancers (Cf. I.2).

L'ouvrage en 12 volumes d'Alexandre de Tralles (525 à 605 après J.C.), *De re medica*, est une riche pharmacopée basée sur ses observations et les connaissances acquises lors de ses voyages. 56 plantes présentent des utilisations anti-tumorales directes ou indirectes (Cf. Tableau 6). Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de seulement deux des espèces citées, à savoir *Seseli mairei* H. Wolff et *Piper gibilumbum* C.DC. Les molécules, gibilimbols A-D, isolées à partir de l'extrait à l'éther de pétrole des feuilles de *Piper gibilumbum* ont montré des activités cytotoxiques *in vitro* sur une lignée de cellules cancéreuses du nasopharynx (cellules KB) avec des  $CI_{50}$  allant de 2,1 à 7,8  $\mu\text{g/mL}$ <sup>51</sup>. Le seselidiol isolé quand à lui des racines de *Seseli mairei* s'est montré modérément actif *in vitro* sur une lignée de cellules cancéreuses du nasopharynx (cellules KB)<sup>29,52,53</sup>.

Cet ouvrage fut rapidement traduit en latin et en arabe, à l'instar d'*Epitomae medicae*, « abrégé » de médecine en 7 volumes rédigé par Paul d'Egine (625 à 690 après J.C.), qui décrit 163 plantes pour leurs activités anticancéreuses (Cf. Tableau 7).

Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de seulement trois des espèces citées, à savoir *Lactuca serriola* L.<sup>10</sup>, une espèce indéterminée appartenant au genre *Artemisia* et contenant des sesquiterpènes lactones<sup>54</sup> et enfin *Hedera colchica*, via l'hederacolchiside A1<sup>55</sup>. Aucune des molécules actives isolées n'a été utilisée en médecine moderne dans le traitement des cancers.

**Tableau 6 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Alexandre de Tralles avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (7 : Paul Egine, 10 : Avicenne)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Althaea sp. et spp.</i>			Cataplasme, baume	Tumeurs de la glande parotide	Indurations des articulations	10
<i>Anthemis sp.</i>		Huile	Cataplasme avec de l'huile de rose	Tumeurs indurées de la glande parotide		
<i>Aristolochia sp. ou spp.</i>			Pansement	Conditions squirrheuses, tumeurs, tumeurs précoces de la glande parotide	Condylomes solides	
<i>Cicer sp. et spp.</i>			Cataplasme	Indurations du foie		
<i>Corylus avellana</i> L.	Noisetier		Pansement	Tumeurs de la glande parotide		7
<i>Costus sp. et spp.</i>		Racines		Foies squirrheux		10
<i>Drimia maritima</i> Stearn	Scille maritime		Pansement	Conditions squirrheuses, tumeurs de la glande parotide	Condylomes solides	10
<i>Gypsophila struthium</i> L.				Tumeurs squirrheuses de la glande parotide, tumeurs précoces des glandes	Condylomes, indurations des intestins	
<i>Hyoscyamus sp. et spp.</i>			Avec de l'oseille	Tumeurs de la glande parotide		7
<i>Picea abies</i> H.Karst.	Épicéa commun	Résine	Pansement, cataplasme	Conditions squirrheuses, tumeurs solides, tumeurs squirrheuses, tumeurs de la glande parotide	Condylomes solides	
<i>Pinus pinea</i> L.	Pin parasol	Fruits, cosses	Baume		Indurations du foie, des articulations	
<i>Piper sp.</i>			Cataplasme, collyrium sec, cataplasme	Tumeurs de la glande parotide, conditions squirrheuses	Indurations du foie, des articulations et de la rate, ulcères condylomateux-like, croissances granulomateuses dans l'œil	
<i>Rubia tinctorium</i> L.	Garance des teinturiers	Racines	Cataplasme		Indurations du foie	10
<i>Ruta sp.</i>	Rue					10
<i>Seseli sp. et spp.</i>		Résine	Pansement	Tumeurs de la glande parotide	Condylomes solides, indurations de l'intestin et des articulations	
<i>Valeriana celtica</i> L.	Valériane celte		Collyre sec		Ulcères condylome-like, croissances granulomateuses de l'œil	7, 10
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingembre		Emollient, Pansement		Indurations de l'estomas	10

**Tableau 7 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Paul EGINE avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (9 : Rhazes, 10 : Avicenne, 11 : Constantin l'Africain, 12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 18 : Boyle)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Adiantum capillus-veneris</i> L.	Capillaire de Montpellier			Tumeurs		12
<i>Ajuga chamaepitys</i> Schreb.	Bugle petit-pin			Gonflements squirrheux		10
<i>Amyris</i> sp.			Emollient	Tumeurs indurées squirrheuses du foie, tumeurs solides, squirrhes de l'utérus	Excroissances de l'anus	
<i>Aristolochia rotunda</i> L.	Aristolochie à feuilles rondes		Mélangé à un papyrus, Pansement à base de blé	Polypes du nez, enflures squirrheuses et dures		10
<i>Artemisia arborescens</i> L.	Armoise arborescente		Bain	Squirrhes de l'utérus	Scléromes de l'utérus	
<i>Artemisia campestris</i> L.	Armoise des champs					
<i>Artemisia genipi</i> Weber	Genépi laineux					
<i>Beta</i> sp.			Pessaire et injection			10, 14
<i>Boswellia serrata</i> Roxb.	Arbre à encens			Tumeurs, cancers	Exacerbations, pterygions	10
<i>Brassica napus</i> L.	Colza			Cancers	Exacerbations	
<i>Brassica rapa</i> L.	Navet potager					14
<i>Cardopatum corymbosum</i> Pers.		Racines	Émollient	Tumeurs indurées		
<i>Cheiranthus cheiri</i> L.	Giroflée des muraille	Racines	Avec du vinaigre	Inflammations squirrheuses		14
<i>Cichorium endivia</i> L.	Chicorée endive			Cancers		14
<i>Cyperus rotundus</i> L.	Souchet rond		Malagma	Foies squirrheux		10
<i>Dioscorea esculenta</i> Burkh.	Petit igname	Tubercule	Finement moulu pour un Pansement	Tumeurs, tumeurs du cou		
<i>Erophila verna</i> L.	Drave de printemps				Panaris	
<i>Glaucium flavum</i> Crantz	Pavot jaune des sables	Feuilles, fleurs			Escarrifications	10
<i>Hedera</i> sp.					Indurations	
<i>Heliotropium supinum</i> L.	Héliotrope couché				Verrues	
<i>Heracleum sphondylium</i> L.	Berce sphondyle	Racines			Callosités	12

<i>Hypericum origanofolium</i> Willd.		Feuilles, fruits			Furoncles	
<i>Juglans regia</i> L.	Noyer commun	Huile de noix		Tumeurs		11, 14
<i>Lactuca sativa</i> L.	Laitue cultivée	Jus		Ulcères cancéreux		9, 10
<i>Lactuca serriola</i> L.	Laitue scariole			Tumeurs		
<i>Lactuca virosa</i> L.	Laitue sauvage	Jus		Ulcères carcinomateux		
<i>Lamium</i> sp.			Émollient	Tumeurs indurées		
<i>Linaria vulgaris</i> Mill.	Linaire commune	Sève		Cancers		
<i>Lupinus albicaulis</i> Dougl.			Farine		Panaris	
<i>Lupinus pilosus</i> L.	Lupin velu			Tumeurs		
<i>Papaver</i> sp. et ssp.		Têtes		Cancers		10
<i>Pimpinella saxifraga</i> L.	Petit boucage	Sève				
<i>Portulaca oleracea</i> L.	Pourpier, porcelane	Jus			Excroissances de l'anus	9, 10, 14
<i>Raphanus raphanistrum</i> subsp. <i>landra</i> Bonnier & Layens	Radis maritime		Malagma	Foies squirrheux		
<i>Raphanus raphanistrum</i> subsp. <i>sativus</i> Domin	Radis chinois					
<i>Saltera sarcocolla</i> Bullock		Gomme			Panaris	
<i>Sedum</i> spp. et sp.		Jus		Ulcères carcinomateux		
<i>Sisymbrium officinale</i> L.	Sisymbre officinale		Cataplasme	Cancers latents		
<i>Solanum linnaeanum</i> L.	Morelle de Linné	Jus		Cancers	Excroissances de l'anus	
<i>Valeriana hardwickii</i> Wall.			Émollient et pessaire	Squirrhes de l'utérus	Scléromes de l'utérus	

## **I.4. Transmission et apport de la civilisation arabo-perse à l'héritage antique**

L'empire perse apparaît vers 522 après J.C. Il ne verra pas d'avancée majeure en matière de connaissances ou de pratiques médicales. Il faudra attendre 637 après J.C. et la création de l'empire arabo-perse pour voir réapparaître des auteurs de renom. C'est à Bagdad, entre le VII<sup>ème</sup> et le XI<sup>ème</sup> siècle, que la profession pharmaceutique va enfin se distinguer de la profession médicale et que les premières officines vont apparaître. La chute de l'Empire arabo-perse surviendra en 1258.

Al-Kindi (801 à 866) proposera pour la première fois une relation directe entre l'efficacité des médicaments et la dose administrée. Une seule plante sera décrite pour ces vertus thérapeutiques dans le traitement des cancers, *Juniperus sabina* L. déjà connue de Pline l'Ancien, Dioscoride ou encore Alexandre de Tralles<sup>16-26</sup>.

Rhazes (835 à 932 après J.C.), en charge de l'hôpital de Bagdad, prône l'expérimentation dans le traitement des malades et l'étude de nouveaux remèdes sur des animaux. Son *Kitab Al-Hawi*, ou *Continens*, est une encyclopédie en 22 volumes dont le dernier est consacré à la pharmacie. 26 plantes sont recommandées dans le traitement des cancers et maladies associées. Le Tableau 8 donne les 6 plantes dont les activités en cancérologie sont dévoilées pour la première fois par Rhazes.

Aucune étude récente n'a permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines des espèces citées.

**Tableau 8 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Rhazes avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (10 : Avicenne, 14 : Ibn al-Baitar)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Aegle maemelos</i> Correa	Bael				Indurations des tendons	14
<i>Gentiana sp. et spp.</i>				Tumeurs indurées du foie et de la rate		10, 14
<i>Nerium oleander</i> L.	Laurier-rose	Feuilles	Bouillie dans l'eau, Pansement, baume	Tumeurs indurées, apostèmes solides		10, 14
<i>Piper nigrum</i> L.	Poivrier noir		Baume	Cancers		10
<i>Prunus mahaleb</i> L.	Cerisier de Sainte-Lucie				Organes solidifiés	
<i>Ricinus communis</i> L.	Ricin commun	Graines			Indurations	14

Philosophe et médecin, Avicenne (980 à 1037) s'efforce de rajeunir les théories gréco-romaines. Il écrit l'illustre *Canon de la Médecine*, encyclopédie didactique en 5 volumes. Le volume II est une liste de 798 médicaments simples avec des descriptions de la préparation des remèdes et de leurs propriétés thérapeutiques. 175 plantes sont recensées pour leurs propriétés anticancéreuses dont 115 déjà citées précédemment pour de telles indications (Cf. Tableau 9). Avicenne développe aussi dans ce volume la nécessité de l'expérimentation. Il propose sept critères pour l'expérimentation des médicaments, critères encore d'actualité un millénaire plus tard.

Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelques unes des espèces citées ainsi que d'en isoler les molécules responsables même si aucune des molécules actives isolées n'a été utilisée en médecine moderne dans le traitement des cancers. Ainsi *Berberis buxifolia* Lam., via la présence de flavonoïdes<sup>56</sup>, *Berberis laurina* Thunb., via la présence d'alcaloïdes<sup>57</sup>, *Berberis vulgaris* L.<sup>58</sup>, *Artemisia annua* L., grâce à l'artémisinine présente dans les feuilles<sup>59</sup>, *Artemisia cana* Pursh, *Eupatorium formosanum* Hayata, via la présence de sesquiterpénoïdes<sup>60</sup>, *Artemisia capillaris* Thunb.<sup>61</sup>, *Artemisia ludoviciana* Nutt.<sup>10</sup>, *Artemisia glabella* Kar. & Kir. et *Artemisia myriantha* Wall., grâce à l'arglabine<sup>61,62</sup>, *Artemisia vulgaris* Burm.f., via la présence de sesquiterpènes lactones<sup>63</sup>, *Artemisia douglasiana* Besser, *Eupatorium cuneifolium* Willd., *Eupatorium hyssopifolium* L., *Eupatorium rotundifolium* L., via la présence de sesquiterpènes lactones<sup>64</sup>, une espèce d'*Artemisia* indéterminée, *Artemisia tridentata* Nutt., *Eupatorium chinense* L., *Eupatorium semiserratum* DC., via la présence de sesquiterpènes lactones<sup>54</sup> ont montré des activités cytotoxiques voir antitumorales.

*Berberis valdiviana* Phil. a révélé des activités cytotoxiques contre des lignées cancéreuses du nasopharynx, du poumon et du rein (KB, D6 et W2, respectivement) grâce à la présence d'alcaloïdes bisbenzylisoquinoline<sup>65</sup>, tout comme un extrait méthanol des fruits de *Terminalia*

*chebula* Retz., actif sur une lignée cancéreuse osseuse (HOS-I) avec des  $CI_{50}$  pour les molécules actives allant de 53,2 à 78,5  $\mu M$ <sup>66</sup>, les kinmoonosides A-C isolés d'un extrait méthanol des fruits d'*Acacia concinna* DC., actifs sur un fibrosarcome (HT-1080)<sup>67</sup> et les avicines D et G isolées des gousses d'*Acacia victoriae* Benth., actif contre les cellules de Jurkat<sup>68</sup>. Trois valepotriates isolés des racines de *Valeriana jatamansi* Jones ont exhibé une activité cytotoxique *in vitro* et *in vivo* sur des tumeurs chez la souris<sup>69</sup>, à l'instar des flavonoïdes et des diterpènes isolés des graines d'*Alpinia galanga* Willd.<sup>41,56,70</sup>. Les glycosides triterpéniques isolés de l'extrait méthanol des racines de *Bryonia cretica* subsp. *Dioica* Tutin a inhibé le virus d'Epstein-Barr et donc l'induction de papillome<sup>71</sup>.

**Tableau 9 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Avicenne avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (12 : Nicolas de Salerne, 14 : Ibn al-Baitar, 15 : Paracelse)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs
<i>Acacia sp et spp.</i>			Thériaque, baume	Tumeurs de l'œil	Indurations du foie, de l'estomac, de la rate et d'autres organes	
<i>Aframomum melegueta</i> K.Schum.	Maniguette	Graines	Conserve, électuaire, Pansement, baume	Tumeurs cancéreuses et solides, tumeurs du rectum et des muqueuses vaginales	Indurations de l'estomac, des viscères, du foie et de la rate	
<i>Aloe perryi</i> Baker	Aloès socotrine		Comprimé	Tumeurs		
<i>Alpinia galanga</i> Willd.	Grand galanga		Électuaire	Tumeurs de l'estomac		
<i>Anacyclus sp.</i>			Baume		Induration de l'estomac, du foie et de la rate	
<i>Anemone coronaria</i> L.	Anémone couronnée	Fleurs		Tumeurs de l'estomac		
<i>Aquilaria sp. et spp.</i>			Baume		Indurations du foie et de la rate	
<i>Aristolochia pallida</i> Willd.	Aristolochie pâle		Dans une thériaque		Induration du foie, de la rate et autres organes	
<i>Armoracia rusticana</i> Gaertn.	Cranson	Feuilles	Pansement		Indurations	
<i>Artemisia judaica</i> L.					Indurations de l'utérus	
<i>Artemisia spp.</i>				Tumeurs du larynx		12
<i>Asarum sp.</i>			Électuaire	Tumeurs solides	Indurations des reins, de la vessie et de l'utérus	12
<i>Astragalus sp. et spp.</i>			Pastille, baume	Tumeurs du foie, de l'œil		
<i>Bambusa bambos</i> Voss	Bambou épineux		Pastilles	Tumeurs du foie, de l'estomac et de la rate		
<i>Berberis sp.</i>				Tumeurs du foie et de l'estomac		14
<i>Bryonia sp. ou spp.</i>			Thériaque, électuaire		Indurations du foie, de l'estomac, de la rate et d'autres organes	
<i>Bupleurum fruticosum</i> L.	Buplèvre arbustif	Graines		Tumeurs solides	Indurations internes du foie, de la rate et autres organes	
<i>Canella winterana</i> Gaertn.	Bois-Cannelle		Électuaire		Indurations du foie	
<i>Capparis sp.</i>		Ecorces de racine	Pastilles		Indurations de la rate	
<i>Cassia fistula</i> L.	Canéficier		Liniment	Tumeurs indurées		14

<i>Clinopodium nepeta</i> subsp. <i>Glandulosum</i> Govaerts	Calament inférieur		Thériaque		Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	12
<i>Cucurbita moschata</i> Duchesne	Courge musquée	Graines	Pastilles	Tumeurs du foie		
<i>Cytinus hypocistis</i> L.	Cytinelle, cytinet	Jus	Thériaque		Indurations internes du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Daphne laureola</i> L.	Laurier des bois			Cancers		12
<i>Dionysia diapiensifolia</i> Boiss.			Thériaque		Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Dryopteris filix-mas</i> Schott	Fougère male		Conserve	Tumeurs cancéreuses		
<i>Eruca vesicaria</i> Cav.	Roquette		Électuaire		Induration du foie	
<i>Eupatorium</i> sp.		Jus	Pastilles	Tumeurs du foie, de l'estomac et de la rate		
<i>Euphorbia resinifera</i> Berg.	Euphorbe résinifère	Conserve		Tumeurs cancéreuses		
<i>Ferula persica</i> Willd.	Férule perse				Indurations des articulations	14
<i>Gentiana lutea</i> L.	Gentiane jaune		Thériaque	Tumeurs cancéreuses	Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Glaucium corniculatum</i> Curtis	Pavot cornu	Lait	Baume	Tumeurs de l'œil, cancers		14
<i>Hyocyamus niger</i> L.	Jusquiamme noire			Tumeurs de l'œil		
<i>Iris pseudocorus</i> L.	Iris des marais		Thériaque		Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Lagoecia cuminoides</i> L.	Cumin commun sauvage		Thériaque, pastille	Tumeurs du foie	Indurations internes du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lavande papillon		Thériaque		Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Levisticum officinale</i> W.D.J.Koch.	Livèche				Indurations du foie	
<i>Lycium</i> sp.			Baume	Tumeurs de l'œil		
<i>Marrubium alysson</i> var. <i>plicatum</i> Nyman			Thériaque		Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Matricaria</i> sp.			Pastilles			
<i>Mentha</i> sp. et spp.					Indurations du foie	
<i>Mentha verticillata</i> L.	Menthe verticillée					
<i>Meum athamanticum</i> Jacq.	Cerfeuil des alpes		Pastille, dans un remède de Galien		Indurations internes du foie, de la rate, du rein, de la vessie, de l'utérus et	

					d'autres organes	
<i>Operculina turpethum</i> Silva Manso	Turbith		Comprimés	Tumeurs		12
<i>Peucedanum cervaria</i> Cusson	Peucedan Herbes aux cerfs	Graines	Électuaire, pastille	Tumeurs du larynx, tumeurs solides	Indurations du foie et de la rate	
<i>Peucedanum oreoselinum</i> Moench	Persil des montagnes					
<i>Phyllanthus emblica</i> L.	Amla	Fruits	Électuaire		Indurations du foie	
<i>Pimpinella anisum</i> L.	Anis vert		Thériaque, électuaire, dans un remède de Galien	Tumeurs solides	Indurations internes du foie, de la rate, du rein, de la vessie, de l'utérus et d'autres organes	12
<i>Pinus sp. et spp.</i>		Résine de thérébentine	Pommade	Cancers		14, 15
<i>Piper cubeba</i> L.f.	Cubèbe, poivre de Java	Libéré des graines et des cosses			Indurations du foie	
<i>Piper longum</i> L.	Poivrier long		Électuaire, conserve, Pansement, baume	Cancers de la face, tumeurs solides, tumeurs cancéreuses	Indurations internes de l'estomac, des viscères, du foie, de la rate et d'autres organes, verrues de la face	
<i>Pterocarpus indicus</i> Willd.	Amboine, bois de rose de Birmanie, sang-dragon			Tumeurs chaudes		14
<i>Satureja hortensis</i> L.	Sariette annuelle		Conserve	Tumeurs cancéreuses		
<i>Sinapis sp.</i>					Indurations de la rate	
<i>Terminalia chebula</i> Retz.	Myrobalan chébule		Électuaire	Tumeurs de l'estomac	Indurations du foie	
<i>Teucrium scordium</i> L.	Germandrée d'eau		Thériaque		Indurations du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Trachyspermum ammi</i> Sprague	Ajowan	Graines	Thériaque, électuaire	Tumeurs du larynx	Indurations internes du foie, de la rate et d'autres organes	
<i>Valeriana phu</i> L.			Dans un remède de Galien		Indurations du rein, de la vessie et de l'utérus	
<i>Valeriana sp.</i>			Thériaque		Induration du foie, de la rate et autres organes	

Avenzoar (1126 à 1162) est considéré comme le précurseur de la médecine expérimentale. L'un de ses disciples, Averroès (1126 à 1198), a décrit une plante pour son utilisation dans le traitement des cancers, *Dorema ammoniacum* D. Don, connue précédemment de Pline l'Ancien, Dioscoride, Galien, Alexandre de Tralles, Paul Egine, Avicenne ainsi que Nicolas de Salerne<sup>16-26</sup>.

Ibn al-Baitar (1197 à 1248), botaniste, pharmacien et médecin, voyage dans tous les pays arabo-islamiques y étudiant la flore et son utilisation thérapeutique. Nommé chef des herboristes en Égypte, il rédige son Traité des simples qui restera une grande référence thérapeutique du Moyen Âge au XIX<sup>ème</sup> siècle avec 1400 plantes médicinales dont 138 présentant des indications directes ou indirectes en cancérologie.

Des études récentes (biologiques et phytochimiques) ont permis de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines de quelques unes des espèces citées. *Anacardium occidentale* L. a présenté une activité antitumorale *via* la présence de flavonoïdes<sup>56</sup>. *Carthamus tinctorius* L. a montré une potentielle activité anticancéreuse *via* l'inhibition de la production de mélanine par les sesquiterpènes glucosides isolés des tourteaux<sup>13</sup> ainsi que l'inhibition de la promotion tumorale par un extrait méthanol des fleurs<sup>72</sup>. La purpurogalline isolée des glandes d'une espèce appartenant au genre *Quercus* a inhibé la protéine kinase spécifique de la tyrosine dans la protéine erb-b, surexprimée dans de nombreux cancers<sup>33</sup>. Un extrait des racines de *Rheum palmatum* L. a exhibé une activité cytotoxique modérée contre une lignée cancéreuse du col de l'utérus (HeLa) avec des CI<sub>50</sub> pour les molécules actives allant de 1,5 à 2,5 µg/mL et une inhibition de la croissance de cellules cancéreuses mammaires (BT-20)<sup>48</sup>. Une espèce appartenant au genre *Citrus* a entraîné une inhibition *in vivo* de la prolifération et de l'invasion des cellules malignes tumorales *via* la présence de flavonoïdes<sup>73</sup>.

**Tableau 10 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Ibn al-Baitar avec leurs indications en cancérologie ou assimilé<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé
<i>Alcea rosea</i> subsp. <i>ficifolia</i> Govaerts	Rose trémière à feuilles de figuier	Écorces de racines	Cataplasme	Tumeurs des testicules	Articulations et organes indurés
<i>Alkanna tinctoria</i> Tausch	Orcanette des teinturiers		Pessaire ou bain de siège		Indurations de l'utérus
<i>Anacardium occidentale</i> L.	Anacardier				Verrues
<i>Apium</i> sp. et spp.				Tumeurs des tendons	
<i>Arbutus unedo</i> L.	Arbousier		Bu ou appliqué localement		Excroissances de l'utérus
<i>Blackstonia</i> sp.				Tumeurs	
<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Carthame des teinturiers		Malaxé dans du vinaigre	Tumeurs inflammatoires du foie	
<i>Centaurea acaulis</i> L.	Centaurée sans tige		Pâte	Tumeurs froides	
<i>Cephalanthera</i> sp.				Tumeurs du foie	
<i>Citrus medica</i> L.	Cédratier	Graines		Tumeurs	
<i>Coix lacryma-jobi</i> L.	Herbe à chapelets	Jus	Embrocations	Tumeurs abdominales, tumeurs internes et externes	
<i>Commiphora myrrha</i> Engl.	Balsamier		Décoction dans de la graisse de laine avec du vinaigre	Tumeurs des tendons	Indurations de l'utérus
<i>Convolvulus arvensis</i> L.	Liseron des champs			Tumeurs des articulations et des viscères	
<i>Curcuma euchroma</i> Valetton				Tumeurs de l'utérus	
<i>Cynoglossum officinale</i> L.	Feuilles		Trituré pour des cataplasmes à administration interne	Tumeurs de l'anus	Indurations de la rate
<i>Cytisus laniger</i> DC.	Calicotome velu			Tumeurs froides indurées	
<i>Echium diffusum</i>	Vipérine		Pessaire ou bain de siège	Tumeurs indurées	Indurations de l'utérus
<i>Echium italicum</i> L.	Vipérine d'Itale				
<i>Epipactis</i> sp.		Plante entière		Tumeurs du foie	
<i>Geranium rotundifolium</i> L.	Géranium à feuilles rondes		Trituré avec du sel et du vitriol		Verrues
<i>Geranium tuberosum</i> L.	Géranium tubéreux				
<i>Indigofera</i> sp. et spp.				Tumeurs	

<i>Jasminum sambac</i> Ait.	Jasmin d'Arabie		En cérat avec de la cire	Tumeurs indurées	
<i>Lemna minor</i> L.	Petite lentille d'eau	Jus	Avec d'autres jus de plante	Tumeurs inflammatoires	
<i>Lithodora fruticosa</i> L.	Grémil ligneux		Pessaire ou bain de siège	Tumeurs indurées	Indurations de l'utérus
<i>Mentha spicata</i> L.	Menthe crépue			Tumeurs des testicules	
<i>Muscari sp.</i>			Avec du vinaigre	Tumeurs lacrymales	
<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	Muscadier	Fruits	Macis, noix de muscade	Tumeurs indurées du foie	Indurations
<i>Narcissus sp.</i>		Racines	Application	Tumeurs indurées	
<i>Pilosella officinarum</i> Vaill	Piloselle				Verrues
<i>Quercus coccifera</i> L.	Chêne au kermès	Feuilles		Tumeurs chaudes	
<i>Rheum palmatum</i> L.	Rhubarbe chinoise			Tumeurs du foie et de la rate	
<i>Rosa rubiginosa</i> L.	Rosier rouillé			Tumeurs indurées	
<i>Santalum album</i> L.	Santal blanc		Tumeurs inflammatoires		
<i>Spinacia oleracea</i> L.	Épinard			Tumeurs	
<i>Tamarix gallica</i> L.	Tamaris commun	Racines	Fumigation, décoction	Tumeurs froides, tumeurs, tumeurs du foie	
<i>Teucrium marum</i> L.	Germadrée des chats	Graines		Tumeurs indurées	
<i>Trichosanthes cucumerina</i> L.	Patole			Tumeurs inflammatoires du foie et de la rate	

## I.5. Moyen-Âge et renaissance en Europe

La chute de l'Empire romain d'Orient fait place au Moyen-Age européen et à la Renaissance (du V<sup>ème</sup> au XVI<sup>ème</sup> siècle). Les connaissances médicales sont entretenues dans les monastères bénédictins dont le premier fut fondé en 529. L'activité médicale implique la préparation des médicaments et la culture des plantes médicinales dans leurs jardins. Ces cultures permettent l'utilisation de plantes bien caractérisées remplaçant les cueillettes locales et les importations de pays lointains. Ces apothicaireries étant les ancêtres des pharmacies hospitalières actuelles.

L'individualisation de la profession d'apothicaire n'a lieu en occident qu'au XII<sup>ème</sup> siècle. Les *Constitutions de Melfi*, promulguées en 1231, dressent le premier cadre juridique pour la dispensation des médicaments en Sicile. En France, il faudra attendre 1258 pour voir ériger par Louis IX le métier d'apothicaire, le distinguant clairement de celui d'épicier.

Constantin l'Africain traduisit et adapta de nombreux ouvrages antiques grecs ou arabes et écrivit notamment *Chirurgie*, *Antidotaire des médicaments simples* et *Remarques sur les plantes*. Parmi les nombreuses plantes utilisées, 7 seulement sont décrites pour leurs propriétés antitumorales (Cf Tableau 11).

**Tableau 11 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Constantin l'Africain avec leurs indications en cancérologie ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (12 : Nicolas de Salerne)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Cancérologie	Auteurs
<i>Cymbopogon jwarancusa</i> subsp. <i>olivieri</i> Soenarko			Tumeurs de l'estomac, de l'abdomen et du foie	12
<i>Morus alba</i> L.	Mûrier blanc	Jus des fruits	Tumeurs du palais	
<i>Myrica gale</i> L.	Piment royal, myrte des marais	Fruits	Tumeurs	12

Nicolas, héritier de l'école de Salerne, écrira l'antidotaire le plus célèbre « *Antidotarium de Nicolaus* ». Quelques 97 plantes y sont recensées pour leurs indications en cancérologie dont 40, listées dans le Tableau 12, pour lesquelles c'est la première occurrence dans ce domaine thérapeutique.

Parmi ces 97 plantes, quelques unes ont fait l'objet d'études récentes mettant en évidence leurs activités cytotoxiques sur lignées cellulaires cancéreuses humaines. C'est le cas pour *Artemisia vulgaris* L. via la présence de sesterpènes lactones<sup>63</sup> et *Zingiber zerumbet* Roscoe, grâce à la zerumbone isolée à partir des rhizomes<sup>74</sup>. *Cassia quinquangulata* Rich. a révélé une cytotoxicité contre les cellules de leucémie lymphocytaire P388<sup>75</sup>, tandis que l'extrait éthanol de *Crocus sativus* L. a inhibé la formation des papillomes via l'inhibition du virus d'Epstein-Barr<sup>12</sup>.

**Tableau 12 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Nicolas de Salerne avec leurs indications en cancérologie ou assimilé, ainsi que les illustres auteurs ayant repris l'utilisation de ses plantes (17 : Manuscrit Baldianus, 18 : Boyle)<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé	Auteurs	
<i>Acanthus mollis</i> L.	Acanthe à feuilles molles		Onguent		Indurations de la rate		
<i>Achillea millefolium</i> L.	Achillée millefeuille		Onguent, pommade	Tumeurs	Indurations de la rate, sclérose de la rate et du foie	17	
<i>Anacyclus pyrethrum</i> Link	Pyrèthre d'Afrique		Onguent	Tumeurs de la rate, cancers de l'estomac			
<i>Arisarum vulgare</i> Targ. Toz.	Arisarum vulgaire	Racines		Tumeurs de la rate			
<i>Artemisia cina</i> Berg.	Semen contra						
<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Armoise commune					Indurations de la rate	
<i>Asplenium scolopendrium</i> L.	Scolopendre		Onguent, pommade	Tumeurs	Indurations de la rate, sclérose de la rate et du foie		
<i>Asplenium sp. et spp.</i>			Pommade		Scléroses de la rate et du foie		
<i>Asplenium trichomanes</i> L.	Fausse capillaire		Onguent		Indurations de la rate		
<i>Balsamita major</i> Desf.	Menthe-coq		Pommade, onguent	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie, indurations de la rate		
<i>Carduus acanthoides</i> L.	Chardon fausse acanthe		Pommade		Scléroses de la rate et du foie		
<i>Cassia sp. et spp.</i>			Dans le Yera Pigra de Galien		Indurations de la rate		
<i>Centaurea benedicta</i> L.	Chardon béni		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie		
<i>Cinnamomum camphora</i> J. Presl	Camphrier						
<i>Clinopodium nepeta</i> Scheele	Calament faux népéta						
<i>Commiphora gileadensis</i> C.Chr.	Arbre à baule de Galaad		Pansement, onguent		Indurations de la rate		
<i>Crocus sp.</i>			Dans le Yera Pigra de Galien				
<i>Dryobalanops aromatica</i> Gaertn. f.	Arbre à camphre		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie		

<i>Fragaria vesca</i> L.	Fraisier des bois					
<i>Lavandula spica</i> L.	Lavande aspic				Indurations de la rate	
<i>Lycium europaeum</i> L.	Lyciet d'Europe		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie	
<i>Melissa officinalis</i> L.	Mélisse officinale					
<i>Mentha aquatica</i> L.	Menthe aquatique					
<i>Mentha rotundifolia</i> L.	Menthe à feuilles rondes		Onguent		Indurations de la rate	
<i>Origanum majorana</i> L.	Origan marjolaine		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie	
<i>Oxalis acetosella</i> L.	Oxalis petite oseille		Pommade, onguent		Scléroses de la rate et du foie, indurations de la rate	
<i>Potentilla anserina</i> L.	Potentille ansérine		Pommade		Scléroses de la rate et du foie	
<i>Potentilla recta</i> L.	Potentille droite				Scléroses de la rate et du foie, indurations de la rate	
<i>Primula veris</i> L.	Primevère officinale		Pommade, onguent			
<i>Salvia officinalis</i> L.	Sauge officinale		Onguent	Tumeurs de la rate	Indurations de la rate	18
<i>Salvia pratensis</i> L.	Sauge commune		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie	
<i>Sedum telephium</i> L.	Grand orpin		Onguent		Indurations de la rate	
<i>Spergula arvensis</i> Cyrill.	Spargoute des champs		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie	
<i>Stachys officinalis</i> Trevis.	Bétoine officinale		Pommade, onguent		Scléroses de la rate et du foie, indurations de la rate	
<i>Tamarindus indica</i> L.	Tamarin		Onguent		Indurations de la rate	
<i>Teucrium lucidum</i> L.	Germandrée brillante		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie	
<i>Thapsia garganica</i> L.	Carotte mortelle		Dans le Yera pigra de Galien		Indurations de la rate	
<i>Tragopogon pratensis</i> L.	Salsifis des prés		Pommade	Tumeurs	Scléroses de la rate et du foie	
<i>Viola sp. et spp.</i>						
<i>Zingiber sp. et spp.</i>			Onguent	Tumeurs de la rate		

La découverte de l'Amérique par Christophe Colomb en 1492 va permettre l'introduction en Europe des pharmacopées traditionnelles précolombiennes (Mayas, Aztèques, Incas). La plupart des documents écrits ont été détruits mais quelques uns subsistent comme le manuscrit *Badianus* daté de 1552. Quelques plantes médicinales ou préparations seront ainsi importées aux XVI<sup>ème</sup> et XVII<sup>ème</sup> siècles, et notamment 19 plantes pour leurs vertus thérapeutiques antitumorales. Le Tableau 12 répertorie celles qui parmi les 19, sont indiquées pour la première fois dans ce domaine thérapeutique. Une seule a fait l'objet d'études récentes ayant pour but de confirmer l'activité cytotoxique sur lignées cellulaires cancéreuses humaines. Il s'agit de *Manihot esculenta* Crantz. Deux triterpènes acides, les acides esculentiques A et B, ont été isolés des parties aériennes (extrait acétate d'éthyle) et ont montré des activités cytotoxiques modérées à l'égard d'une lignée de cellules cancéreuses ovariennes<sup>76</sup>.

**Tableau 13 : Liste des nouvelles plantes identifiées dans le manuscrit Baldianus avec leurs indications en cancérologie ou assimilé<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé
<i>Adiantum trapeziforme</i> L.	Cheveux de jeune fille géant	Jus	Haché dans de l'eau chaude et bu		Condylomes
<i>Agave</i> sp.		Jus d'écorces	Lavé		
<i>Asclepias verticillata</i> L.	Asclépiade épicé	Jus			
<i>Bixa orellana</i> L.	Roucou		Potion		
<i>Bourreria huanita</i> Hemsl.					
<i>Calliandra houstoniana</i> var. <i>anomala</i> Barnaby		Écorces			
<i>Castilla elastica</i> Cerv.	Résine	Potion			
<i>Chrysobalanus icaco</i> L.	Icaque, prune coton	Écorces	Potion		
<i>Ficus petiolaris</i> Kunth	Figuier pétiolé	Feuilles, écorces			
<i>Haematoxylum brasiletto</i> H. Karst.	Bois de chauffage mexicain	Écorces			
<i>Heliotropium</i> sp.		Jus		Tumeurs du sein	
<i>Manihot</i> sp.			Lavé		
<i>Pleopeltis macrocarpa</i> Kaulf.			Haché dans de l'eau chaude et bu		
<i>Prunus serotina</i> Ehrh.	Ceriser d'automne, cerisier noir	Écorces	Potion		Condylomes
<i>Terminalia calappa</i> L.	Badamier	Rameaux			

Paracelse (1492 à 1541) est passé à la postérité pour ses nombreux ouvrages (dont *Grande chirurgie*). Il prônait l'extraction de l'âme des végétaux, de leur quintessence. Il reprend 14 plantes connues pour leurs activités anticancéreuses ainsi que 4 nouvelles plantes (Cf. Tableau 14) dont aucune n'a fait l'objet d'une confirmation de ses activités à travers des études récentes, et encore moins d'une utilisation comme médicament dans la médecine moderne.

**Tableau 14 : Liste des nouvelles plantes identifiées par Paracelse avec leurs indications en cancérologie ou assimilé<sup>16-26</sup>**

Nom botanique	Nom commun	Parties utilisées	Préparation	Cancérologie	Assimilé
<i>Blackstonia perfoliata</i> Huds.	Blackstonie perfoliée	Jus	Poudre	Ulcères malins, cancers externes	
<i>Clematis flammula</i> L.	Clématite flammette	Jus		Cancers	Chairs protubérantes
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Matricaire camomille	Plante entière		Cancers, ulcères malins, carcinomes	
<i>Peucedanum ostruthium</i> W.D.J.Koch.	Impératoire, benjoin			Tumeurs chroniques de la rate	

Ambroise Paré (1510 à 1590), père de la chirurgie, rédige de nombreux traités dans le domaine de la chirurgie. Il prône aussi l'utilisation de deux plantes en cancérologie, *Conium maculatum* L. et *Althaea officinalis* L., comme l'ont fait précédemment Pline l'Ancien, Dioscoride, Galien, Alexandre de Tralles, Paul Egine, Avicenne et Nicolas de Salerne<sup>16-26</sup>. Aucune n'a fait l'objet d'une confirmation de ses activités à travers des études récentes, et encore moins d'une utilisation comme médicament dans la médecine moderne.

### **I.1. Usages traditionnels en cancérologie des plantes présentes en Nouvelle-Calédonie**

Parmi les 3371 espèces de plantes que l'on retrouve poussant sur le territoire calédonien<sup>77</sup>, quelques unes, soit 13 espèces, ont été décrites dans la littérature pour avoir été utilisées à travers le monde dans la médecine traditionnelle pour des indications cancérologiques. Le Tableau 15 reprend l'ensemble de ces plantes.

**Tableau 15 : Liste des plantes présentes en Nouvelle-Calédonie ayant été utilisées en médecine traditionnelle à travers le monde en cancérologie ou pour des maux qui pourraient y être associés**

Nom botanique	Nom commun	Statut	Parties utilisées	Indications	Auteurs
<i>Abrus precatorius</i> L.	Pois rouge	Autochtone	Feuilles	Cancers	Guillaumin <sup>16-26</sup> , Rageau <sup>78</sup>
<i>Calophyllum inophyllum</i> L.	Tamanu	Autochtone	Graines	Cancers	Rageau <sup>78</sup>
<i>Cerbera manghas</i> L.	Faux manguier	Autochtone	Racines	Cancers	Mc Cuddin <sup>79</sup>
<i>Crinum asiaticum</i> L.	Bulbe poison	Autochtone		Cancers, panaris	Beckstrom-Sternberg <sup>80</sup>
<i>Dioscorea bulbifera</i> L.	Hoffe	Autochtone		Tumeurs	Murray <sup>81</sup>
<i>Epipremnum pinnatum</i> Engl.	Queue de dragon	Autochtone	Feuilles	Cancers	Wong & Tan <sup>79</sup>
<i>Gyrocarpus americanus</i> Jacq.		Autochtone	Écorces	Cancers du sein	Singh <sup>79</sup>
<i>Kyllinga brevifolia</i> Rottb.	Kyllinga vert	Autochtone		Tumeurs	Jain <sup>79</sup>
<i>Maclura cochinchinensis</i> Corner		Autochtone	Bois de tiges	Antinéoplasique	Karnjanapee et Natori <sup>79</sup>
<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach & Thonn.		Autochtone		Cancers	Patel <sup>82</sup>
<i>Plumbago zeylanica</i> L.	Moût de Ceylan	Autochtone		Cancers	Nguyen <sup>83</sup>
<i>Wikstroemia indica</i> C.A.Mey	Buisson à cravate	Autochtone		Cancers	Sun <sup>84</sup>
<i>Ximenia americana</i> L.	Citron de mer	Autochtone	Écorces de racines	Cancers utérins	Sawadogo <sup>85</sup>

Ce survol de l'histoire de la cancérologie a permis de retracer l'évolution de l'utilisation des plantes en cancérologie à travers les écrits des grands médecins de l'époque *via* un état des lieux des pratiques ancestrales dans le traitement des cancers et des maladies associées.

Le médicament moderne est né au XIX<sup>ème</sup> siècle, à partir de la purification des principes actifs de quelques plantes médicinales et de l'étude expérimentale en laboratoire de leurs effets sur les grandes fonctions de l'organisme. Les premières synthèses de médicaments participent aussi à l'évolution du médicament d'origine naturelle et notamment par l'hémi-synthèse visant à modifier chimique un pharmacophore naturel pour en augmenter les activités et/ou en diminuer les effets secondaires.

## I.2. Les anticancéreux modernes

La chimiothérapie moderne commence dans les années 1940 et jusque dans les années 1980, on observe un monopole de la nature dans la recherche de nouvelles substances

anticancéreuses. En effet, la majorité des programmes de recherche est articulée autour du criblage des plantes. La première étude rationnelle et organisée des plantes comme sources potentielles de molécules antitumorales est lancée dans les années 50 avec les travaux de J. Hartwell, qui ont permis de lister près de 3000 espèces, mais aussi d'isoler et de caractériser les molécules responsables de l'activité antitumorale des extraits totaux<sup>16-26</sup>. L'avancée majeure dans la découverte d'anticancéreux d'origine naturelle provient des recherches effectuées par le *Nation Cancer Chemotherapy Service Center* (NCCSC) au sein du *National Cancer Institute* (NCI) aux USA, qui à partir de 1955 et pendant une vingtaine d'année a développé un programme de recherche visant à récolter environ 35000 plantes et à tester les potentielles activités anticancéreuses de leurs extraits *via* la mise au point d'essais sur les lignées de cellules cancéreuses et sur des animaux de laboratoire.

**Tableau 16 : Liste des plantes dont ont été issus les différents anticancéreux utilisés depuis les années 1040 (N = molécule naturelle, HS : molécule héli-synthétique)<sup>2</sup>**

Source	Nom générique	Statut	Molécule de base	AMM
<i>Artemisia glabella</i> Kar. & Kir.	Arglabine	N	-	1999
<i>Camptotheca acuminata</i> Decne.	Belotecan hydrochloride	HS	Camptothécine	2004
<i>Camptotheca acuminata</i> Decne.	Irinotécan hydrochloride	HS	Camptothécine	1994
<i>Camptotheca acuminata</i> Decne.	Topotécan hydrochloride	HS	Camptothécine	1996
<i>Cantharanthus roseus</i> G.Don	Vinblastine	N	-	1965
<i>Cantharanthus roseus</i> G.Don	Vincristine	N	-	1963
<i>Cantharanthus roseus</i> G.Don	Vindésine	HS	Vinblastine	1979
<i>Cantharanthus roseus</i> G.Don	Vinflunine	HS	Vinblastine	2010
<i>Cantharanthus roseus</i> G.Don	Vinorelbine	HS	Vinblastine	1989
<i>Larrea divaricata</i> Cav.	Masoprocol	N	-	1992
<i>Ochrosia elliptica</i> Labill.	Acétate d'elliptinium	HS	Ellipticine	1983
<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Etoposide	HS	Podophyllotoxine	1980
<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Etoposide phosphate	HS	Podophyllotoxine	1996
<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Téniposide	HS	Podophyllotoxine	1967
<i>Solanum linaeanum</i> L.	Solamargine, solasodine et dérivés glycosidés	N	-	1989
<i>Tamarix mannifera</i> Bunge	Mitobronitol	HS	Mannitol	1979
<i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	Paclitaxel	N	-	1993
<i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	Cabazitaxel	HS	10-Déacetylbaecatine III	2010
<i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	Docetaxel	HS	Paclitaxel	1995
-	Talaporfine sodium	HS	Chlorophylle	2004

Depuis 1940, seules neuf plantes sont à l'origine de l'ensemble des molécules naturelles (6) ou semi-naturelles (14) ayant reçu des autorisations de mise sur le marché en tant qu'anticancéreux.

La première trace d'utilisation de *Podophyllum peltatum* L. est assez récente puisque publiée en 1830 par Elisha Smith. Ce dernier prônait l'utilisation des racines de *Podophyllum* sous forme de Pansement (mélangé avec de l'essence de térébenthine et de la suif de mouton) dans le traitement des mycoses cutanées<sup>18</sup>. La podophyllotoxine, constituant actif de la plante, fut isolée en 1880 à partir de la résine des racines et sa structure déterminée en 1932<sup>86</sup>. Cependant celle-ci s'avère être trop toxique pour être utilisée directement en chimiothérapie. Des études sur les relations structures/activités ont conduit plus tard à l'obtention d'analogues via héli-synthèse. Trois nouvelles molécules ont ainsi été obtenues : l'étoposide, l'étoposide phosphate et le téniposide. Elles sont utilisées en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase II dans de nombreux cancers.

Les vinca-alcaloïdes sont une famille chimique complexe, issue de la pervenche de Madagascar ou *Catharanthus roseus*. La vincristine et la vinblastine extraites directement de la plante sont utilisées, respectivement depuis 1963 et 1965, dans le traitement des leucémies et des lymphomes. Cependant leur présence en faible concentration dans la plante pose un problème de disponibilité. Des études ont permis de mettre en évidence la présence dans la plante de deux autres composés, la catharanthine et la vindoline en quantité plus importante à partir desquelles l'héli-synthèse des deux composés antitumoraux est réalisée. A partir de ces deux précurseurs, trois nouveaux médicaments ont vu le jour, la vindésine (en 1979), la vinorelbine (en 1989) et la vinflunine (en 2010). Ces cinq composés appartiennent à la famille des poisons du fuseau mitotique, ils agissent par inhibition de la polymérisation des microtubules.

La famille des taxoïdes agit également sur le fuseau mitotique. Cependant au lieu d'empêcher sa polymérisation, elle le stabilise par inhibition de sa dépolymérisation. Le chef de file de cette famille est le paclitaxel, isolé à la fin des années 60 des écorces de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia* Nutt. Cependant sa faible concentration ne permet pas de l'utiliser en tant que médicament. Des études ont conduit à l'extraction d'un précurseur inactif, la 10-désacétylbaccatine III, présent en quantité plus importante dans les feuilles du *Taxus baccata* L., beaucoup plus répandu, à partir duquel l'hémi-synthèse du paclitaxel est réalisable. L'utilisation de ce dernier en cancérologie se fait depuis 1993. De plus, l'un des intermédiaires de synthèse s'est révélé deux fois plus actif. Il s'agit du docétaxel, mis sur le marché en tant que médicament en 1995. Depuis 2010, un nouvel analogue a fait son apparition en cancérologie, le cabazitaxel.

L'arglabine fut isolée en 1982 d'une plante endémique du Kazakhstan, *Artemisia glabella* Kar. & Kir.<sup>62</sup> Cette molécule est utilisée depuis 1999 comme anticancéreux (contre les cancers du foie, de l'ovaire, du col de l'utérus, du poumon et du sein) au Kazakhstan en monothérapie ou en association avec une autre molécule ou avec de la radiothérapie<sup>87</sup>.

La camptothécine fut isolée *Camptotheca acuminata* Decne. en 1958 mais c'est seulement en 1966 que sa structure fut déterminée ainsi que la mise en évidence de ces fortes activités antitumorales. A l'instar de la podophyllotoxine, elle possède une activité trop importante pour être utilisée en chimiothérapie. Elle a cependant servi de modèle pour la chimie combinatoire, ce qui a permis la synthèse, notamment, de trois analogues appartenant aujourd'hui à l'arsenal thérapeutique en cancérologie en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase I, le topotécan (1996) et l'irinotécan (1994) puis plus tard le belotécan (2010).

*Solanum melongena* L. est connue depuis Galien (131-201) qui, le premier a prôné l'utilisation de sa sève dans le traitement des ulcères cancéreux. L'utilisation de cette plante dans le traitement des tumeurs sera ensuite reprise par les civilisations chinoises dont on

garde une trace dans le plus ancien ouvrage (973) traitant des drogues végétales, à savoir le *Shennong bencao jing*, le Classique de la matière médicale du Laboureur Céleste. À partir du 18<sup>ème</sup> siècle d'autres références à son utilisation dans la médecine traditionnelle à travers le monde (Antilles, Venezuela, Belgique, Japon, Inde) seront publiées<sup>16</sup>. En 1987, une étude met en évidence les activités cytotoxiques d'un mélange de solamargine, de solasodine et de dérivés mono- et di-glycosydés provenant de *Solanum linnaeanum* L. Ce mélange sera par la suite mis en évidence dans le *Solanum melongena* L. et entraînera la mise au point du Curaderm<sup>BEC5</sup>® utilisé dans le traitement de certains cancers de la peau<sup>88</sup>.

### **I.3. Conclusion**

Parmi les quelques 3500 espèces de plantes recensées<sup>16-26,79</sup> pour leurs utilisations en médecine traditionnelle à travers les âges, quelques unes d'entre elles seulement ont fait l'objet de recherches expérimentales et une seule a fait l'objet d'une utilisation en médecine moderne.

A partir des années 80, la chimie de synthèse prend la place de la chimie des substances naturelles et malgré les espoirs placés sur ce nouveau type d'approche, elle n'aboutira en 30 ans de recherche qu'à la mise sur le marché d'un seul anticancéreux totalement synthétique. C'est pourquoi depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique se tourne de nouveau vers la chimie des substances naturelles pour trouver de nouvelles molécules leaders à partir desquelles la chimie de synthèse pourra intervenir dans le but d'améliorer les activités anti-tumorales ou diminuer les effets secondaires.

La Nouvelle-Calédonie avec sa flore originale est un terrain d'étude de prédilection pour la recherche de nouveaux lead au sein de la biodiversité végétale.

## II. LES ANTICANCÉREUX EN NOUVELLE-CALÉDONIE

---

Les caractéristiques de la Nouvelle-Calédonie déterminées par sa géologie, son isolement géographique, ainsi que sa position dans la zone intertropicale ont induit le développement d'une flore originale d'une grande diversité et un fort taux d'endémisme (76,5% des plantes vasculaires) : plus de 3 600 espèces ont en effet été identifiées dans une zone de moins de 20 000 km<sup>2</sup>.

L'ensemble de ces originalités et les risques associés à la perte de la biodiversité classent la Nouvelle-Calédonie parmi les 25 points chauds de la biodiversité mondiale<sup>89</sup>. L'exploitation du bois, du nickel, l'agriculture ou encore les feux de forêt, pour ne citer que quelques exemples, sont autant de menaces déjà à l'origine d'une forte diminution de la surface d'occupation de la végétation primaire au profit d'une végétation dite secondaire présentant une plus faible diversité. L'originalité des plantes calédoniennes laisse présager une singularité dans les structures chimiques des métabolites secondaires synthétisés. Les plans de conservation de la richesse floristique de la Nouvelle-Calédonie sont ainsi primordiaux puisqu'ils permettent de protéger une flore dont la composition chimique est paradoxalement encore inexploree. En effet, seules 8,7% (soit 218 espèces) des plantes endémiques de la Nouvelle-Calédonie ont fait l'objet d'une étude pharmacologique et/ou phytochimique<sup>90</sup>. Si l'on réduit au seul domaine de la cancérologie, on tombe à 1,1% des espèces endémiques ayant fait l'objet d'une étude scientifique sur leurs potentielles activités antitumorales.

### II.1. Les fougères

Avec 251 espèces réparties en 91 genres et 27 familles, elles représentent 7,6% de la flore néo-calédonienne. Leur taux d'endémisme s'élève à 37,5% (soit 94 espèces). On retrouve les fougères dans tous les biotopes de Nouvelle-Calédonie. Cependant, la majorité des espèces se trouve dans les forêts denses humides (80,5%). Parmi elles, on peut citer les

fougères arborescences, peu représentées en nombres d'espèces mais très présentes dans les paysages grâce à leur abondance localisée. Les plus grands individus s'observent chez deux espèces : *Sphaeropteris intermedia* et *Alsophila stelligera*, pouvant atteindre les 30 m de hauteur.

Parmi les fougères que l'on retrouve en Nouvelle-Calédonie, douze ont été testées pour leurs activités cytotoxiques sur lignées cellulaires cancéreuses humaines et ont parfois fait l'objet d'étude de phytochimie permettant de déterminer la ou les molécules actives. Parmi elles, les extraits méthanol des parties aériennes de cinq fougères se sont montrées inactives sur les quatre lignées cellulaires testées, à savoir leucémie (K562), lymphome (DLA), cancer du nasopharynx (KB) et tumeur d'Ehrlich (EA). Il s'agissait de *Blechnum orientale* L., *Nephrolepis hirsutula* C.Presl, *Angiopteris evecta* Hoffm., *Cheilanthes teuifolia* Sw. et *Christella parasitica* H.Lév.<sup>91</sup>. Huit fougères ont montré des activités cytotoxiques contre différentes lignées cellulaires. L'extrait méthanol des feuilles de *Blechnum orientale* L. a exhibé une activité cytotoxique contre des cellules provenant d'un cancer du colon (HT-29)<sup>92</sup>, l'extrait ethanol des parties aériennes d'*Histiopteris incisa* J.Sm. et l'extrait acétate d'athyl des parties aériennes de *Pteris ensiformis* Burm.f. contre un type de leucémie (P388 et HL-60, respectivement)<sup>93,94</sup>, l'extrait dichlorométhane des feuilles de *Cyclosorus interruptus* H.Itô. contre une lignée de cellules cancéreuses du nasopharynx (KB) certainement grâce à la présence de coumarines<sup>95</sup> et les pterosines I et Z isolés à partir de l'extrait méthanol d'*Hypolepsis punctata* Mett. (plante entière) contre trois cancers provenant du foie (HepG2), de l'estomac (NUGC-3) et du nasopharynx (HONE-1)<sup>96</sup>. Les extraits méthanol des parties aériennes d'*Acrostichum aureum* L. et *Adiantum caudatum* L. ont montré des activités sur une leucémie (AGS), un cancer du sein (MCF-7) et un cancer du colon (HT-29)<sup>97-99</sup>. La protoapigénone isolée des racines et des parties aériennes de *Macrothelypteris torresiana* Ching a montré de bonne activité *in vitro* sur un large spectre de cellules cancéreuses : Foie

(HepG2), langue (Tca-8113), sein (MCF-7, MDA-MB-231, SKBR3), rate (M5), leucémie (K562), moelle osseuse (SH-SY5Y) ainsi que des activités antitumorales *in vivo* chez la souris<sup>100-104</sup>. De plus, cette molécule active a fait l'objet d'hémi-synthèse dans un but d'étude de relation entre la structure et l'activité ainsi que pour tenter d'améliorer les activités de la molécule naturelle et/ou d'en réduire les effets secondaires<sup>105</sup>.

## II.2. Les lycophytes

Avec 21 espèces réparties en 4 genres et 2 familles, elles représentent 0,6% de la flore néo-calédonienne. Leur taux d'endémisme s'élève à 38,1% (soit 8 espèces). Les lycophytes poussent en grande majorité dans les forêts denses humides (76,2%) et sont absentes des zones humides, savanes et formations halophiles.

Quatre espèces de lycophytes autochtones présents dans la flore calédonienne ont été étudiées pour leur potentiel antitumoral sur lignées cellulaires cancéreuses humaines. Ces études ont parfois été complétées par une investigation des mécanismes d'action et une recherche des molécules actives. Les extraits alcooliques d'*Huperzia phlegmaria* Rothm. et *Huperzia serrata* Rothm. (plantes entières) ont révélé une activité cytotoxique *in vitro* contre des cellules leucémiques (MOLT-3 et HL-60) *via* la présence de serratenediol, lycophlegmariol B et D et de 21 $\beta$ -hydroxy-serrat-14-en-3 $\alpha$ -ol<sup>106,107</sup>, la lycopodine de l'extrait éthanol de *Lycopodium clavatum* L. a exhibé un potentiel antitumoral contre un cancer du col de l'utérus (Cellules HeLa)<sup>108</sup> et enfin *Lycopodiella cernua* Pic.Serm. a montré une capacité d'inhibition de deux protéines impliquées dans la régulation des cancers (NF- $\kappa$ B et STAT3)certainement grâce à la présence de triterpènes<sup>109</sup>.

## II.3. Les gymnospermes

Avec 46 espèces réparties en 15 genres et 5 familles, elles ne représentent que 1,4% de la flore néo-calédonienne mais c'est cependant le groupe le plus original en Nouvelle-

Calédonie avec un taux d'endémisme de 97,8% (soit 45 espèces). On les trouve principalement dans deux formations végétales : la forêt humide (76,1%) et le maquis (43,5%) et elles sont absentes des forêts sèches, des formations halophiles et des savanes. Essentiellement constituées de conifères, les 13 espèces d'*Araucaria* présentes sur les 19 espèces connues au monde témoignent de la grande diversité et originalité de la flore néo-calédonienne ainsi que la présence de la seule gymnosperme parasite connue à ce jour : *Parasitaxus usta*. Cependant, plus de la moitié des espèces (52,2%, soit 24 espèces) sont menacées d'extinction et inscrites à ce titre sur la liste rouge de l'UICN, notamment la famille des Araucariaceae.

Une seule gymnosperme présente dans la flore calédonienne a fait l'objet d'étude de cytotoxicité sur lignées cellulaires cancéreuses humaines. L'extrait acétate d'éthyle des écorces de *Libocedrus chevalieri* J.Buchholz, espèce endémique de la Nouvelle-Calédonie, a été testée sur deux lignées cancéreuses, une lignée de cellules de nasopharynx et une lignée de cellules leucémiques (KB et L1210, respectivement). Deux des molécules isolées à partir de cet extrait, la 5-methoxy-podophyllotoxine et la 5-methoxy-4-epipodophyllotoxine, ont exhibé de fortes toxicités à l'encontre des cellules du nasopharynx avec des  $CI_{50}$  allant de 11 à 45 nM<sup>110</sup>.

#### **II.4. Les angiospermes monocotylédones**

Avec 560 espèces réparties en 199 genres et 30 familles, elles représentent environ 16,6% de la flore néo-calédonienne. Elles sont présentes dans toutes les formations végétales mais 49,1% d'entre elles se trouvent en forêt sèche et 58,4% en forêt humide. On observe au sein de ce groupe une surreprésentation de certaines familles (Arecaceae, Cyperaceae, Pandanaceae) à l'origine de la richesse et de l'originalité de la flore néo-calédonienne. Un exemple remarquable de cette originalité spécifique à la Nouvelle-Calédonie est le *Cyphophoenix fulcita* ou palmier calédonien qui présente une étrange adaptation avec de

grandes racines échasses observées plutôt chez les plantes de mangroves poussant dans des sols très instables. Cependant cette surreprésentation masque aussi la pauvreté voir l'absence de certains taxons pourtant bien représentés dans le reste du monde tropical (Commelinaceae, Dioscoreaceae, Araceae, Restoniaceae, Marantaceae). Ce groupe moins « original » que le précédent (taux d'endémisme de 47,1% soit 264 espèces) est par conséquent moins menacé. Cependant cette menace se concentre notamment sur une famille, les Arecaceae regroupant des genres endémiques de la Nouvelle-Calédonie.

Parmi les angiospermes monocotylédones que l'on retrouve en Nouvelle-Calédonie, neuf ont montré des activités cytotoxiques sur les lignées cellulaires cancéreuses humaines testées et ont parfois fait l'objet d'étude de phytochimie permettant de déterminer la ou les molécules actives. Parmi elles, deux espèces autochtones, les extraits des rhizomes de *Dioscorea bulbifera* L. et de *Curculigo orchioides* Gaertn., ont révélé des activités cytotoxiques *in vitro* sur une soixantaine de lignées cellulaires cancéreuses provenant de leucémies, de mélanomes ainsi que de cancers du poumon, du côlon, du rein, des ovaires, du système nerveux central, de la prostate, de l'œsophage et du foie<sup>81,111-115</sup>. Les extraits alcooliques et ether de pétrole des rhizomes de *Dioscorea bulbifera* L. ont de plus montré une activité antitumorale *in vivo* chez la souris (S180, H22, HepA)<sup>116,117</sup>. Cinq autres espèces autochtones ont été testées sur certaines lignées cellulaires et se sont montrées actives. *Crinum asiaticum* L. a exhibé une activité cytotoxique à l'encontre d'une lignée lymphoïde (P388 D1) et d'une lignée de tumeur ascitique certainement grâce à la présence d'alcaloïdes<sup>80</sup>, l'extrait hexane des parties aériennes d'*Epipremnum pinnatum* Engl. contre une lignée de cellules cancéreuses mammaires (T-47D)<sup>118</sup>, l'extrait aqueux des fibres de *Cocos nucifera* L. contre deux leucémies (K562 et Lucena 1)<sup>119</sup>, *Thalassodendron ciliatum* Hartog contre quatre lignées cellulaires provenant de cancers du colon (HCT-116), du foie (HEPG), du sein (MCF-7) et du col de l'utérus (HeLa)certainement grâce à la présence de flavonoïdes<sup>120</sup> et enfin les extraits

eau/acétone des tubercules et des parties aériennes de *Cyperus rotundus* L. contre un lymphome (L5178y) et deux leucémies (L1210, K562)<sup>121-124</sup>. Deux autres espèces, *Chrysopogon aciculatus* Trin.<sup>125,126</sup> et *Cynodon dactylon* Pers.<sup>127-129</sup>, dont l'indigénat est douteux, étaient cytotoxiques à la fois *in vitro* sur des cancers du nasopharynx, du colon, du sein, de l'estomac et du poumon mais aussi *in vivo* sur souris (HCT116, COLO 320DM et lymphome de Dalton).

## II.5. Les angiospermes dicotylédones

Avec 2491 espèces réparties en 490 genres et 126 familles, elles représentent 73,9% de la flore néo-calédonienne. Leur taux d'endémisme s'élève à 84,6% (soit 2017 espèces). On les retrouve dans toutes les formations végétales mais 61,3% sont présentes en forêt humide et 38,9% sur le maquis. La grande originalité de la flore de ce groupe provient de l'importance des familles appartenant au vieux fond floristique gondwanien, cependant à l'instar des monocotylédones, la richesse et l'originalité de certains taxons cachent une pauvreté parmi d'autres taxons pourtant bien représentés dans le reste du monde tropical (Balsaminaceae, Begoniaceae, Dichapetalaceae, Dipterocarpaceae, Lobeliaceae, Myristicaceae, Ochnaceae, Theaceae, Annonaceae, Asteraceae, Bignoniaceae, Melastomataceae). Pour illustrer l'originalité de la flore néo-calédonienne, voici quelques exemples d'angiospermes dicotylédones remarquables. L'*Amborella trichopoda* est la seule espèce connue au monde appartenant à la famille des Amborellaceae, dont la divergence avec le reste des plantes à fleurs remonterait à 140-180 millions d'années. C'est la sœur de toutes les autres plantes à fleurs actuelles. Le *Pycnanandra acuminata* appelé localement « sève bleu » ou « plante à nickel » est le cas le plus spectaculaire parmi les espèces capables d'accumuler le nickel issu du sol ultramafique sur lequel elles poussent. Son latex peut contenir jusqu'à 20% de son poids sec en nickel. C'est d'ailleurs ce qui lui confère sa couleur verte caractéristique. Il existe quelques rares espèces de plantes carnivores dont *Nepenthes vieillardii* et *Drosera*

*caledonica*. Parmi les 203 menacées d'extinction de ce groupe, 9 se trouvent dans la famille des Ebenaceae et 23 dans la famille des Salicaceae.

Parmi les angiospermes dicotylédones que l'on retrouve en Nouvelle-Calédonie, 81 ont été testées pour leurs activités cytotoxiques sur les lignées cellulaires cancéreuses humaines et ont parfois fait l'objet d'étude de phytochimie permettant de déterminer la ou les molécules actives. Parmi elles, 18 sont endémiques à la Nouvelle-Calédonie. L'extrait cyclohexane des écorces de *Garcinia virgata* Vieill. a fait l'objet d'un travail de phytochimie aboutissant à l'isolement des guttiférones E, I et J et de la xanthochymol, actives sur des cellules cancéreuses du nasopharynx (KB) avec des  $CI_{50}$  allant de 7,1 à 8,5  $\mu M$ <sup>130</sup>, à l'instar des extraits heptane des feuilles et des écorces de *Cryptocarya oubatchensis* Schltr. dont les  $CI_{50}$  des alcaloïdes isolés allaient de 1 à 6,4 nM<sup>131</sup>, d'un extrait des écorces de *Dysoxylum macranthum* C.DC. dont les  $CI_{50}$  des dymacrines B, C, H et J allaient de 2,1 à 17,1  $\mu M$ <sup>132</sup>, de la deoxypodophyllotoxine isolée des extraits des feuilles et des écorces de *Myodocrapus gracilis* Lowry<sup>133</sup>, des pancherines A et B isolées de l'extrait éthanol des écorces de *Pittosporum pancheri* Brongn. & Gris dont les  $CI_{50}$  allaient de 0,35 à 5,1  $\mu M$ <sup>134</sup> et de la morierinine isolée des feuilles de *Morierina montana* Vieill.<sup>135</sup>. *Kermadecia elliptica* Brongn. & Gris et deux molécules, les kermaderines A et B isolées de l'extrait acétate d'éthyle des écorces de cette plante, ont montré des activités cytotoxiques à la fois contre des cellules cancéreuses du nasopharynx (KB) et contre des cellules leucémiques (L1210) avec des  $CI_{50}$  allant de 3,6 à 18,5  $\mu M$ <sup>136</sup>. Trois espèces de *Sarcomelicope* et/ou les molécules isolées de ces espèces ont été testées pour leurs activités cytotoxiques. La première espèce est le *S. argyrophylla* Guillaumin à partir duquel l'acronycine, un chef de file, à l'origine de nombreux dérivés, a été isolée à partir des écorces. Ce dernier a montré de bonne activité cytotoxique à l'encontre d'une leucémie (L1210) et d'un cancer du côlon (C38)<sup>137</sup>. La deuxième espèce est le *S.*

*follicularis* T.G.Hartley. dont les molécules isolées de l'extrait cyclohexane des feuilles, les sarcodiferrines A et B, se sont montrées peu ou pas actives sur les lignées cellulaires cancéreuses testées : MCF7, MDA-MB-231 (sein), CaCo-2, HCT116 (côlon), HuH7 (foie), NCI (poumon), PC3 (prostate)<sup>138</sup>. Et enfin la troisième espèce est le *S. megistophylla* T.G.Hartley pour laquelle deux de ses molécules isolées des écorces, les furomegistines I et II, se sont trouvées être inactives contre les cellules cancéreuses A549 (poumon) et HT-29 (colon)<sup>139</sup> ainsi que la megistosarconine isolée des parties aériennes et la cyclomegistine isolée des écorces, inactives contre la lignée L1210<sup>140,141</sup>. Trois espèces de *Cupaniopsis* (*C. azantha* Radlk., *C. phalacrocarpa* Adema et *C. trigonocarpa* Radlk.) et/ou les molécules isolées des extraits acétate d'éthyle des écorces de ces espèces, à savoir les sapranthines B, C et E, se sont montrées inhibitrices de l'activité du récepteur PPAR- $\gamma$ , un récepteur nucléaire impliqué dans les cancers<sup>142</sup>.

Quatre espèces de *Zygodium* (*Z. acsmithii* Vink, *Z. baillonii* Tiegh., *Z. pancheri* Vink et *Z. stipitatum* Baill.) et/ou les molécules isolées (drimanes et phenyl-3-tetralones) des feuilles et des écorces de ces espèces ont exhibé des activités inhibitrices du récepteur PPAR- $\gamma$  ainsi que des activités cytotoxiques contre les cellules cancéreuses du nasopharynx KB, colon HCT116 et des cellules leucémiques HL60<sup>143-145</sup>.

La secaubryolide isolée de l'exsudat des parties aériennes de l'extrait dichlorométhane de *Gardenia aubryi* Vieill. se sont montrées inactives *in vitro* contre quatre lignées cellulaires provenant de cancers du sein (MCF7, MDA-MB-231), de la prostate (PC3) et du col de l'utérus (HeLa)<sup>146</sup>.

Les 63 autres espèces mentionnées ci-dessus sont autochtones à la Nouvelle-Calédonie. Les cibles testées pour chacune des espèces ou des composés isolés sont récapitulés dans le Tableau 17.

## II.6. Conclusion

Un peu moins de 99% des espèces endémiques du Territoire restent encore à être étudiées pour leurs potentielles activités antitumorales. Ce vaste réservoir pourrait renfermer des molécules aux structures originales qui pourraient devenir les chefs de file de nos futurs médicaments anticancéreux.

C'est dans cette optique que j'ai réalisé une thèse de recherche intitulé « Recherche de composés cytotoxiques dans la biodiversité végétale de la Nouvelle-Calédonie »<sup>147</sup>. Cette étude, divisée en deux grands axes, sur les substances anticancéreuses dans les plantes endémiques de la Nouvelle-Calédonie s'est attachée à valoriser la nature comme source de nouvelles substances dites « leaders », composés bioactifs à la base du développement du médicament.

La première partie de cette étude s'est attachée à la pharmacomodulation d'une molécule naturelle issue d'une plante localement connue dont les activités anticancéreuses sont reconnues. En effet, la flavokavaine B pourrait être le composé le plus cytotoxique du kava et ainsi pourrait être responsable de la protection contre de nombreux cancers chez les buveurs de kava. Sur la base de cette étude, 23 dérivés de flavokavaïnes ont été synthétisés pour permettre d'améliorer la compréhension des exigences structurelles nécessaires pour une cytotoxicité et une sélectivité optimale *via* une étude de RSA<sup>148</sup>.

La seconde partie de cette étude s'est attachée à l'exploration phytochimique de plantes endémiques de la Nouvelle-Calédonie en vue de découvrir de nouvelles sources de molécules cytotoxiques connues ou de nouveaux « leaders ». La biodiversité végétale endémique de la Nouvelle-Calédonie et en particulier les genres *Soulamea* et *Diospyros* ont montré des potentialités anticancéreuses intéressantes. Dans une volonté de développement

industriel, un travail de phytochimie réalisé afin de mettre en évidence les composés actifs sur 3 espèces végétales : *Diospyros macrocarpa*<sup>149</sup>, *Diospyros olen* (article soumis) et *Soulamea pancheri* (article soumis).

Ce travail de valorisation est indispensable dans un objectif de protection d'une biodiversité menacée comme l'est celle de la Nouvelle-Calédonie. De nombreuses autres espèces voire genres, endémiques à la Nouvelle-Calédonie, appartiennent à la liste rouge de l'IUCN. Un travail de valorisation d'un point de vue médical pourrait entraîner la mise en place de programmes de sauvegarde.

**Tableau 17 : Récapitulative des plantes trouvées en Nouvelle-Calédonie qui ont été testées (extraits, fractions et/ou molécules isolées) sur certains cancers ainsi que les CI<sub>50</sub> quand elles étaient disponibles (lorsque la CI<sub>50</sub> était supérieure à 50 mg/mL, la mention inactif a été précisée)**

Nom botanique	Cibles	Activités (CI <sub>50</sub> )	Source
<i>Abelmoschus moschatus</i> Medik.	Cancer du colon (COLO-205), rétinoblastome (Y79)	Actif	150
<i>Abrus precatorius</i> L.	Lymphome (Dalton) <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	1,2 - 24,5 µg/mL	151-154
	Cancer du col de l'utérus (HeLa), du sein (MCF7), de la peau (HaCaT), mélanome (B16F0, B16F1), fibrosarcome (L929), lymphome (Yac-1)	1,5 - 7 µg/mL	155
	Col de l'utérus (HeLa), du sein (MCF7), du colon (HT-29)	35,5 - 74,6 ng/mL	156
	Leucémie (Jurkat)	Actif	157
<i>Acalypha grandis</i> Benth.	Cancer du rein (786-0), du poumon (A549), du colon (HT-29), du sein (MCF7), de l'ovaire (OVCAR-3:NIH), de la prostate (PC3), mélanome (SK-MEL-28), glioblastome (SNB-19)	10,0 - 13,7 µg/mL	158
<i>Acanthus ilicifolius</i> L.	Progression tumorale et formation des papillomes chez la souris Cancer du poumon (L-929) <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	Actif	159
<i>Achyranthes aspera</i> L.	Cancer du pancreas (MiaPaCa-2, Panc 10.05), du col (HT29), du sein (SKBR), de la prostate (PC3) et du poumon (A-549)	Actif	128,160
	Cancer du pancréas <i>in vivo</i> (souris)	Actif	161
<i>Aleurites moluccana</i> Willd.	Lymphome (Raji), cancer du foie (HepG2)	9,3 - 35,2 µg/mL	162
<i>Alternanthera sessilis</i> R.Br	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	Inactif	163
	Cancer du pancréas (Panc-1, MIA PaCa-2, Capan-1)	13 - 35 µg/mL	164
<i>Avicennia marina</i> Vierh.	Cancer du sein (BT-20)	16 - 18 µg/mL	165
	Cancer des gencives (Ca9-22), leucémie (K562), cancer du col de l'utérus (HeLa)	Actif	166-168
	Leucémie (K562), cancer du col de l'utérus (HeLa), autres cellules cancéreuses	< 5 µg/mL	169
<i>Bischofia javanica</i> Blume	Leucémie (K562, HL-60), lymphome (U937)	3,5 - 12,9 µg/mL	170
	Cancer musculaire (VSMC)	3,8 µg/mL	171
	Inhibition de le topoisomérase II	0,38 - 58 µM	172
<i>Blumea lacera</i> DC.	Cancer gastrique (AGS), du colon (HT-29) et du sein (MD-MB-435S)	10 - < 50 µg/mL	97

	Leucémie (K562, L1210, P3HR1, Raji, U937)	Actif	173
<i>Blumea riparia</i> DC.	Cancer du foie (Bel-7404)	Inactif	174
<i>Boerhavia diffusa</i> L.	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	Inactif	175
	Leucémie (K562, THP-1, RAW 264.7, L929), lymphome (U937, EL-4), cancer du rein (HEK293, COS-1), du foie (BNLCL.2)	Actif	176
<i>Bruguiera gymnorrhiza</i> Lam.	Cancer du poumon (L929), du col de l'utérus (HeLa), leucémie (K562)	6,8 - 50 µg/mL	177
	Cancer du poumon (L929), leucémie (K562)	Actif	178
	Cancer gastrique (CRL-1739), du colon (HT-29), du sein (MDA-MB-435S)	Inactif	97
<i>Caesalpinia crista</i> L.	Cancer du col de l'utérus (HeLa) et leucémie (HL-60)	17,4 - 52,7 µM	179
<i>Calophyllum inophyllum</i> L.	Leucémie (Jurkat)	Actif	180
	Cancer du nasopharynx (KB)	3,5 - 42,0 µg/mL	181
	Cancer gastrique (SGC-7901)	22,4 µg/mL	182
<i>Capparis spinosa</i> L.	Cancer du colon (HT-29), cancer de la prostate (PC3, LNCaP) et du sein (MCF7)	Actif	183,184
	Cancer du colon (HT-29), du foie (HepG2) et du sein (MCF7)	1,4 - 60 µM	185
<i>Cassipoupa filiformis</i> L.	Cancer du col de l'utérus (HeLa), musculaire (3T3), mélanome (Mel-5), leucémie (HL-60)	15,4 - 25,7 µM	186
	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	8,2 µM	187
	Cancer du foie (HepG2)	Inactif	188
<i>Cayratia carnososa</i> Griseb.	Cancer du sein (MCF7, MDA-MB-231)	Inactif	189
<i>Celastrus paniculatus</i> Willd.	Cancer du sein (MCF7), de la prostate (PC3) et (Hep3B)	13,4 - 48,3 µg/mL	190
<i>Centella asiatica</i> Urb	Mélanome (B16F1), gliome (C6) et cancer du sein (MDA-MB-231), du poumon (A-549)	Inactif	191
	Lymphome (DLA), tumeur ascitique d'Ehrlich (EAC) <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> (souris)	Actif	192
<i>Centipeda minima</i> A. Braun & Asch.	Inhibition de la farnesyltransférase	18,8 µM	193
	Cellules cancéreuses	Actif	194
	Cancer du nasopharynx (CNE)	1,1 - 25,6 µg/mL	195-197
	Leucémie (HL-60)	12,8 µM	198
	Myélome multiple (U266, RPMI 8226, MM.1S, MM.1R)	3,5 - 8,2 µM	199

<i>Cerbera manghas</i> L.	Cancer du sein (BC), du nasopharynx (KB) et du poumon (NCI-H187)	0,0006 - 17 µg/mL	200
	Cancer du foie (HepG2), du sein (MCF7) et du col de l'utérus (HeLa)	Inactif	201
	Cancer du foie (HepG2)	0,1 - 1 µg/mL 0,41 - 3,66 µM	202-204
	Leucémie (HL-60, K562)	2,15 µM	205,206
	Cancer du colon (Co12) et de l'utérus (Ishikawa)	0,0042 - 0,1 µg/mL	207
<i>Croton insularis</i> Baill.	Mélanome (MM96L), leucémie (K562), cancer du col de l'utérus (HeLa), du colon (HT-29) et du sein (MCF7)	0,6 - < 50 µg/mL	208
<i>Dalbergia candenatensis</i> Prain	Cancer du colon (HT-29), du sein (MCF7), du nasopharynx (KB) et du col de l'utérus (HeLa)	17,8 - < 50 µM	209
	Cancer du poumon (NCI-H187)	14,8 µM	210
<i>Diospyros macrocarpa</i> Hiern	Cancer du nasopharynx (KB), leucémie (P-388)	Actif	211,212
<i>Dodonaea viscosa</i> Jacq.	Lymphome (FL)	Inactif	213
<i>Entada phaseoloides</i> Merr.	Leucémie (P-388), fibrosarcome (HT-1080), mélanome (Mel2), cancer du sein (BC1), du poumon (Lu1), du colon (Co12), du nasopharynx (KB, KB-V1)	0,1 - 1,0 µg/mL	214
<i>Erythrina fusca</i> Lour.	Cancer du nasopharynx (KB), du poumon (NCI-H187) et lymphome (BC)	5,1 - 18,1 µg/mL	215
	Cancer du nasopharynx (KB), du poumon (NCI-H187) et du sein (MCF7)	5,4 - 49,3 µg/mL	216
<i>Excoecaria agallocha</i> L.	Inhibition de la voie de signalisation Hedgehog	0,5 - 19,1 µM	217
<i>Gyrocarpus americanus</i> Jacq.	Cancer du rein (786-0), du poumon (A549), du colon (HT-29), du sein (MCF7), de l'ovaire (OVCAR-3:NIH), de la prostate (PC3), mélanome (SK-MEL-28), glioblastome (SNB-19)	4,5 µg/mL	158
<i>Hernandia nymphaeifolia</i> Kubitzki	Leucémie (P-388), cancer du nasopharynx (KB16), du poumon (A549), du colon (HT-29)	0,3 - 4,1 µg/mL	218-220
<i>Hibiscus cannabinus</i> L.	Cancer de l'ovaire (CaOV3), du colon (HT-29)	Inactif	221
	Cancer du col de l'utérus (HeLa), du poumon (A549), du larynx (Hep-2)	1,7 - 14,5 µg/mL	222
<i>Hibiscus tiliaceus</i> L.	Leucémie (P-388), cancer du poumon (A549)	< 4 µg/mL	223
<i>Ludwigia octovalis</i> P.H.Raven	Cancer du nasopharynx (KB), du colon (HT-29)	1,2 - 3,6 µM	224
	Cancer musculaire (3T3-L1)	24,1 nM	225
<i>Meiogyne baillonii</i> Heusden	Cancer du nasopharynx (KB)	Actif	211
<i>Mimusops elengi</i> L.	Tumeur ascitique d'Ehrlich (EAC) <i>in vivo</i> (souris)	Actif	226

	Tumeur du foie (CL-6, HepG2), du larynx (Hep-2)	48,8 - 54,4 µg/mL	227
	Cancer de l'utérus (SiHa)	35,1 µg/mL	228
<i>Morinda citrifolia</i> L.	Cancer du sein <i>in vivo</i> (souris) Cancer du rein (BHK, Vero), du larynx (Hep2), du sein (MCF7), neuroblastome (LAN5), leucémie (Jurkat)	Inactif	229-231
	Cancer du colon (HCT116, SW480, LoVo) Cancer du poumon (LLC), de la peau (JB6), tumeur ascitique d'Ehrlich (EAC), sarcome (S180) <i>in vivo</i> (souris)	Actif	232-237
	Cancer du nasopharynx (KB), du col de l'utérus (HeLa), du sein (MCF7), du foie (HepG2), du rein (Vero)	21,7 - 39 µg/mL	238
	Cancer du poumon (H1299), du colon (HCT116)	4,1 - 32,8 µg/mL	239
	Leucémie (HL-60), cancer gastrique (AZ521)	1,9 - 36,2 µM	240
	<i>Muraya paniculata</i> Jack	Cancer du nasopharynx (KB)	3,3 µg/mL
<i>Nymphoides indica</i> Kuntze	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	2,6 µg/mL	242
<i>Ochrosia elliptica</i> Labill.	Cancer du poumon (A-549) et du sein (MCF7)	1,6 µM	243
	Cancer du foie (HepG2)	4,1 µM	244
	Cancer de l'utérus (RL95-2), cancer du poumon (A-549)	Actif	245,246
	Cancer du sein (MCF7)	1,52 µM	247
	Leucémie (HL-60)	0,16 - 5,1 µg/mL	248
<i>Pemphis adicula</i> J.R.Forst. & G.Forst.	Cancer de l'ovaire (A2780)	9,4 µg/mL	249
<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach & Thonn.	Cancer du sein (MCF7), du poumon (A549), du foie (HepG2), de la peau (MeWo), de la prostate (PC3), lymphome (Dalton)	Inactif	250-254
	Cancer du foie (HepG2), lymphome (Dalton), leucémie (K562, Lucena-1 ) Tumeurs ascitique d'Ehrlich (EAC) <i>in vivo</i> (souris)	Actif	255-258
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Cancer du colon (HT-29), du foie (HepG2)	1,9 -35,7 µg/mL	259
	Cancer de la peau (MeWo), de la prostate (PC3), du sein (MCF7), du poumon (A549)	Inactif	250,253
<i>Plumbago zeylanica</i> L.	Cancer du sein (MCF7), mélanome (Bowes)	1,28 - 36,5 µM	83
	Leucémie (K562, Raji, Jurkat), cancer du rein (Vero), du poumon (Calu-1), du col de l'utérus (HeLa), de la peau (Wish)	8,1 - 25 µM	260
	Cancer du sein (MDA-MB-231)	5 - 25 µg/mL	261

	Tumeur ascitique d'Ehrlich (EAC) <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> (souris) Cancer du pancréas (Panc-1, Bxpc-3)	Actif	262,263
	Cancer de la peau (A-451), du sein (SKBR3)	25 µM	264
<i>Polygonum minus</i> Huds.	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	Inactif	265
<i>Portulaca oleracea</i> L.	Cancer du col de l'utérus (HeLa), du foie (HepG2), gastrique (KATO-III), du colon (COLO 320 HSR), du poumon (L929, W138)	Actif	266,267
	Glioblastome (SF-268), leucémie (K562), cancer du poumon (NCI-H460), du foie (SMMC-7721), gastrique (SGC-7901)	14,3 - 24,6 µg/mL	268
<i>Premna serratifolia</i> L.	Cancer du sein (MCF7), du foie (HepG2) et du poumon (A549)	11,3 - 18,5 µg/mL	269
<i>Pseudoranthemum carruthersii</i> var. <i>atropurpureum</i> Fosberg	Cancer du col de l'utérus (HeLa), Sein (MCF7)	Actif	270
<i>Rhizophora apiculata</i> Blume	Cancer du foie (HepG2)	12,3 µg/mL	271
<i>Rubus rosifolius</i> Sm.	Cancer du poumon (A549), du colon (DLD-1), leucémie (RAW 264.1)	Inactif	272
	Cancer du colon (HCT116), du sein (MCF7), du poumon (NCI-H460), gastrique (AGS)	Actif	273
<i>Rumex crispus</i> L.	Leucémie (1301, EOL-1), lymphome (H-9)	Inactif	274
<i>Solanum nigrum</i> L.	Cancer du colon (HT-29), du sein (MCF7, AU565, Her-2, HBL-100) Tumeur ascitique (H22) <i>in vivo</i> (souris)	Actif	275-281
	Cancer du colon (HCT116)	29 - 40 µg/mL	282-284
	Cancer du foie (HepG2), du colon (CT26), du sein (MCF7, MDA-MB-231), gastrique (AGS), lymphome (U266), mélanome (B16F1)	Inactif	285-289
	Cancer du foie (HepG2, SMM-7721)	9,2 - 19,9 µg/mL	290
<i>Sonneratia caeolaris</i> Engl.	Gliome (C6)	19 - 31,8 µg/mL	291
<i>Soulamea tomentosa</i> Brongn. & Gris	Cancer du nasopharynx (KB)	Actif	211
<i>Spermacoce verticillata</i> L.	Leucémie (MT-4)	49 µg/mL	292
<i>Suriana maritima</i> L.	Cancer du poumon (A549), du col de l'utérus (HeLa, SiHa), du larynx (Hep-2), du nasopharynx (KB), du sein (MCF7), de la prostate (PC3)	Inactif	293
<i>Terminalia catappa</i> L.	Cancer du poumon (A549, LLC)	14,5 µg/mL	294
	Cancer de la langue (SCC-4)	Actif	295

<i>Tetragonia tetragonoides</i> Kuntze	Cancer du foie (HepG2)	Actif	296
<i>Thespesia populnea</i> Sol.	Cancer du sein (MCF7), du col de l'utérus (HeLa), du colon (HT-29), du nasopharynx (KB)	0,04 - 4,9 µg/mL	297
	Leucémie (K562), cancer du sein (MCF7)	Actif	205,298
	Cancer du col l'utérus (HeLa), du cerveau (U87), gastrique (M85)	17,8 - 39,7 µM	299
<i>Vernonia cinerea</i> Less.	Cancer du nasopharynx (KB), du colon (DLD-1), du poumon (NCI-661), du col de l'utérus (HeLa)	0,02 - 6,42 µg/mL	300
<i>Vitex trifolia</i> L.	Cancer du sein (tsFT210), leucémie (K562)	Actif	301
	Cancer du sein (tsFT210)	0,3 - 19,8 µg/mL	302
	Cancer de l'utérus (SQC-UIISO), de l'ovaire (OVCAR-5), du colon (HCT-15 COLADCAR), du nasopharynx (KB)	< 1 - 38 µg/mL	303
	Cancer du foie (HepG2)	6 - 65,8 µg/mL	304
	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	4 - 28 µM	305
<i>Waltheria indica</i> L.	Leucémie (Jurkat), cancer de la prostate (PC3), du foie (HepG2), du colon (Colon205)	8,4 - 14,5 µg/mL	306
<i>Wikstroemia indica</i> C.A.Mey.	Tumeur ascitique d'Ehrlich (EAC), leucémie (P-388) <i>in vivo</i> (souris) Cancer du col de l'utérus (HeLa), du poumon (A549), du larynx (Hep-2), du nasopharynx (CNE)	Actif	307,308
	Cancer du col de l'utérus (HeLa), gastrique (SGC-7901), du foie (Bel-7402)	29,0 - 49,9 µg/mL	84
<i>Wollastonia biflora</i> DC.	Cancer du foie (Bel-7402)	1,5 - 3,0 µM	309
<i>Ximenia americana</i> L.	Cancer du col de l'utérus (HeLa)	1,1 - 2,3 pM	310
	Cancer du sein (MCF7), du col de l'utérus (HeLa), du colon (CC531-lacZ) <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> (souris)	0,5 - 1,1 pM	311
	Cancer du sein (MCF7), du colon (CC531), du cerveau (U87-MG), du col de l'utérus (HeLa), leucémie (BV173, K562, SKW3)	0,0011 - 20 µg/mL	312
<i>Xylocarpus granatum</i> K.D.Koenig	Cancer du sein (BT474), du foie (HepG2), gastrique (KATO-3), du poumon (CHAGO), du colon (SW-620)	9,2 - 16,2 µM	313
	Cancer du colon (CaCo-2)	16,8 µM	314
	Leucémie (P-388) et autres cellules cancéreuses	< 15 µM	169

### III. CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DES ACTIVITÉS CYTOTOXIQUES DE PLANTES ENDÉMIQUES DE LA NOUVELLE- CALÉDONIE

---

#### III.1. Sélection des genres

Deux genres appartenant aux angiospermes dicotylédones, les *Diospyros* (Ebenaceae) et les *Soulamea* (Simaroubaceae) ont été sélectionnés sur la base des premières activités cytotoxiques prometteuses contre des cellules KB (carcinome oral)<sup>211</sup>, des données chimiotaxonomiques liées aux activités anticancéreuses et des utilisations traditionnelles de certaines de ces plantes comme antipyrétiques. La fièvre étant un symptôme souvent associé aux cancers<sup>315</sup>.

#### III.2. Récolte

Les plantes sélectionnées ont fait l'objet de campagnes de récoltes entre février 2013 et juin 2015. A chaque plante collectée, un numéro lui a été attribué en référence à son échantillon d'herbier conservé par l'équipe de chimie des substances naturelles au Laboratoire Insulaire de Vivant et de l'Environnement de l'Université de la Nouvelle-Calédonie. L'identification des espèces, réalisée sur la base de critères botaniques a été faite en collaboration avec des botanistes.

Le Tableau 18 résume l'ensemble des espèces récoltées, leurs références d'herbier, les coordonnées GPS des lieux de récolte ainsi que les dates de récolte et enfin les masses sèches prélevées pour chaque organe collecté. Parmi les 46 espèces sélectionnées, cinq *Soulamea* ont été récoltés, tous endémiques de Nouvelle-Calédonie. Parmi eux, *S. tomentosa* a fait l'objet de deux récoltes et *S. pancheri* de quatre récoltes. Onze espèces de *Diospyros* furent récoltées dont neuf sont endémiques de la Nouvelle-Calédonie. Cinq espèces appartenant à des genres

différents furent aussi récoltées, par erreur d'identification sur le terrain. Les cinq espèces sont endémiques de Nouvelle-Calédonie. De plus, l'une d'entre elle appartient à un genre endémique de la Nouvelle-Calédonie *Montrouziera*.

Tableau 18 : Plantes récoltées : où, quand, quantité, organe (E = écorces, F = feuilles) et référence d'herbier

GENRE	ESPECE	REFERENCE	DATE DE RECOLTE	POINTS GPS	ORGANE	MASSE SECHE (g)	GENRE	ESPECE	REFERENCE	DATE DE RECOLTE	POINTS GPS	ORGANE	MASSE SECHE (g)	
Annonaceae	<i>Meiogyne tiebaghiensis</i>	CT22	22/04/13	164,88	-21,18	E	Ebenaceae	<i>Diospyros perplexa</i>	CT11	15/04/13	164,94	E	46,5	
						F						F	113,4	
	<i>Xylopia pancheri</i>	CT08	28/03/13	166,28	-21,93	E		<i>Diospyros pustulata</i>	CT13	15/04/13	164,93	-21,14	E	162,7
						F							F	188,5
Clusiaceae	<i>Montrouziera sphaeroidea</i>	CT05	25/02/13	166,61	-22,2549	E	<i>Diospyros revolutissima</i>	CT20	16/04/13	164,21	-20,50	E	59,6	
						F						F	119,3	
Dilleniaceae	<i>Hibbertia pancheri</i>	CT26	16/09/13	166,78	-22,28	E	<i>Diospyros tridentata</i>	CT18	16/04/13	164,32	-20,47	E	173,9	
						F						F	271,3	
Ebenaceae	<i>Diospyros erudita</i>	CT16	15/04/13	164,88	-21,18	E	Myrtaceae	<i>Tristaniopsis callobuxus</i>	CT27	16/09/13	166,77	-22,28	E	78,8
						F							F	272,5
	<i>Diospyros fasciculosa</i>	CT06	21/03/13	165,35	-21,45	E	<i>Soulamea fraxinifolia</i>	CT28	16/09/13	166,85	-22,18	E	91,1	
						F						F	207,2	
	<i>Diospyros macrocarpa</i>	CT10	15/04/13	164,94	-21,14	E	<i>Soulamea muelleri</i>	CT19	16/04/13	164,21	-20,51	E	266,4	
						F						F	247,2	
	<i>Diospyros minimifolia</i>	CT09	02/04/13	166,37	-22,13	E	<i>Soulamea pancheri</i>	CT04	25/02/13	166,61	-22,25	E	438,6	
						F						F	155,5	
	<i>Diospyros olen</i>	CT14	15/04/13	164,93	-21,14	E	<i>Soulamea pancheri</i>	CT15	15/04/13	164,88	-21,18	E	144,1	
						F						F	144,2	
	<i>Diospyros pancheri</i>	CT12	15/04/13	164,94	-21,14	E	<i>Soulamea pancheri</i>	CT25	13 août 2013	166,83	-22,32	E	132,0	
						F						F	196,2	
<i>Diospyros pancheri</i>	CT14	15/04/13	164,94	-21,14	E	<i>Soulamea pancheri</i>	CT29	20/09/13	166,28	-21,94	E	84,2		
					F						F	220,0		
<i>Diospyros pancheri</i>	CT12	15/04/13	164,94	-21,14	E	<i>Soulamea tomentosa</i>	CT17	15/04/13	164,98	-21,34	E	757,9		
					F						F	717,4		
<i>Diospyros pancheri</i>	CT30	20/09/13	166,28	-21,93	E	<i>Soulamea tomentosa</i>	CT31	20/09/13	166,28	-21,93	E	24,8		
					F						F	142,4		
<i>Diospyros pancheri</i>	CT30	20/09/13	166,28	-21,93	E	<i>Soulamea trifoliata</i>	CT24	13/08/13	166,83	-22,32	E	41,7		
					F						F	250,5		

### **III.3. Extraction**

Après la récolte, les plantes ont été séchées puis broyées pour permettre une meilleure extraction par augmentation de la surface de contact plante/solvant.

L'extraction de chaque partie de plante s'est faite successivement par trois solvants de polarité croissante : le cyclohexane (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>), l'acétate d'éthyle (AcOEt) et le méthanol (MeOH).

### **III.4. Préparation des extraits**

Les grosses molécules polyphénoliques, telles que les tanins, sont souvent responsables de résultats « faux-positifs ». Avant d'être testés pour leurs activités cytotoxiques, les extraits sont donc filtrés sur colonne de polyamide (PA)<sup>316</sup>. Malgré le fait que les extraits réalisés à partir de solvants différents ne contiennent pas forcément de tanins, l'ensemble des extraits a été filtré sur PA dans un souci d'homogénéité des résultats.

Au total, 156 extraits filtrés ont été obtenus, soit 52 extraits pour chacun des trois solvants. Pour différencier les extraits filtrés des extraits bruts, une précision dans la notation a été réalisée. En effet, les extraits filtrés se voient ajouter un « T » après le numéro de l'extrait.

### **III.5. Evaluation des activités cytotoxiques**

Les extraits filtrés ont d'abord été testés pour leurs activités cytotoxiques à une dose unique (10 µg/mL pour les cellules KB et 20 µg/mL pour les autres cellules, cette différence de protocole vient du fait que les tests n'ont pas été réalisés dans le même laboratoire) contre les fibroblastes humains normaux et les huit lignées de cellules cancéreuses humaines: HuH7 (carcinome hépatocellulaire), CaCo-2 et HCT116 (adénocarcinome colorectal), MDA-MB-231 (adénocarcinomes mammaires), PC3 (adénocarcinome prostatique), NCI-H727 (carcinoïde du poumon), HaCaT (kératinocytes immortels) et KB (carcinome oral). Les

pourcentages de mortalité (%M) après traitement par différents extraits ont été déterminés soit par fluorescence avec comptage et comparaison du nombre de cellules viables avec le contrôle négatif soit par méthode enzymatique et mesure de densité optique (Cf Annexe 1).

Tableau 19 :  $CI_{50} \pm \sigma$  des extraits actifs ( $\mu\text{g/mL}$ ). En gris clair, les extraits montrant une  $GI_{50}$  inférieure à 10  $\mu\text{g/mL}$  et en gris foncé, une  $GI_{50}$  inférieure à 1  $\mu\text{g/mL}$  («n.a.» = non actif)

Espèce	Organe	Extrait	HUH7	CaCo-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCaT	Fibroblastes
Roscovitine			15,4 ± 7,4	12,9 ± 5,5	16,8 ± 7,9	8 ± 4,1	16,5 ± 7,5	> 20	16,7 ± 8,3	> 20
Pi-103			> 20	2 ± 0,9	> 20	3,9 ± 0,4	7,6 ± 1,3	> 20	3,5 ± 0,5	> 20
<i>D. fasciculosa</i> CT06	E	E2.T <sup>-</sup>	> 20	> 20	n.a	> 20	> 20	17,2 ± 1,9	n.a	n.a
<i>D. macrocarpa</i> CT09	E	E2.T <sup>-</sup>	19 ± 0,5	> 20	n.a	> 20	> 20	9,5 ± 0,6	> 20	n.a
<i>D. minimifolia</i> CT14	E	E2.T <sup>-</sup>	> 20	> 20	n.a	19,4 ± 0,7	> 20	n.a	> 20	n.a
<i>D. olen</i> CT12	E	E2.T <sup>-</sup>	6 ± 0,3	3,3 ± 0,8	1,4 ± 0,2	3,6 ± 0,4	3,3 ± 0,6	6,8 ± 0,4	6 ± 1,1	> 20
		E3.T <sup>-</sup>	11 ± 4,9	6,3 ± 1,2	3,3 ± 1,4	7,1 ± 1,6	7,6 ± 1,3	14,6 ± 2,3	15,4 ± 3	n.a
<i>H. pancheri</i> CT26	F	E1.T <sup>-</sup>	18 ± 1,8	11 ± 2,3	15 ± 3,4	2,6 ± 0,1	12,2 ± 2,7	> 20	14,2 ± 2,6	17,1 ± 15,3
<i>M. tiebaghiensis</i> CT22	E	E2.T <sup>-</sup>	> 20	15,7 ± 2,8	> 20	12,6 ± 1,6	n.a	> 20	n.a	n.a
<i>S. fraxinifolia</i> CT28	F	E3.T <sup>-</sup>	16,8 ± 5,6	4,8 ± 0,3	6,5 ± 0,06	0,4 ± 0,1	3,5 ± 0,9	14,9 ± 8,9	5,3 ± 0,3	> 20
		E2.T <sup>-</sup>	15,9 ± 1,8	7,7 ± 1,7	14,6 ± 4,6	2,4 ± 0,5	10,9 ± 1,6	15,3 ± 6,9	> 20	> 20
		E3.T <sup>-</sup>	17,5 ± 6,9	11,1 ± 2,9	12,4 ± 2,4	1,7 ± 0,3	7,4 ± 1,8	> 20	> 20	n.a
<i>S. pancheri</i> CT04	F	E1.T <sup>-</sup>	n.a	> 20	n.a	8,5 ± 1,2	> 20	> 20	> 20	n.a
		E2.T <sup>-</sup>	14,3 ± 3,1	7,6 ± 0,6	9,2 ± 0,9	1,4 ± 0,1	5 ± 1,1	8,6 ± 4,3	10,9 ± 0,9	n.a
		E3.T <sup>-</sup>	> 20	15,5 ± 2,4	15,2 ± 0,5	1,8 ± 0,1	7,9 ± 1,1	> 20	11,9 ± 1,4	n.a
	E	E2.T <sup>-</sup>	> 20	14,9 ± 0,6	> 20	6,9 ± 0,6	> 20	> 20	> 20	n.a
<i>S. pancheri</i> CT15	F	E2.T <sup>-</sup>	> 20	> 20	n.a	6,7 ± 0,6	> 20	n.a	> 20	> 20
		E3.T <sup>-</sup>	n.a	n.a	n.a	7,1 ± 0,4	> 20	> 20	> 20	> 20
	E	E2.T <sup>-</sup>	n.a	> 20	> 20	9,4 ± 2,7	> 20	> 20	> 20	> 20
		E3.T <sup>-</sup>	> 20	> 20	n.a	6,9 ± 1	> 20	> 20	> 20	> 20

Espèce	Organe	Extrait	HUH7	CaCo-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCaT	Fibroblastes
<i>S. pancheri</i> CT25	F	E2.T	> 20	10,6 ± 0,9	14,2 ± 0,9	0,9 ± 0,04	8,2 ± 1,1	> 20	13,5 ± 1,1	n.a
		E3.T	> 20	n.a	n.a	4,1 ± 0,1	> 20	> 20	> 20	n.a
	E	E2.T	n.a	n.a	n.a	> 20	n.a	n.a	n.a	n.a
		E3.T	> 20	> 20	> 20	3,9 ± 0,2	> 20	n.a	> 20	> 20
<i>S. pancheri</i> CT29	F	E2.T	> 20	9 ± 2,7	12,2 ± 5,6	2,4 ± 0,1	11,7 ± 1	> 20	> 20	n.a
		E3.T	17,8 ± 1,2	7,9 ± 1,5	11,6 ± 1,6	1,5 ± 0,2	7 ± 1,5	> 20	> 20	n.a
	E	E2.T	10,3 ± 2	4,8 ± 0,8	6,3 ± 0,6	0,9 ± 0,1	4,6 ± 0,5	16,6 ± 7,1	15,6 ± 3,8	> 20
		E3.T	12,8 ± 3	4,8 ± 1,2	6,8 ± 0,8	0,6 ± 0,02	3,8 ± 0,1	9,6 ± 6,2	14,4 ± 1,8	n.a
<i>S. muelleri</i> CT19	F	E2.T	> 20	> 20	> 20	7,2 ± 0,9	> 20	n.a	> 20	> 20
		E3.T	> 20	10,3 ± 1,3	> 20	3,3 ± 0,3	9,5 ± 1,2	> 20	17 ± 1,5	> 20
	E	E2.T	> 20	> 20	n.a	7,6 ± 0,8	> 20	> 20	> 20	> 20
		E3.T	> 20	14,2 ± 2,8	> 20	5,1 ± 0,5	17,1 ± 1,2	> 20	> 20	> 20
<i>S. tomentosa</i> CT17	F	E2.T	16,1 ± 0,6	13,1 ± 1,8	18,1 ± 1,5	2,7 ± 0,3	9,3 ± 1,8	18,7 ± 2,5	15,1 ± 2,7	> 20
		E3.T	16,4 ± 0,1	14,2 ± 3,3	15,7 ± 2,4	1,8 ± 0,2	7,6 ± 0,8	14,6 ± 6,7	12,7 ± 3,2	> 20
	E	E2.T	17,9 ± 1,2	9,9 ± 4,5	14,4 ± 3,8	3,2 ± 0,1	9,9 ± 1,3	> 20	19,1 ± 5,7	> 20
		E3.T	> 20	> 20	> 20	4,4 ± 0,3	16,4 ± 2,2	> 20	> 20	> 20
<i>S. tomentosa</i> CT31	F	E1.T	n.a	n.a	n.a	13,2 ± 1,8	n.a	> 20	n.a	> 20
		E2.T	> 20	7,4 ± 2	> 20	2,5 ± 0,5	11,6 ± 3	> 20	> 20	> 20
		E3.T	> 20	8,3 ± 1,9	16,3 ± 0,3	1,6	9,9 ± 1,3	> 20	17,9 ± 3	n.a
	E	E2.T	7,8 ± 1,8	1,1 ± 0,4	2,2 ± 0,5	< 0,08	0,4 ± 0,02	4,4 ± 2,6	2,4 ± 0,9	n.a
E3.T		15,4 ± 4,9	4 ± 1,2	4,9 ± 0,8	0,1 ± 0,02	1,6 ± 0,3	> 20	6,4 ± 0,8	n.a	
<i>S. trifoliata</i> CT24	F	E2.T	> 20	17,7 ± 3,1	> 20	2,2 ± 0,2	15,1 ± 1,7	> 20	> 20	n.a
		E3.T	> 20	> 20	> 20	2,3 ± 0,7	15,6 ± 2,8	> 20	16,5 ± 4,1	n.a
	E	E2.T	> 20	16,8 ± 2	> 20	2,6 ± 0,7	16,4 ± 2,7	> 20	> 20	> 20
		E3.T	> 20	n.a	n.a	4,5 ± 0,3	> 20	n.a	> 20	n.a

Pour les extraits induisant un %M > 50%, les quantifications de leurs activités cytotoxiques ont été effectuées en déterminant leur CI<sub>50</sub>. Cette valeur correspond à la concentration d'un composé donné induisant un %M égal à 50%. Les résultats obtenus en µg/mL pour les extraits actifs sont présentés dans le Tableau 19. En gris pâle, on trouve les extraits qui présentent une CI<sub>50</sub> ≤ 10 µg / mL et un gris foncé les CI<sub>50</sub> ≤ 1 µg / mL. Seules les cellules KB n'ont pas été testées à cause d'un problème de congélation des cellules qui n'a pas permis de poursuivre les tests au delà de la détermination des pourcentages de mortalité en dose unique.

La roscovitine et le Pi-103 ont été utilisés comme molécules de référence. La roscovitine possède une activité sélective sur certaines cellules cancéreuses avec une CI<sub>50</sub> moyenne de 14,4 µg/mL et le Pi-103 possède lui aussi une action sélective sur certaines lignées cancéreuses avec une GI<sub>50</sub> moyenne de 4,25 µg/mL.

Parmi les 156 extraits filtrés, 42 ont montré des activités cytotoxiques prometteuses (CI<sub>50</sub> ≤ 20 µg/ml) contre au moins l'une des neuf lignées cellulaires cancéreuses testées.

On retrouve une activité de toutes les feuilles et écorces issues de *Soulamea*, sélective des cellules cancéreuses, c'est-à-dire sans activité ou avec une faible activité sur les fibroblastes, mais avec diverses sensibilités. En effet, les cellules HCT116 ont semblé être plus sensibles que les autres cellules. Cela pourrait s'expliquer par la croissance deux fois plus rapide de cette lignée par rapport aux autres. De plus, les différentes récoltes d'une même espèce présentaient des activités similaires mais avec des intensités plus ou moins importantes qui pourraient être expliquées par une concentration en molécule(s) active(s) variable dont les facteurs mériteraient d'être étudiés. On peut souligner la forte activité de *S. tomentosa* CT31 avec des GI<sub>50</sub> inférieures à 1µg/mL. De la même façon, les écorces de *D. olen* étaient actives sur l'ensemble des cellules tumorales sans avoir d'effets marqués sur les fibroblastes sains.

### III.6. Mécanisme d'action

Une sélection des extraits les plus actifs par plante collectée a été effectuée. Les mécanismes d'action de ces extraits sur les cellules cancéreuses ont été étudiés en utilisant la fluorescence et l'immunofluorescence. L'élucidation de la phase du cycle cellulaire ciblée a été réalisée en mesurant le pourcentage de cellules dans la phase S et M sur toutes les lignées cellulaires cancéreuses.

#### III.6.1. Détermination du pourcentage de cellules en phase M (IM)

Pendant la mitose, le processus de condensation de l'ADN est régulé par la phosphorylation de l'histone H3, une protéine nucléaire associée à l'ADN. L'anticorps antiphospho-histone H1 (PHH3) est un marqueur universel pour la mitose en détectant l'histone phosphorylée. Les cellules cancéreuses ont été marquées par un colorant fluorescent Hoechst et par un anticorps PHH3 afin de déterminer l'IM. Une augmentation de l'IM par rapport au contrôle signifie que les cellules sont entrées dans la mitose mais ont été bloquées avant la fin de la division. Ainsi, l'action des composés se produit pendant la phase M avant le point de contrôle. Une diminution de l'IM par rapport au contrôle signifie que les cellules ne sont pas entrées dans la phase M. Ainsi, l'action des composés se produit avant le début de la phase M.

Le Tableau 20 donne l'ensemble des IM pour chaque extrait actif à deux concentrations ( $CI_{50}$  et  $2 \times CI_{50}$ ). Seuls deux extraits ont entraîné une augmentation de l'IM chacun sur une lignée : il s'agit de l'extrait acétate d'éthyle de l'écorce de *D. olen* CT12 sur les cellules CaCo-2 et de l'extrait cyclohexane des feuilles d'*H. pancheri* CT26 sur les fibroblastes. Seuls quatre extraits n'entraînaient aucun effet sur l'IM. Il s'agit de l'extrait acétate d'éthyle des écorces de *D. olen* CT12 sur HCT116, de l'extrait acétate d'éthyle des feuilles de *S. tomentosa* CT17

et de *S. trifoliata* respectivement sur NCI-H727 et sur caCo-2, et de l'extrait cyclohexane des feuilles d'*H. pancheri* sur HuH7. L'ensemble des autres extraits a entraîné une diminution de l'IM sur l'ensemble des lignées testées.

### **III.6.2. Détermination du pourcentage de cellules en phase S (%S)**

Les cellules sont cultivées avec BrdU, un analogue de la thymidine qui est incorporé dans les cellules pendant la phase de synthèse de l'ADN (phase S). Les cellules cancéreuses ont été marquées avec un colorant fluorescent Hoechst et un anticorps BrdU afin de déterminer le pourcentage de cellules dans la phase S. Une augmentation du pourcentage de cellules dans la phase S par rapport au contrôle signifie que les cellules sont entrées dans la phase de synthèse d'ADN mais ont été bloquées avant la fin de la réplication. Ainsi, l'action des composés se produit pendant la phase S avant le point de contrôle. Une diminution du pourcentage de cellules dans la phase S par rapport au contrôle signifie que les cellules ne sont pas entrées dans la phase S. Ainsi, l'action des composés se produit avant le début de la phase S.

Le Tableau 20 donne l'ensemble des %S pour chaque extrait actif à deux concentrations ( $CI_{50}$  et  $2 \times CI_{50}$ ). Aucun des extraits n'a entraîné d'augmentation du pourcentage de cellules en phase S. Les extraits ont donc soit entraîné une diminution soit une stagnation du %S sans tendance évidente au sein d'un même genre ou sur une même lignée cellulaire.

Tableau 20 : Index mitotiques et pourcentages de cellules en phase S (IM et %S) et variations observées par rapport au témoin négatif (Δ) : «+» si IM ou %S est plus élevé, «-» si IM ou %S est plus faible et «0» si aucun effet n'est observé

Espèce	Organe	Extrait	Concentration	HUH7			CaCo-2			MDA-MB-231			HCT116			PC3			NCI-H727			HaCaT			Fibroblastes		
				MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ
				DMSO			C <sub>1</sub>	2.2	44		3.6	52		2.1	42		2.3	68		2.5	41		1.1	40		2.6	52
Roscovitine			C <sub>1</sub>	0,3	16	-/-	1,7	45	-/0	0,5	27	-/-	1,2	25	-/-	1,3	17	-/0	-	-		1,7	26	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	0,1	9		0	46		0	25		0,6	17		1,9	38		-	-		0	3		-	-	
Pi-103			C <sub>1</sub>	-	-		1,4	28	-/-	-	-		1,9	63	-/-	0,4	6	-/-	-	-		0,9	20	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		0,9	20		-	-		1,8	63		0,1	1,2		-	-		0,5	12		-	-	
<i>D. macrocarpa</i> CT09	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	1.6	46		-	-		-	-		-	-		-	-		0.7	52		-	-		-	-	
			C <sub>2</sub>	0.8	35	-/-	-	-		-	-		-	-		-	-		0.3	38	-/-	-	-		-	-	
<i>D. olen</i> CT12	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	1.6	47		4.4	59	+/0	1.9	47	-/0	2.6	63	0/0	1.2	38	-/-	0.6	40	-/0	2.3	50	-/0	-	-	
			C <sub>2</sub>	1.9	40	-/0	9.8	54		1.8	58		1.8	64		0.8	29		0.6	38		1.6	49		-	-	
<i>H. pancheri</i> CT26	F	E1.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	2.3	50		3.0	19	-/0	1.6	49	-/0	2.7	64	-/0	1.5	37	-/0	-	-		2.1	48	-/0	0.8	4.6	+/0
			C <sub>2</sub>	2.3	53	0/0	2.4	47		0.8	43		1.6	65		1.0	37		-	-		0.9	50		1.1	5.6	
<i>S. fraxinifolia</i> CT28	F	E3.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	2.0	48		1.9	63	-/-	1.1	46	-/0	2.0	62	-/0	1.3	37	-/0	0.7	45	-/0	1.7	43	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	1.7	48	-/0	1.4	55		1.2	43		1.1	63		0.7	40		0.4	43		1.1	33		-	-	
	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	2.1	48		2.9	64	-/0	1.0	44	-/0	1.7	59	-/-	1.2	37	-/-	0.7	38	-/-	-	-		-	-	
			C <sub>2</sub>	1.8	55	-/0	1.5	58		1.0	41		0.8	60		0.3	34		0.4	34		-	-		-	-	
<i>S. pancheri</i> CT04	F	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	1.5	47		3.6	59	-/0	1.4	37	-/0	0.2	72	-/-	2.0	48	-/0	0.8	47	-/0	1.7	54	-/0	-	-	
			C <sub>2</sub>	0.1	15	-/-	2.4	54		1.0	46		0.1	60		0.1	36		0.1	38		0.3	62		-	-	
	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	-	-		4.9	61	-/0	-	-		2.8	75	-/-	-	-		-	-		-	-		-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		3.2	59		-	-		1.1	62		-	-		-	-		-	-		-	-	

Espèce	Organe	Extrait	Concentration	Cell Lines																							
				HUH7			CaCo-2			MDA-MB-231			HCT116			PC3			NCI-H727			HaCaT			Fibroblastes		
				MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ	MI	%S	Δ
<i>S. pancheri</i> CT25	F	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	-	-		2.2	56	-/0	1.1	46	-/0	2.2	66	-/0	0.9	41	-/-	-	-		1.1	44	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		1.3	58		1.1	45		1.0	69		0.3	22		-	-		0.7	38		-	-	
<i>S. pancheri</i> CT29	F	E3.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	1.8	51	-/0	1.7	63	-/0	0.9	43	-/0	2.2	56	-/-	1.0	45	-/-	-	-		-	-		-	-	
			C <sub>2</sub>	0,5	45		1.4	50		0.6	45		0.8	46		0.2	28		-	-		-	-		-	-	
	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	1.7	50	-/0	2.4	65	-/0	0.6	40	-/0	1.7	61	-/-	0.9	42	-/-	0.7	40	-/0	1.0	46	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	1.4	54		2.3	55		1.2	42		0.5	50		0.3	28		0.4	46		0.5	36		-	-	
<i>S. muelleri</i> CT19	F	E3.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	-	-		2.6	61	-/-	-	-		2.2	67	-/-	1.4	39	-/-	-	-		1.5	43	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		1.2	54		-	-		0.8	46		0.6	36		-	-		0.7	33		-	-	
	E	E3.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	-	-		2.8	59	-/0	-	-		2.0	72	-/-	1.5	37	-/-	-	-		-	-		-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		1.3	57		-	-		0.9	59		0.5	35		-	-		-	-		-	-	
<i>S. tomentosa</i> CT17	F	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	2.4	48	-/0	2.8	60	-/0	0.7	44	-/0	1.5	52	-/-	1.1	40	-/-	0.8	42	0/-	1.0	43	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	1.0	53		1.6	60		1.0	42		1.0	43		0.5	31		1.0	35		0.6	31		-	-	
	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	1.9	46	-/0	2.6	65	-/0	1.0	44	-/0	1.8	59	-/-	1.2	37	-/-	-	-		1.3	41	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	1.1	55		1.3	60		1.1	41		0.5	51		0.7	34		-	-		0.7	29		-	-	
<i>S. tomentosa</i> CT31	F	E3.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	-	-		2.6	62	-/0	1.1	44	-/0	2.3	71	-/0	1.2	39	-/0	-	-		1.2	45	-/-	-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		1.4	54		1.0	43		1.1	65		0.5	37		-	-		0.8	36		-	-	
	E	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	2.3	52	-/0	1.8	61	-/0	1.2	44	-/0	1.8	70	-/-	1.0	43	-/0	1.0	43	-/0	1.0	45	-/0	-	-	
			C <sub>2</sub>	1.3	56		0.9	52		0.6	42		0.6	52		0.5	33		0.4	55		0.6	51		-	-	
<i>S. trifoliata</i> CT24	F	E2.T <sup>-</sup>	C <sub>1</sub>	-	-		3.3	63	0/-	-	-		2.1	73	-/0	1.0	39	-/-	-	-		-	-		-	-	
			C <sub>2</sub>	-	-		3.6	47		-	-		0.4	69		0.6	25		-	-		-	-		-	-	

### III.6.3. Détermination de la phase du cycle cellulaire ciblée

Pour élucider la phase du cycle cellulaire ciblée par les extraits actifs, nous comparons le pourcentage de cellules dans les phases S et M entre le contrôle et les traitements par les extraits. La Figure 2 est une clé de détermination de la phase du cycle cellulaire est ciblée pour chaque extrait. Le Tableau 20 résume toutes les variations observées (colonne  $\Delta$ ). Le Tableau 21 donne la correspondance avec la phase du cycle cellulaire ciblée par les extraits qui est déterminée grâce à la clé de détermination.

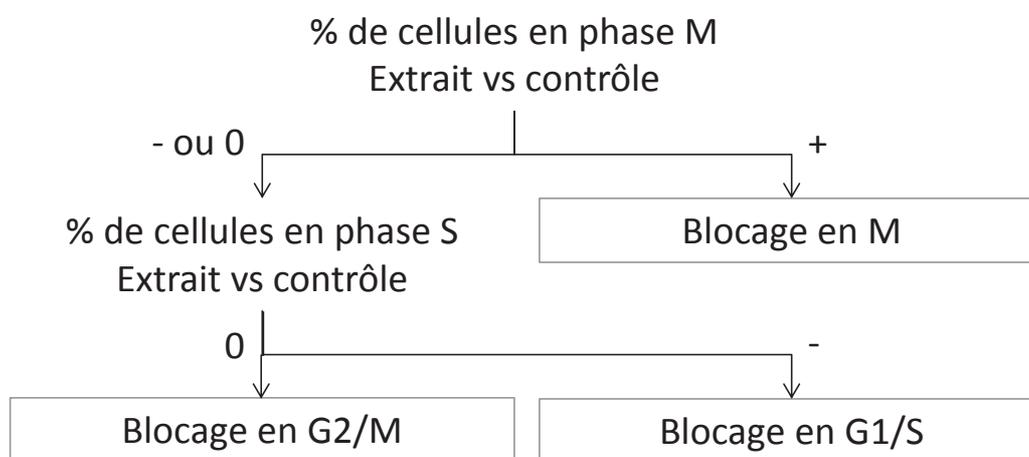


Figure 2: Clé de détermination de la phase du cycle cellulaire ciblée par les extraits

La roscovitine est une molécule connue pour bloquer le cycle cellulaire parfois en G1/S et parfois en G2/M<sup>317,318</sup>. On retrouve ici le même schéma, puisqu'elle entraîne un arrêt des cellules CaCo-2 et PC3 en G2/M et les autres en G1/S. Le Pi-103 a entraîné un blocage en G1/S des cellules sur lesquelles il est actif à l'instar des blocages reportés dans la littérature<sup>319</sup>. Les extraits d'*H. pancheri* ont arrêté le cycle cellulaire en G2/M pour toutes les lignées cellulaires sur lesquelles ils étaient actifs à l'exception de la lignée saine de fibroblastes pour *H. pancheri* pour laquelle il a entraîné un arrêt en M. Cependant ce résultat doit être pris avec précaution. En effet, les fibroblastes n'étant pas des cellules cancéreuses, leur cycle de réplication est donc très lent. Le nombre de cellules en mitose est nécessairement faible et la variation entre les activités des extraits et du témoin négatif est difficile à observer. Le

deuxième extrait à entraîner un arrêt en M, était l'extrait provenant des écorces de *D. olen* CT12 sur la lignée CaCo-2. Pour le reste des extraits et des lignées cellulaires, l'arrêt a été observé tantôt en G1/S et tantôt en G2/M sans tendance évidente. La complexité des extraits pouvant être l'un des facteurs principaux de ces mécanismes d'action multiples et variables.

**Tableau 21 : Phases du cycle cellulaire ciblées déterminées selon la clé de détermination (Cf. Figure 2: Clé de détermination de la phase du cycle cellulaire ciblée par les extraits) basée sur les variations du l'IM et du %S entre le traitement par les extraits et le témoin négatif (Tableau 20).**

Espèce	Organe	Extrait								
			HUH7	CaCo-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCaT	Fibroblastes
Roscovitine			GI/S	G2/M	GI/S	GI/S	G2/M		GI/S	
Pi-103				GI/S		GI/S	GI/S		GI/S	
<i>D. macrocarpa</i> CT09	E	E2.T <sup>-</sup>	GI/S					G2/M		
<i>D. olen</i> CT12	E	E2.T <sup>-</sup>	G2/M	M	G2/M	G2/M	GI/S	G2/M	G2/M	
<i>H. pancheri</i> CT26	F	E1.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	G2/M	G2/M		G2/M	M
<i>S. fraxinifolia</i> CT28	F	E3.T <sup>-</sup>	G2/M	GI/S	G2/M	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	
	E	E2.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	GI/S	GI/S		
<i>S. pancheri</i> CT04	F	E2.T <sup>-</sup>	GI/S	G2/M	G2/M	GI/S	G2/M	G2/M	G2/M	
	E	E2.T <sup>-</sup>		G2/M		GI/S				
<i>S. pancheri</i> CT25	F	E2.T <sup>-</sup>		G2/M	G2/M	G2/M	GI/S		GI/S	
<i>S. pancheri</i> CT29	F	E3.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	GI/S			
	E	E2.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	GI/S	G2/M	GI/S	
<i>S. muelleri</i> CT19	F	E3.T <sup>-</sup>		GI/S		GI/S	GI/S		GI/S	
	E	E3.T <sup>-</sup>		G2/M		GI/S	GI/S			
<i>S. tomentosa</i> CT17	F	E2.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	GI/S	GI/S	GI/S	
	E	E2.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	GI/S		GI/S	
<i>S. tomentosa</i> CT31	F	E3.T <sup>-</sup>		G2/M	G2/M	G2/M	G2/M		GI/S	
	E	E2.T <sup>-</sup>	G2/M	G2/M	G2/M	GI/S	G2/M	G2/M	G2/M	
<i>S. trifoliata</i> CT24	F	E2.T <sup>-</sup>		GI/S		G2/M	GI/S			

## **III.7. Matériel & méthodes**

### **III.7.1. Récoltes, extractions & préparation des extraits**

#### **III.7.1.1. Consommables**

Les solvants utilisés C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, AcOEt et MeOH proviennent de chez Thermo Fischer Scientific (Waltham, MA, USA) et les colonnes de polyamide prépaquées Chromabond<sup>®</sup> de chez Macherey-Nagel (Düren, Allemagne).

#### **III.7.1.2. Récoltes**

Les feuilles et les écorces des plantes sélectionnées ont été récoltées le long de la côte ouest et dans le sud de la Nouvelle-Calédonie entre Février 2013 et Septembre 2013 dans le cadre des autorisations scientifiques (Province du Sud N ° 1995-2012 et la province du Nord N ° 60912). Un échantillon d'herbier de chaque espèce a été déposé au près de l'équipe de chimie des substances naturelles du Laboratoire Insulaire du Vivant et de l'Environnement de l'Université de la Nouvelle-Calédonie. Les parties de plantes ont été séchées séparément pendant deux jours à 40 ° C puis broyées.

#### **III.7.1.3. Extractions**

Chaque partie de plantes a été extraite successivement avec trois solvants de polarité croissante : le cyclohexane, l'acétate d'éthyle et le méthanol. Pour chaque solvant (200 ml de solvant pour 100 g de poudre), quatre bains successifs d'une heure aux ultrasons ont été effectués. Le solvant est ensuite évaporé au rotavapor.

#### **III.7.1.4. Préparation des extraits en vue des tests d'activité biologique**

Les extraits ont été filtrés sur une colonne de polyamide. 80 à 100 mg d'extrait ont été solubilisés dans 5 ml de méthanol et 5 ml d'acétate d'éthyle puis élués sur colonne de polyamide avec 5 mL d'acétate d'éthyle puis 5 ml de méthanol.

### **III.7.2. Activité cytotoxique**

#### **III.7.2.1. Consommables & appareils**

Les cellules fibroblastiques ont été achetées auprès de la compagnie BIOPREDIC International (Rennes, France). Les lignées cellulaires KB, HuH7, CaCo-2, MDA-MB-231, HCT116, PC3, HaCaT, NCI-H727, MCF7, RAMOS et RL ont été obtenues auprès de la collection ECACC (Porton, Royaume-uni).

Sigma-Aldrich (Saint-Louis, MO, USA) a fourni le colorant de Hoescht 33342, le formaldéhyde, le triton X-100 ainsi que les milieux de culture RPMI, McCoy's et EMEM. Amersham (Buckinghamshire, UK) a fourni le BrdU. Abcam (Cambridge, UK) a fourni l'anticorps anti-BrdU. Millipore (Molsheim, FR) a fourni les anticorps anti-H3P et anti-caspase 3 activée ainsi que le sérum de chèvre normal. NovusBio (Denver, CO, USA) a fourni l'anticorps anti-cycline B1. KPL (Gaithersburg, MD, USA) a fourni les anticorps secondaires couplés à des fluorochromes. Gibco (Carlsbad, CA, USA) a fourni la roscovitine, le Pi-103, le PBS, le milieu de culture DMEM, la trypsine EDTA et la L-glutamine. GE Healthcare (Little Chalfont, UK) a fourni le sérum de veau fœtal. Life technologies (Carlsbad, CA, USA) a fourni la pénicilline-streptomycine, l'iodure de propidium et l'anticorps anti-p21. Molecular Probes (Eugene, OR, USA) a fourni le YoPro. Eurobio (Courtaboeuf, FR) a fourni le bleu de trypan. Le DMSO a été fournie par Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA).

Les absorbances pour les révélations au MTT ont été lues sur un spectrophotomètre BioTek Epoch *via* le logiciel Gen5. Les fluorescences ont été analysées sur un lecteur ThermoScientific Cellomics ArrayScan VTI/HCS.

### **III.7.2.2. Cultures cellulaires**

Les cellules sont mises en culture selon les recommandations de l'ECACC à 37°C et 5% de CO<sub>2</sub> dans du DMEM pour KB, HuH7, MDA-MB-231, HaCaT et fibroblastes, dans du EMEM pour CaCo-2 et MCF7, dans du McCoy's pour HCT116 et dans du RPMI pour PC3, NCI-H727, RAMOS et RL. Tous les milieux de culture ont été supplémentés avec 10% de sérum de veaux fœtal (SVF), 1% de pénicilline-streptomycine (excepté pour les cellules KB) et 2 mM de L-glutamine (à rajouter toutes les 3 semaines).

### **III.7.2.3. Tests de cytotoxicité**

Les extraits filtrés sont solubilisés dans du DMSO à une concentration de 20 mg/ml. Ensuite, ces solutions sont diluées au 1/10<sup>ème</sup> avec du milieu de culture permettant de garder une concentration finale de DMSO inférieure à 0,25%. Les tests cytotoxiques sont réalisés en deux phases: un criblage préliminaire en dose unique de chaque extrait (concentration finale de 20 µg/mL) et pour les extraits actifs (%M > 50%), un test de détermination de la CI<sub>50</sub> avec des concentrations croissantes de chaque extrait (concentrations finales 0,08, 0,25, 0,74, 2,22, 6,67 et 20 µg/ml). Les cellules sont mises en plaques de 96 puits à un nombre de 4000 cellules/puits, à l'exception des lignées cellulaires HCT116 et KB pour lesquelles seulement 2000 cellules/puits sont déposées en raison de leurs croissances deux fois plus rapides. 24h après l'ensemencement, les cellules sont exposées à chaque extrait. Après 48h de traitement, le test est révélé. Pour toutes les cellules autres que les cellules KB, le protocole est le suivant. Les cellules sont lavées dans du PBS et fixées dans un mélange éthanol froid 90%/5% acide acétique pendant 20 minutes. Ensuite, les noyaux sont colorés avec le colorant de Hoechst

33342. L'acquisition et l'analyse d'images sont effectuées à l'aide d'un lecteur VTI/HCS Cellomics ArrayScan (ThermoScientific). Les pourcentages de mortalité sont calculés comme étant le nombre de cellules après traitement par l'extrait sur le nombre de cellules après traitement par DMSO (contrôle). Pour les cellules KB, une solution de MTT à 1,5 mM dans le PBS est ajoutée dans chaque puit et mise à incuber pendant 6h. A la fin de l'incubation, les puits sont vidés puis remplis avec 100  $\mu$ L de DMSO. Après 1h, les absorbances des puits sont lues à 490 nm. Les pourcentages de mortalité sont calculés comme étant l'absorbance après traitement par l'extrait moins l'absorbance du contrôle sur l'absorbance après traitement par la doxorubicine (1,84 $\mu$ M) moins l'absorbance du contrôle.

Grâce aux courbes dose-réponse, la  $CI_{50}$  est déterminée graphiquement, comme décrit par le NCI<sup>320</sup>. Les tests sont effectués en triplicats.

#### **III.7.2.4. Marquage des cellules par l'anticorps anti-PHH3**

Les cellules sont cultivées comme pour un test cytotoxique mais sont exposées à des extraits à une concentration égale à la  $CI_{50}$  et à une concentration égale à 2 x  $CI_{50}$ . Après la fixation, les cellules sont co-marquées avec du colorant de Hoescht et un anticorps primaire anti-phosphohistone H3 (Ser10) (dilution 1/5000, 2h), puis avec un anticorps secondaire détectant l'anticorps primaire couplé à un fluorophore (dilution 1/500, 1h). L'IM est calculé comme le nombre de cellules mitotiques, identifiées par la coloration positive par l'anti-PHH3 sur le nombre de cellules totales marquées par le colorant de Hoechst. Les tests sont effectués en triplicats.

### **III.7.2.5. Incorporation de BrdU**

Les cellules sont cultivées comme pour un test cytotoxique mais sont exposées à des extraits à une concentration égale à la  $CI_{50}$  et à une concentration égale à  $2 \times CI_{50}$ . Avant la fixation, le BrdU est ajouté au milieu de culture pendant 90 minutes à  $37^{\circ}C$  et 5% de  $CO_2$  (dilution 1/1000 pendant 30 min). Après la fixation, les cellules sont co-marquées avec du colorant de Hoescht et un anticorps primaire anti-BrdU (dilution 1/200, 2h) puis avec un anticorps secondaire détectant l'anticorps primaire couplé à un fluorophore (dilution 1/500, 1h). Le %S est calculé comme le nombre de cellules en phase S, identifiées par la coloration positive par l'anti-BrdU sur le nombre de cellules totales marquées par le colorant de Hoechst. Les tests sont effectués en triplicats.

### **III.1. Conclusion & discussion**

A l'instar du *National Cancer Institute*, qui dans les années 60 et pendant près de vingt ans a développé un programme de récolte d'environ 35 000 plantes dans le but d'évaluer les activités anticancéreuses des extraits provenant des différents organes de ces espèces, nous avons débuté des récoltes de plantes de la Nouvelle-Calédonie. Ainsi au cours de cette étude, 21 espèces végétales dont 19 étaient endémiques de Nouvelle-Calédonie ont été sélectionnées sur critères ethnobotaniques et pharmacotaxonomiques et ont fait l'objet de 26 récoltes. Les extraits des feuilles et des écorces ont été testés pour leur potentiel cytotoxique.

Une nouvelle molécule active sera intéressante en terme de développement industriel si elle est plus sélective (plus active et/ou moins toxique) que les médicaments sur le marché. Elle peut également être intéressante si elle a un nouveau mécanisme d'action. Les activités des extraits approchant celles des molécules de référence ( $CI_{50}$  ou  $GI_{50}$  similaires) ou les extraits montrant un mécanisme d'action différent pourraient contenir des molécules à fort potentiel commercial. Une autre façon de promouvoir de nouvelles molécules actives est de les

pharmacomoduler afin d'améliorer leur activité, leur sélectivité et de diminuer leur toxicité. Les autres extraits actifs pourraient contenir de nouvelles molécules à fort potentiel de recherche. Il ne faut pas oublier non plus, que l'on compare ici des molécules de référence pures à des extraits complexes dans lesquels les molécules actives sont à des concentrations plus faibles. Une fois purifiées, ces molécules pourraient montrer de très fortes activités.

L'incidence du cancer de la prostate en Nouvelle-Calédonie est deux fois supérieure à l'incidence mondiale (34,9% vs 14,8%). La prévention de ce cancer est essentielle et même si le principal facteur de risque est encore inconnu, des études précédentes ont montré que les molécules antiradicalaires pourraient largement réduire le risque de développement des cancers de la prostate<sup>321</sup>. L'une des molécules antiradicalaires les plus largement utilisées dans l'industrie alimentaire est l'acide ascorbique, sous la dénomination E300<sup>322</sup>. Il a une  $CI_{50}$  de 2,8  $\mu\text{g/mL}$ . Trois de nos extraits méthanol réalisés à partir de feuilles ont montré des activités similaires. Ceux sont les extraits de *S. pancheri* (CT04 et CT25) avec une  $CI_{50}$  de 3,5 et 3,9  $\mu\text{g/mL}$  respectivement et *D. pustulata* (CT13) avec une  $CI_{50}$  de 3,7  $\mu\text{g/mL}$ .

De nombreuses molécules anticancéreuses sont déjà utilisées dans les chimiothérapies anticancéreuses. Cependant des résistances sont encore rencontrées, c'est pourquoi la recherche est nécessaire pour mettre en évidence de nouvelles molécules qui pourraient être utilisées en cas d'échec des molécules de référence.

Le Sorafénib est une molécule de référence utilisée contre les hépatocarcinomes<sup>323</sup>. Sa  $GI_{50}$  contre la lignée cellulaire cancéreuse HuH7 est de 2,1  $\mu\text{g/ml}$ <sup>324</sup>. Aucun des extraits testés n'a montré d'activité meilleure que le sorafénib. Cependant, l'extrait acétate d'éthyle des écorces de *S. tomentosa* (CT31) a montré une activité très prometteuse avec une  $GI_{50}$  de 7,8  $\mu\text{g/ml}$  sans aucune activité contre les cellules fibroblastiques normales. En effet, l'extrait étant un mélange complexe de molécules, la ou les molécules actives sont présentes en concentration

plus faible et pourraient présenter des GI<sub>50</sub> plus faibles avec un bon indice de sélectivité. En outre, le sorafénib semble avoir une action sur la voie de signalisation Ras avec un arrêt du cycle cellulaire en G1/S<sup>325</sup> tandis que notre extrait conduit à un blocage du cycle cellulaire en G2/M et donc un mécanisme d'action différent.

Le docétaxel est une molécule de référence utilisée contre les carcinomes de la prostate<sup>323</sup>. La GI<sub>50</sub> contre la lignée cellulaire cancéreuse PC3 est de 0,006 µg/ml<sup>326</sup>. Aucun des extraits testés n'a montré d'activité meilleure que le docétaxel. Cependant, l'extrait acétate d'éthyle des écorces de *S. tomentosa* (CT31) a montré une activité très prometteuse avec une GI<sub>50</sub> de 0,4 µg/ml sans aucune activité contre les cellules fibroblastiques normales. En effet, l'extrait étant un mélange complexe de molécules, la ou les molécules actives sont présentes en concentration plus faible et pourraient présenter des GI<sub>50</sub> plus faibles avec un bon indice de sélectivité. Même si la phase du cycle cellulaire ciblée est la même pour le docétaxel et notre extrait (blocage en G2/M), le(s) composé(s) actif(s) pourrai(en)t avoir un mécanisme d'action différent et pourrai(en)t faire l'objet de futurs travaux.

Le cisplatine est une molécule de référence utilisée contre les carcinomes du poumon<sup>323</sup>. La GI<sub>50</sub> contre la lignée cellulaire cancéreuse NCI-H727 est de 0,0083 µg/ml<sup>327</sup>. Aucun extrait n'a montré d'activité meilleure que le cisplatine. Même si les médicaments utilisés en chimiothérapie contre les cancers du poumon sont très actifs, les pronostics de guérison des cancers du poumon restent encore très mauvais. L'extrait acétate d'éthyle des écorces de *S. tomentosa* (CT31) a montré une activité très prometteuse avec une GI<sub>50</sub> de 4,4 µg/ml sans aucune activité contre les cellules fibroblastiques normales. En effet, l'extrait étant un mélange complexe de molécules, la ou les molécules actives sont présentes en concentration plus faible et pourraient présenter des GI<sub>50</sub> plus faibles avec un bon indice de sélectivité. La phase du cycle cellulaire ciblée par notre extrait est la même que celle ciblée par le cisplatine,

mais l'ensemble du mécanisme d'action pourrait être différent et mériterait une étude plus approfondie.

Le 5-fluorouracile (5-FU) est une molécule de référence utilisée contre les carcinomes colorectaux<sup>323</sup>. Les GI<sub>50</sub> contre les lignées HCT116 et CaCo-2 sont de 0,7 et 0,05 µg/ml, respectivement<sup>328,329</sup>. Bien que l'extrait acétate d'éthyle des écorces du *S. tomentosa* (CT31) ait montré une activité prometteuse sur la lignée CaCo-2 avec une GI<sub>50</sub> de 1,1 µg/ml sans aucune activité contre les cellules saines, il n'égale pas le 5-FU. Cet extrait et le 5-FU conduisent à un arrêt en G2/M. En ce qui concerne la lignée HCT116, trois extraits ont montré une activité plus forte que le 5-FU. Il s'agissait des extraits acétates d'éthyle et méthanol des écorces de *S. tomentosa* (CT31) avec une GI<sub>50</sub> de 0,08 µg/ml et 0,1 µg/ml, respectivement, et l'extrait méthanol des feuilles de *S. fraxinifolia* (CT28) avec une GI<sub>50</sub> inférieure à 0,4 µg/ml. Le 5-FU et l'extrait de *S. fraxinifolia* ont bloqué le cycle cellulaire en G2/M, tandis que l'extrait acétate d'éthyle issu de *S. tomentosa* a montré un autre mécanisme d'action *via* un blocage du cycle cellulaire en G1/S. Les activités cytotoxiques de ces deux *Soulamea* pourraient être dues au scopolétole pour le *S. fraxinifolia*<sup>330</sup> et à la soularubinone et chapparinine pour le *S. tomentosa*<sup>212</sup>.

En résumé, la biodiversité végétale endémique de la Nouvelle-Calédonie et en particulier les espèces *Soulamea* et *Diospyros* pourraient être de nouvelles sources de molécules curatives contre le cancer que l'on retrouve de façon prédominante dans les écorces et dans les extraits acétate d'éthyle. Parmi les espèces de *Diospyros* testées, *D. olen* a montré une activité curative intéressante. Les espèces appartenant au genre *Soulamea* ont montré de nombreuses activités certainement dues à la présence de quassinoïdes, composés connus pour être synthétisés par ce genre de plantes et être actifs notamment dans le domaine de la cancérologie.

Dans une volonté de développement industriel, il faut compléter et préciser les bioactivités des extraits. Pour cela, un travail de phytochimie doit être réalisé afin de mettre en évidence les composés actifs. De plus, une étude de la variation des concentrations en composés actifs dans les plantes en fonction de l'espace et du temps doit également être réalisée pour optimiser les récoltes. Les mécanismes d'action des extraits ont commencé à être étudiés et certains d'entre eux ont déjà montré de nouvelle voie d'action. Mais les connaissances des mécanismes d'action doivent être améliorées.

#### IV. CONCLUSION GENERALE

---

Cette étude sur les substances anticancéreuses dans les plantes s'est attachée à valoriser la nature comme source de nouvelles substances dites « leaders », composés bioactifs qui sont les chefs de file à la base du développement du médicament.

La partie pratique de cette étude s'est attachée à tester les potentiels antitumoraux de certaines plantes endémiques à la Nouvelle-Calédonie. Pour les espèces ayant montrées de bonnes activités, un travail de phytochimie visant à isoler les molécules actives pourrait être envisagé dans le but de découvrir de nouvelles sources de molécules cytotoxiques connues ou de nouveaux « leaders ». La biodiversité végétale endémique de la Nouvelle-Calédonie et en particulier les genres *Soulamea* et *Diospyros* ont exhibé des potentialités anticancéreuses remarquables. Parmi les espèces de *Diospyros* testées, seul *D. olen* a montré une activité intéressante. Le genre *Soulamea* s'est montré largement actif.

Ce travail de valorisation est indispensable dans un objectif de protection d'une biodiversité menacée comme l'est celle de la Nouvelle-Calédonie. De nombreuses autres espèces voire genres endémiques à la Nouvelle-Calédonie appartiennent à la liste rouge de l'IUCN ; Un travail de valorisation d'un point de vue médical pourrait entraîner la mise en place de programmes de sauvegarde.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Ortholand, J.-Y. & Ganesan, A. Natural products and combinatorial chemistry: back to the future. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **8**, 271–280 (2004).
2. Newman, D. J. & Cragg, G. M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* **75**, 311–335 (2012).
3. Borris, R. P. Natural products research: perspectives from a major pharmaceutical company. *J. Ethnopharmacol.* **51**, 29–38 (1996).
4. Newman, D. J. & Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* **79**, 629–661 (2016).
5. Delehedde, M. & Denhez, F. *Que sait-on du cancer?* (EDP sciences, 2006).
6. Landry, Y. *Petite histoire des médicaments - De l'Antiquité à nos jours.* (Dunod, 2011).
7. Harput, U. S., Arihan, O., Iskit, A. B., Nagatsu, A. & Saracoglu, I. Antinociceptive, free radical-scavenging, and cytotoxic activities of *Acanthus hirsutus* Boiss. *J. Med. Food* **14**, 767–774 (2011).
8. Singh, D. & Aeri, V. Phytochemical and pharmacological potential of *Acanthus ilicifolius*. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **5**, 17–20 (2013).
9. Zhu, N. *et al.* Bioactive constituents from gum guggul (*Commiphora wightii*). *Phytochemistry* **56**, 723–727 (2001).
10. Heywood, V. H., Harborne, J. B. & Turner, B. L. in *The Biology and Chemistry of the Compositae* 67–81 (Academic Press, 1978).
11. Comte, G., Chulia, A. J., Vercauteren, J. & Allais, D. P. Phenylpropane glycosides from *Juniperus phoenicea*. *Planta Med.* **62**, 88–89 (1996).
12. Konoshima, T. *et al.* Crocin and crocetin derivatives inhibit skin tumour promotion in mice. *Phytother. Res.* **12**, 400–404 (1998).
13. Nagatsu, A. *et al.* Tyrosinase Inhibitory and Anti-Tumor Promoting Activities of Compounds Isolated from Safflower (*Carthamus Tinctorius* L.) and Cotton (*Gossypium Hirsutum* L.) Oil Cakes. *Nat. Prod. Lett.* **14**, 153–158 (2000).
14. Van Den Berg, A. J. J. & Labadie, R. P. in *Methods in Plant Biochemistry* **1**, 451–463 (Academic Press, 1989).
15. Rubnov, S., Kashman, Y., Rabinowitz, R., Schlesinger, M. & Mechoulam, R. Suppressors of Cancer Cell Proliferation from Fig (*Ficus carica*) Resin: Isolation and Structure Elucidation. *J. Nat. Prod.* **64**, 993–996 (2001).
16. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **34**, 204–255 (1971).
17. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **34**, 103–160 (1971).
18. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **31**, 71–170 (1968).
19. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **32**, 247–296 (1969).
20. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **34**, 310–361 (1971).
21. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **33**, 288–392 (1970).
22. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **34**, 386–425 (1971).
23. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **32**, 153–205 (1969).
24. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **32**, 79–107 (1969).
25. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **30**, 379–436 (1967).
26. Hartwell, J. L. Plants used against cancer. A survey. *Llodya* **33**, 97–194 (1970).
27. Tanaka, R. *et al.* Bioactive steroids from the whole herb of *Euphorbia chamaesyce*. *J. Nat. Prod.* **63**, 99–103 (2000).
28. Xu, Z.-H., Sun, J., Xu, R.-S. & Qin, G.-W. Casbane Diterpenoids from *Euphorbia*

- Ebracteolatafn2. *Phytochemistry* **49**, 149–151 (1998).
29. Neuss, N., Gorman, M. & Johnson, I. S. in *In methods in cancer research* 645–652 (Academic Press, 1976).
  30. Zheng, W. F., Cui, Z. & Zhu, Q. Cytotoxicity and antiviral activity of the compounds from *Euphorbia kansui*. *Planta Med.* **64**, 754–756 (1998).
  31. Hohmann, J. *et al.* Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia mongolica* as modulators of the multidrug resistance of L5128 mouse lymphoma cells. *J. Nat. Prod.* **66**, 976–979 (2003).
  32. Kong, L.-Y., Li, Y., Wu, X.-L. & Min, Z.-D. Cytotoxic diterpenoids from *Euphorbia pekinensis*. *Planta Med.* **68**, 249–252 (2002).
  33. Abou-Karam, M. & Shier, W. T. Inhibition of oncogene product enzyme activity as an approach to cancer chemoprevention. Tyrosine-specific protein kinase inhibition by purpurogallin from *Quercus sp. nutgall*. *Phytother. Res. PTR* **13**, 337–340 (1999).
  34. Hirobe, C., Qiao, Z.-S., Takeya, K. & Itokawa, H. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry* **46**, 521–524 (1997).
  35. Pinkas, M., Trotin, F., Peng, W. & Torck, M. Use, chemistry and pharmacology of ten Chinese medicinal plants. *Fitoterapia* **65**, 343–353 (1994).
  36. Afifi, M. S. A., Ahmed, M. M., Pezzuto, J. M. & Douglas Kinghornt, A. Cytotoxic flavonolignans and flavones from *Verbascum sinaiticum* leaves. *Phytochemistry* **34**, 839–841 (1993).
  37. Hanson, J. R. in *Chemistry of terpenes and terpenes* 155–206 (Academic Press, 1972).
  38. Akihisa, T. *et al.* Eupha-7,9(11),24-trien-3beta-ol ('antiquol C') and other triterpenes from *Euphorbia antiquorum* latex and their inhibitory effects on Epstein-Barr virus activation. *J. Nat. Prod.* **65**, 158–162 (2002).
  39. Cordell, G. 7A. in *Introduction to alkaloids: a biogenetic approach* 67–69 (Wiley).
  40. Bocca, C., Gabriel, L., Bozzo, F. & Miglietta, A. Microtubule-interacting activity and cytotoxicity of the prenylated coumarin ferulenol. *Planta Med.* **68**, 1135–1137 (2002).
  41. Singh, M., Pal, M. & Sharma, R. P. Biological activity of the labdane diterpenes. *Planta Med.* **65**, 2–8 (1999).
  42. Schaller, G., Urech, K. & Giannattasio, M. Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from European subspecies of *Viscum album* L. *Phytother. Res.* **10**, 473–477 (1996).
  43. Heilmann, J., Brun, R., Mayr, S., Rali, T. & Sticher, O. Minor cytotoxic and antibacterial compounds from the rhizomes of *Amomum aculeatum*. *Phytochemistry* **56**, 1281–1285
  44. Wu, P.-L., Lin, S.-B., Huang, C.-P. & Chiou, R. Y.-Y. Antioxidative and Cytotoxic Compounds Extracted from the Sap of *Rhus succedanea*. *J. Nat. Prod.* **65**, 1719–1721 (2002).
  45. Lin, Y. M., Chen, F. C. & Lee, K. H. Hinokiflavone, a cytotoxic principle from *Rhus succedanea* and cytotoxicity of the related biflavonoids. *Planta Med.* **55**, 166–168
  46. Nielsen, B. E. Coumarin patterns in the Umbelliferae. in *In the biology and chemistry of the Umbelliferae* 325–337 (Academic Press, 1971).
  47. Hill, R. A., Kirk, D. N., Makin, H. L. J. & Murphy, G. M. *Dictionary of steroids*. (Chapman and Hall, 1991).
  48. Kubo, I., Murai, Y., Soediro, I., Soetarno, S. & Sastrodihardjo, S. Cytotoxic anthraquinones from *Rheum pulmatum*. *Phytochemistry* **31**, 1063–1065 (1992).
  49. Hu, K. *et al.* Antineoplastic agents. III: Steroidal glycosides from *Solanum nigrum*. *Planta Med.* **65**, 35–38 (1999).

50. Nagase, H., Sasaki, K., Kito, H., Haga, A. & Sato, T. Inhibitory effect of delphinidin from *Solanum melongena* on human fibrosarcoma HT-1080 invasiveness in vitro. *Planta Med.* **64**, 216–219 (1998).
51. Orjala, J., Mian, P., Rali, T. & Sticher, O. Gibbilibols A–D, Cytotoxic and Antibacterial Alkenylphenols from *Piper gibbilimum*. *J. Nat. Prod.* **61**, 939–941 (1998).
52. Lien, E. J. & Li, W. Y. in *In anticancer Chinese drugs* 38–42 (1985).
53. Hu, C. Q., Chang, J. J. & Lee, K. H. Antitumor agents, 115. Seselidiol, a new cytotoxic polyacetylene from *Seseli mairei*. *J. Nat. Prod.* **53**, 932–935 (1990).
54. Rodriguez, E., Towers, G. H. N. & Mitchell, J. C. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry* **15**, 1573–1580 (1976).
55. Barthomeuf, C., Debiton, E., Mshvildadze, V., Kemertelidze, E. & Balansard, G. In vitro activity of hederacolchisid A1 compared with other saponins from *Hedera colchica* against proliferation of human carcinoma and melanoma cells. *Planta Med.* **68**, 672–675 (2002).
56. Harborne, J. B. & Baxter, H. in *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants* 183–198 (Taylor & Francis, 1993).
57. Manske, R. H. F. & Brossi, A. in *The Alkaloids* **36**, 135–170 (1990).
58. Hong, S. W. *et al.* Antimicrobial activity of 9-O-acyl- and 9-O-benzoyl-substituted berberrubines. *Planta Med.* **66**, 361–363 (2000).
59. Beekman, A. C. *et al.* Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumour compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumour cells. *Planta Med.* **64**, 615–619 (1998).
60. Sticher, O. Plant Mono-, Di- and Sesquiterpenoids with Pharmacological or Therapeutical Activity. in *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity* 137–176 (Springer, Berlin, Heidelberg, 1977).
61. Tan, R. X., Zheng, W. F. & Tang, H. Q. Biologically active substances from the genus *Artemisia*. *Planta Med.* **64**, 295–302 (1998).
62. Adekenov, S. M., Mukhametzhanov, M. N., Kagarlitskii, A. D. & Kupriyanov, A. N. Arglabin — A new sesquiterpene lactone from *Artemisia glabella*. *Chem. Nat. Compd.* **18**, 623–624 (1982).
63. Fischer, N. H., Olivier, E. J. & Fischer, H. D. The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones. in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (eds. Herz, D. W., Grisebach, P. D. H. & D, G. W. K. S.) 65–71 (Springer Vienna, 1979).
64. Picman, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Biochem. Syst. Ecol.* **14**, 255–281 (1986).
65. Angerhofer, C. K., Guinaudeau, H., Wongpanich, V., Pezzuto, J. M. & Cordell, G. A. Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Natural Bisbenzylisoquinoline Alkaloids. *J. Nat. Prod.* **62**, 59–66 (1999).
66. Saleem, A., Husheem, M., Härkönen, P. & Pihlaja, K. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit. *J. Ethnopharmacol.* **81**, 327–336 (2002).
67. Tezuka, Y., Honda, K., Banskota, A. H., Thet, M. M. & Kadota, S. Kinmoonosides A–C, Three New Cytotoxic Saponins from the Fruits of *Acacia concinna*, a Medicinal Plant Collected in Myanmar. *J. Nat. Prod.* **63**, 1658–1664 (2000).
68. Jayatilake, G. S. *et al.* Isolation and Structures of Avicins D and G: In Vitro Tumor-Inhibitory Saponins Derived from *Acacia victoriae*. *J. Nat. Prod.* **66**, 779–783 (2003).
69. Bounthan, C., Bergmann, C., Beck, J. P., Haag-Berrurier, M. & Anton, R. Valepotriates, a new class of cytotoxic and antitumor agents. *Planta Med.* **41**, 21–28

- (1981).
70. Morita, H. & Itokawa, H. Cytotoxic and antifungal diterpenes from the seeds of *Alpinia galanga*. *Planta Med.* **54**, 117–120 (1988).
  71. Ukiya, M. *et al.* Anti-Inflammatory and Anti-Tumor-Promoting Effects of Cucurbitane Glycosides from the Roots of *Bryonia dioica*. *J. Nat. Prod.* **65**, 179–183 (2002).
  72. Kasahara, Y. *et al.* Carthami flos extract and its component, stigmaterol, inhibit tumour promotion in mouse skin two-stage carcinogenesis. *Phytother. Res.* **8**, 327–331 (1994).
  73. Harborne, J. B. & Mabry, T. J. *The Flavonoids - Advances in Research.* **23**, (Chapman and Hall, 1982).
  74. Dai, J.-R., II, J. H. C., Mahon, J. B. M. & Boyd, M. R. Zerumbone, an HIV-Inhibitory and Cytotoxic Sesquiterpene of *Zingiber Aromaticum* and *Z. Zerumbet*. *Nat. Prod. Lett.* **10**, 115–118 (1997).
  75. Stall, G. B. Anti Juvenile Hormone Agents. *Annu. Rev. Entomol.* **31**, 391–429 (1986).
  76. Chaturvedula, V. S. *et al.* New cytotoxic triterpene acids from aboveground parts of *Manihot esculenta* from the Suriname rainforest. *Planta Med.* **69**, 271–274 (2003).
  77. Munzinger, J. *et al.* FLORICAL: Checklist of the vascular indigenous flora of New Caledonia. (2016). Available at: <http://www.botanique.nc/herbier/florical>.
  78. Rageau, J. Les plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie. (1973).
  79. Graham, J. G., Quinn, M. L., Fabricant, D. S. & Farnsworth, N. R. Plants used against cancer - an extension of the work of Jonathan Hartwell. *J. Ethnopharmacol.* **73**, 347–377 (2000).
  80. Fennell, C. W. & Van Staden, J. *Crinum* species in traditional and modern medicine. *J. Ethnopharmacol.* **78**, 15–26 (2001).
  81. Kuete, V. & Efferth, T. Pharmacogenomics of Cameroonian traditional herbal medicine for cancer therapy. *J. Ethnopharmacol.* **137**, 752–766 (2011).
  82. Patel, J. R., Tripathi, P., Sharma, V., Chauhan, N. S. & Dixit, V. K. *Phyllanthus amarus*: Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology: A review. *J. Ethnopharmacol.* **138**, 286–313 (2011).
  83. Nguyen, A. . *et al.* Cytotoxic constituents from *Plumbago zeylanica*. *Fitoterapia* **75**, 500–504 (2004).
  84. Sun, L. X. *et al.* Cytotoxic constituents from *Wikstroemia indica*. *Chem. Nat. Compd.* 1–5 (2012).
  85. Sawadogo, W. R., Schumacher, M., Teiten, M.-H., Dicato, M. & Diederich, M. Traditional West African pharmacopeia, plants and derived compounds for cancer therapy. *Biochem. Pharmacol.* **84**, 1225–1240 (2012).
  86. Cragg, G. M., Kingston, D. G. I. & Newman, D. J. *Anticancer Agents from Natural Products, Second Edition.* (CRC Press, 2011).
  87. Adekenov, S. M. Chemical modification of arglabin and biological activity of its new derivatives. *Fitoterapia* **110**, 196–205 (2016).
  88. Cham, B. E. Drug therapy: Solamargine and other solasodine rhamnosyl glycosides as anticancer agents. *Mod. Chemother.* **02**, 33–49 (2013).
  89. Myers, N., Mittermeier, R. A., Mittermeier, C. G., da Fonseca, G. A. B. & Kent, J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature* **403**, 853–858 (2000).
  90. Coulerie, P. & Poullain, C. New Caledonia: A 'Hot Spot' for Valuable Chemodiversity. *Chem. Biodivers.* **12**, 841–858 (2015).
  91. Sukumaran, K. & Kuttan, R. Screening of 11 ferns for cytotoxic and antitumor potential with special reference to *Pityrogramma calomelanos*. *J. Ethnopharmacol.* **34**,

- 93–96 (1991).
92. Lai, H. Y., Lim, Y. Y. & Kim, K. H. *Blechnum Orientale* Linn-a fern with potential as antioxidant, anticancer and antibacterial agent.
  93. Lorimer, S. D. *et al.* Cytotoxicity and antimicrobial activity of plants from New Zealand's subantarctic islands. *Phytomedicine* **2**, 317–323 (1996).
  94. Chen, Y.-H. *et al.* New benzoyl glucosides and cytotoxic pterosin sesquiterpenes from *Pteris ensiformis* Burm. *Mol. Basel Switz.* **13**, 255–266 (2008).
  95. Quadri-Spinelli, T., Heilmann, J., Rali, T. & Sticher, O. Bioactive coumarin derivatives from the fern *Cyclosorus interruptus*. *Planta Med.* **66**, 728–733 (2000).
  96. Kuochih-Lai. Studies on the cytotoxic principles from *Hypolepis punctata*. (Taipei Medical University, 1992).
  97. Uddin, S. J., Grice, I. D. & Tiralongo, E. Cytotoxic Effects of Bangladeshi Medicinal Plant Extracts. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2011**, 1–7 (2011).
  98. Uddin, S. J., Grice, D. & Tiralongo, E. Evaluation of cytotoxic activity of patriscabratine, tetracosane and various flavonoids isolated from the Bangladeshi medicinal plant *Acrostichum aureum*. *Pharm. Biol.* **50**, 1276–1280 (2012).
  99. Uddin, S. J., Jason, T. L. H., Beattie, K. D., Grice, I. D. & Tiralongo, E. (2*S*,3*S*)-Sulfated Pterosin C, a Cytotoxic Sesquiterpene from the Bangladeshi Mangrove Fern *Acrostichum aureum*. *J. Nat. Prod.* **74**, 2010–2013 (2011).
  100. Fang, W. *et al.* Flavonoids from the aerial parts of *Macrothelypteris torresiana*. *Nat. Prod. Res.* **25**, 36–39 (2011).
  101. Huang, X. H. *et al.* In vitro and in vivo antitumor activity of *Macrothelypteris torresiana* and its acute/subacute oral toxicity. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* **17**, 930–934 (2010).
  102. Liu, H., Jiang, C., Xiong, C. & Ruan, J. DEDC, a new flavonoid induces apoptosis via a ROS-dependent mechanism in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicol. In Vitro* **26**, 16–23 (2012).
  103. Yuan, Q. *et al.* A new protoapigenone analog RY10-4 induces apoptosis and suppresses invasion through the PI3K/Akt pathway in human breast cancer. *Cancer Lett.* **324**, 210–220 (2012).
  104. Liu, H., Xiao, Y., Xiong, C., Wei, A. & Ruan, J. Apoptosis induced by a new flavonoid in human hepatoma HepG2 cells involves reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction and MAPK activation. *Eur. J. Pharmacol.* **654**, 209–216 (2011).
  105. Yuan, Q. *et al.* A novel, broad-spectrum antitumor compound containing the 1-hydroxycyclohexa-2,5-dien-4-one group: The disclosure of a new antitumor pharmacophore in protoapigenone 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 3427–3430 (2011).
  106. Ham, Y.-M. *et al.* Investigation of the component of *Lycopodium serratum* extract that inhibits proliferation and mediates apoptosis of human HL-60 leukemia cells. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 2629–2634 (2012).
  107. Wittayalai, S. *et al.* Lycophlegmariols A–D: Cytotoxic serratene triterpenoids from the club moss *Lycopodium phlegmaria* L. *Phytochemistry* **76**, 117–123 (2012).
  108. Mandal, S. K. *et al.* Lycopodine from *Lycopodium clavatum* extract inhibits proliferation of HeLa cells through induction of apoptosis via caspase-3 activation. *Eur. J. Pharmacol.* **626**, 115–122 (2010).
  109. Yadav, V. R., Prasad, S., Sung, B., Kannappan, R. & Aggarwal, B. B. Targeting Inflammatory Pathways by Triterpenoids for Prevention and Treatment of Cancer. *Toxins* **2**, 2428–2466 (2010).
  110. Zhang, Y.-J. *et al.* Sesquiterpenoids and Cytotoxic Lignans from the Bark of

- Libocedrus chevalieri*. *J. Nat. Prod.* **70**, 1368–1370 (2007).
111. Liu, H., Chou, G.-X., Wang, J.-M., Ji, L.-L. & Wang, Z.-T. Steroidal saponins from the rhizomes of *Dioscorea bulbifera* and their cytotoxic activity. *Planta Med.* **77**, 845–848 (2011).
112. Lu, C., Nan, K. & Jiao, M. Inhibition of cellular proliferation and induction of apoptosis in human esophageal carcinoma cell lines by extracts of *Dioscorea bulbifera* L and Chinese *Angelica*. *J. Nanjing Med. Univ.* **23**, 398–402 (2009).
113. Itharat, A. *et al.* In vitro cytotoxic activity of Thai medicinal plants used traditionally to treat cancer. *J. Ethnopharmacol.* **90**, 33–38 (2004).
114. Yokosuka, A., Sato, K., Yamori, T. & Mimaki, Y. Triterpene Glycosides from *Curculigo orchoides* and Their Cytotoxic Activity. *J. Nat. Prod.* **73**, 1102–1106 (2010).
115. Yokosuka, A., Sato, K. & Mimaki, Y. Cycloartane glycosides from the rhizomes of *Curculigo orchoides*. *Phytochemistry* **71**, 2174–2181 (2010).
116. Wang, J.-M. *et al.* Antitumor activity of *Dioscorea bulbifera* L. rhizome in vivo. *Fitoterapia* **83**, 388–394 (2012).
117. Yu, Z., Liu, X., McCulloch, M. & Gao, J. Anticancer effects of various fractions extracted from *Dioscorea bulbifera* on mice bearing HepA. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J. Chin. Mater. Medica* **29**, 563–567 (2004).
118. Tan, M. L., Muhammad, T. S. T., Najimudin, N. & Sulaiman, S. F. Growth arrest and non-apoptotic programmed cell death associated with the up-regulation of c-myc mRNA expression in T-47D breast tumor cells following exposure to *Epipremnum pinnatum* (L.) Engl. hexane extract. *J. Ethnopharmacol.* **96**, 375–383 (2005).
119. Koschek, P. R., Alviano, D. S., Alviano, C. S. & Gattass, C. R. The husk fiber of *Cocos nucifera* L. (Palmae) is a source of anti-neoplastic activity. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **40**, 1339–1343 (2007).
120. Hamdy, A.-H. A. *et al.* Bioactive phenolic compounds from the Egyptian Red Sea seagrass *Thalassodendron ciliatum*. *Z. Naturforschung C J. Biosci.* **67**, 291–296 (2012).
121. Kilani, S. *et al.* In vitro evaluation of antibacterial, antioxidant, cytotoxic and apoptotic activities of the tubers infusion and extracts of *Cyperus rotundus*. *Bioresour. Technol.* **99**, 9004–9008 (2008).
122. Kilani, S. *et al.* Comparative study of *Cyperus rotundus* essential oil by a modified GC/MS analysis method. Evaluation of its antioxidant, cytotoxic, and apoptotic effects. *Chem. Biodivers.* **5**, 729–742 (2008).
123. Sayed, H. M., Mohamed, M. H., Farag, S. F., Mohamed, G. A. & Proksch, P. A new steroid glycoside and furochromones from *Cyperus rotundus* L. *Nat. Prod. Res.* **21**, 343–350 (2007).
124. Kilani-Jaziri, S. *et al.* Relationship correlation of antioxidant and antiproliferative capacity of *Cyperus rotundus* products towards K562 erythroleukemia cells. *Chem. Biol. Interact.* **181**, 85–94 (2009).
125. K. Carte', B. *et al.* Aciculatin, a novel flavone-C-glycoside with DNA binding activity from *chrysopogon aciculatis*. *Tetrahedron* **47**, 1815–1822 (1991).
126. Lai, C.-Y. *et al.* Aciculatin Induces p53-Dependent Apoptosis via MDM2 Depletion in Human Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *PLoS ONE* **7**, e42192 (2012).
127. Albert-Baskar, A. & Ignacimuthu, S. Chemopreventive effect of *Cynodon dactylon* (L.) Pers. extract against DMH-induced colon carcinogenesis in experimental animals. *Exp. Toxicol. Pathol.* **62**, 423–431 (2010).
128. Baskar, A.-A., Al Numair, K. S., Alsaif, M. A. & Ignacimuthu, S. In vitro antioxidant and antiproliferative potential of medicinal plants used in traditional Indian medicine to treat cancer. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* **17**, 145–156 (2012).

129. Siriwatanametanon, N., Fiebich, B. L., Efferth, T., Prieto, J. M. & Heinrich, M. Traditionally used Thai medicinal plants: In vitro anti-inflammatory, anticancer and antioxidant activities. *J. Ethnopharmacol.* **130**, 196–207 (2010).
130. Merza, J. *et al.* New cytotoxic guttiferone analogues from *Garcinia virgata* from New Caledonia. *Planta Med.* **72**, 87–89 (2006).
131. Toribio, A. *et al.* Novel *seco*-Dibenzopyrrocoline Alkaloid from *Cryptocarya o ubatchensis*. *Org. Lett.* **8**, 3825–3828 (2006).
132. Mohamad, K. *et al.* Tirucallane triterpenes from *Dysoxylum macranthum*. *Phytochemistry* **52**, 1461–1468 (1999).
133. Montagnac, A., Provost, J. P., Litaudon, M. & Païs, M. Antimitotic and cytotoxic constituents of *Myodocarpus gracilis*. *Planta Med.* **63**, 365–366 (1997).
134. Éparvier, V. *et al.* Cytotoxic farnesyl glycosides from *Pittosporum pancheri*. *Phytochemistry* **68**, 604–608 (2007).
135. Litaudon, M., Gaspard, C. & Sévenet, T. Morierinin: a new cytotoxic cucurbitacin from the leaves of *Morierina montana* Vieill. *Nat. Prod. Res.* **17**, 229–233 (2003).
136. Jolly, C. *et al.* Cytotoxic turrianes of *Kermadecia elliptica* from the New Caledonian rainforest. *Phytochemistry* **69**, 533–540 (2008).
137. Tillequin, F. & Koch, M. De l'acronycine aux dérivés de la benzo[b]acronycine : conception et développement d'une nouvelle série d'antitumoraux. *Ann. Pharm. Fr.* **63**, 35–43 (2005).
138. Chosson, E. *et al.* Cytotoxic evaluation of sarcodifurines A and B, two novel dihydrofuroquinolines from *Sarcomelicope follicularis* (Rutaceae). *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **23**, 704–707 (2008).
139. Fokialakis, N. *et al.* Furomegistines I and II, two furanopyridine alkaloids from the bark of *Sarcomelicope megistophylla*. *Phytochemistry* **57**, 593–596 (2001).
140. Fokialakis, N. *et al.* Megistosarcimine and megistosarconine, two alkaloids from *Sarcomelicope megistophylla*. *Phytochemistry* **52**, 1745–1748 (1999).
141. Fokialakis, N., Magiatis, P., Terzis, A., Tillequin, F. & Skaltsounis, A.-L. Cyclomegistine, the first alkaloid with the new cyclobuta[b]quinoline ring system from *Sarcomelicope megistophylla*. *Tetrahedron Lett.* **42**, 5323–5325 (2001).
142. Bousserouel, H. *et al.* New biologically active linear triterpenes from the bark of three new-caledonian *Cupaniopsis* species. *Tetrahedron* **61**, 845–851 (2005).
143. Allouche, N. *et al.* Biologically active tetralones from New Caledonian *Zygogynum* spp. *Phytochemistry* **69**, 1750–1755 (2008).
144. Allouche, N. *et al.* Cytotoxic sesquiterpenoids from Winteraceae of Caledonian rainforest. *Phytochemistry* **70**, 546–553 (2009).
145. Fomekong Fotsop, D. *et al.* Isolation and characterization of two new drimanes from *Zygogynum baillonii* and synthesis of analogues. *Tetrahedron* **64**, 2192–2197 (2008).
146. Grougnet, R. *et al.* *seco*-Cycloartane Triterpenes from *Gardenia aubryi*. *J. Nat. Prod.* **69**, 1711–1714 (2006).
147. Thieury, C. Recherche de composés cytotoxiques dans la biodiversité végétale de la Nouvelle-Calédonie. (Université de la Nouvelle-Calédonie, 2016).
148. Thieury, C. *et al.* Mechanisms of action and structure-activity relationships of cytotoxic flavokawain derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 1817–1829 (2017).
149. Thieury, C. *et al.* Cyclobutane dimers from *Diospyros macrocarpa*. *Nat. Prod. Commun.* **12**, 1277–1282 (2017).
150. Gul, M. Z. *et al.* Evaluation of *Abelmoschus moschatus* extracts for antioxidant, free radical scavenging, antimicrobial and antiproliferative activities using in vitro

- assays. *Complement. Altern. Med.* **11**, 64–76 (2011).
151. Bhutia, S. K., Mallick, S. K., Maiti, S. & Maiti, T. K. Inhibitory effect of Abrus abrin-derived peptide fraction against Dalton's lymphoma ascites model. *Phytomedicine* **16**, 377–385 (2009).
  152. Ghosh, D. & Maiti, T. K. Immunomodulatory and anti-tumor activities of native and heat denatured Abrus agglutinin. *Immunobiology* **212**, 589–599 (2007).
  153. Bhutia, S. K., Mallick, S. K., Maiti, S. & Maiti, T. K. Antitumor and proapoptotic effect of Abrus agglutinin derived peptide in Dalton's lymphoma tumor model. *Chem. Biol. Interact.* **174**, 11–18 (2008).
  154. Ramnath, V., Rekha, P. S., Kuttan, G. & Kuttan, R. Regulation of Caspase-3 and Bcl-2 Expression in Dalton's Lymphoma Ascites Cells by Abrin. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **6**, 233–238 (2009).
  155. Bhutia, S. K. *et al.* Induction of mitochondria-dependent apoptosis by Abrus agglutinin derived peptides in human cervical cancer cell. *Toxicol. In Vitro* **22**, 344–351 (2008).
  156. Bhutia, S. K., Mallick, S. K., Maiti, S., Mishra, D. & Maiti, T. K. Abrus abrin derived peptides induce apoptosis by targeting mitochondria in HeLa cells. *Cell Biol. Int.* **33**, 720–727 (2009).
  157. Liu, Y.-H., Peck, K. & Lin, J.-Y. Involvement of Prohibitin Upregulation in Abrin-Triggered Apoptosis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2012**, 1–11 (2012).
  158. Bradacs, G., Maes, L. & Heilmann, J. In vitro cytotoxic, antiprotozoal and antimicrobial activities of medicinal plants from Vanuatu. *Phytother. Res.* n/a–n/a (2009). doi:10.1002/ptr.2981
  159. Babu, B. H., Shylesh, B. S. & Padikkala, J. Tumour reducing and anticarcinogenic activity of *Acanthus ilicifolius* in mice. *J. Ethnopharmacol.* **79**, 27–33 (2002).
  160. Subbarayan, P. R. *et al.* Anti-proliferative and anti-cancer properties of *Achyranthes aspera*: Specific inhibitory activity against pancreatic cancer cells. *J. Ethnopharmacol.* **131**, 78–82 (2010).
  161. Subbarayan, P. R. *et al.* *Achyranthes aspera* (Apamarg) leaf extract inhibits human pancreatic tumor growth in athymic mice by apoptosis. *J. Ethnopharmacol.* **142**, 523–530 (2012).
  162. Liu, H. *et al.* Three novel 3,4-seco-podocarpane trinorditerpenoids from *Aleurites moluccana*. *Tetrahedron Lett.* **49**, 5150–5151 (2008).
  163. Sowemimo, A., van de Venter, M., Baatjies, L. & Koekemoer, T. Cytotoxic activity of selected Nigerian plants. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **6**, (2009).
  164. George, S. *et al.* Cytotoxicity screening of Bangladeshi medicinal plant extracts on pancreatic cancer cells. *BMC Complement. Altern. Med.* **10**, 52 (2010).
  165. Sharaf, M., El-Ansari, M. A. & Saleh, N. A. M. New flavonoids from *Avicenniamarina*. *Fitoterapia* **71**, 274–277 (2000).
  166. Lin, K.-L. *et al.* Furano-1,2-Naphthoquinone Inhibits Src and PI3K/Akt Signaling Pathways in Ca9-22 Human Oral Squamous Carcinoma Cells. *Integr. Cancer Ther.* **13**, NP18–28 (2014).
  167. Han, L. *et al.* Unusual Naphthoquinone Derivatives from the Twigs of *Avicennia marina*. *J. Nat. Prod.* **70**, 923–927 (2007).
  168. Han, L. *et al.* New abietane diterpenoids from the mangrove *Avicennia marina*. *Planta Med.* **74**, 432–437 (2008).
  169. Folmer, F., Jaspars, M., Dicato, M. & Diederich, M. Photosynthetic marine organisms as a source of anticancer compounds. *Phytochem. Rev.* **9**, 557–579 (2010).
  170. Lingadurai, S., Roy, S., Joseph, R. V. & Nath, L. K. Antileukemic activity of the leaf

- extract of *Bischofia javanica* blume on human leukemic cell lines. *Indian J. Pharmacol.* **43**, 143–149 (2011).
171. Vadivelu, R. K., Yeap, S. K., Ali, A. M., Hamid, M. & Alitheen, N. B. Betulinic Acid Inhibits Growth of Cultured Vascular Smooth Muscle Cells *In Vitro* by Inducing G 1 Arrest and Apoptosis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2012**, 1–7 (2012).
172. Wada, S. & Tanaka, R. Betulinic acid and its derivatives, potent DNA topoisomerase II inhibitors, from the bark of *Bischofia javanica*. *Chem. Biodivers.* **2**, 689–694 (2005).
173. Chiang, L.-C., Cheng, H.-Y., Chen, C.-C. & Lin, C.-C. In vitro anti-leukemic and antiviral activities of traditionally used medicinal plants in Taiwan. *Am. J. Chin. Med.* **32**, 695–704 (2004).
174. Huang, L. *et al.* Blumeaxanthene II, a novel xanthene from *Blumea riparia* DC. *Fitoterapia* **81**, 389–392 (2010).
175. Srivastava, R., Saluja, D., Dwarakanath, B. S. & Chopra, M. Inhibition of Human Cervical Cancer Cell Growth by Ethanolic Extract of *Boerhaavia diffusa* Linn. (Punarnava) Root. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2011**, 1–13 (2011).
176. Mehrotra, S., Singh, V. K., Agarwal, S. S., Maurya, R. & Srimal, R. C. Antilymphoproliferative Activity of Ethanolic Extract of *Boerhaavia diffusa* Roots. *Exp. Mol. Pathol.* **72**, 236–242 (2002).
177. Han, L. *et al.* New Diterpenoids from the Marine Mangrove *Bruguiera gymnorhiza*. *J. Nat. Prod.* **67**, 1620–1623 (2004).
178. Han, L. *et al.* Three new pimaren diterpenoids from marine mangrove plant, *Bruguiera gymnorhiza*. *Pharm.* **60**, 705–707 (2005).
179. Das, B. *et al.* New diterpenoids from *Caesalpinia* species and their cytotoxic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 2847–2850 (2010).
180. Chan, K. M. *et al.* The pyranoxanthone inophyllin A induces oxidative stress mediated-apoptosis in Jurkat T lymphoblastic leukemia cells. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 2916–2922 (2012).
181. Yimdjo, M. C. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic agents from *Calophyllum inophyllum*. *Phytochemistry* **65**, 2789–2795 (2004).
182. Dai, H.-F. *et al.* Caloxanthenes O and P: Two New Prenylated Xanthenes from *Calophyllum inophyllum*. *Molecules* **15**, 606–612 (2010).
183. Kulisic-Bilusic, T., Schmöller, I., Schnäbele, K., Siracusa, L. & Ruberto, G. The anticarcinogenic potential of essential oil and aqueous infusion from caper (*Capparis spinosa* L.). *Food Chem.* **132**, 261–267 (2012).
184. Khaleeliah, W. M. H. Screening for Anticancer Activity of Palestine Plants.
185. Lam, S.-K. & Ng, T.-B. A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (*Capparis spinosa*) seeds. *Phytomedicine* **16**, 444–450 (2009).
186. Stévigny, C. *et al.* Cytotoxic aporphine alkaloids from *Cassytha filiformis*. *Planta Med.* **68**, 1042–1044 (2002).
187. Hoet, S. *et al.* Alkaloids from *Cassytha filiformis* and related aporphines: antitrypanosomal activity, cytotoxicity, and interaction with DNA and topoisomerases. *Planta Med.* **70**, 407–413 (2004).
188. Prayong, P., Barusrux, S. & Weerapreeyakul, N. Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants. *Fitoterapia* **79**, 598–601 (2008).
189. Jeba Sunil, J. A. *et al.* Cytotoxic Effect of *Cayratia carnosa* Leaves on Human Breast Cancer Cell Lines. *Int. J. Cancer Res.* **5**, 115–122 (2009).
190. Weng, J.-R. & Yen, M.-H. New dihydroagarofuranoid sesquiterpenes from

- Celastrus paniculatus. *Helv. Chim. Acta* **93**, 1716–1724 (2010).
191. Pittella, F., Dutra, R. C., Junior, D. D., Lopes, M. T. P. & Barbosa, N. R. Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L) Urb. *Int. J. Mol. Sci.* **10**, 3713–3721 (2009).
  192. Babu, T. D., Kuttan, G. & Padikkala, J. Cytotoxic and anti-tumour properties of certain taxa of Umbelliferae with special reference to *Centella asiatica* (L.) Urban. *J. Ethnopharmacol.* **48**, 53–57 (1995).
  193. Oh, H. M. *et al.* Inhibitory activity of 6-O-angeloylprenolin from *Centipeda minima* on farnesyl protein transferase. *Arch. Pharm. Res.* **29**, 64–66 (2006).
  194. Ding, L.-F. *et al.* Two new terpene glucosides and antitumor agents from *Centipeda minima*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **11**, 732–736 (2009).
  195. Su, M., Li, Y., Chung, H. Y. & Ye, W. 2 $\beta$ -(Isobutyryloxy)florilenalin, a Sesquiterpene Lactone Isolated from the Medicinal Plant *Centipeda minima*, Induces Apoptosis in Human Nasopharyngeal Carcinoma CNE Cells. *Molecules* **14**, 2135–2146 (2009).
  196. Wu, P. *et al.* Supercritical fluid extraction assisted isolation of sesquiterpene lactones with antiproliferative effects from *Centipeda minima*. *Phytochemistry* **76**, 133–140 (2012).
  197. Su, M., Chung, H. Y. & Li, Y. 6-O-Angeloylenolin induced cell-cycle arrest and apoptosis in human nasopharyngeal cancer cells. *Chem. Biol. Interact.* **189**, 167–176 (2011).
  198. Changlong, L. *et al.* 6-O-Angeloylenolin induces apoptosis through a mitochondrial/caspase and NF-kappaB pathway in human leukemia HL60 cells. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* **62**, 401–409 (2008).
  199. Liu, Y. *et al.* Small Compound 6-O-Angeloylplenolin Induces Mitotic Arrest and Exhibits Therapeutic Potentials in Multiple Myeloma. *PLoS ONE* **6**, e21930 (2011).
  200. Cheenpracha, S., Karalai, C., Ponglimanont, C., Chantrapromma, K. & others. New cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera manghas*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **52**, 1023–1025 (2004).
  201. Zhang, X. P., Liu, M. S., Pei, Y. H., Zhang, J. Q. & Kang, S. L. Phenylpropionic acid derivates from the bark of *Cerbera manghas*. *Fitoterapia* **81**, 852–854 (2010).
  202. Zhao, Q. *et al.* Neriifolin from seeds of *Cerbera manghas* L. induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Fitoterapia* **82**, 735–741 (2011).
  203. B, F. *et al.* 2'-epi-2'-O-Acetylthevetin B extracted from seeds of *Cerbera manghas* L. induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Chem. Biol. Interact.* **183**, 142–153 (2010).
  204. Feng, B., Guo, Y.-W., Huang, C.-G., Li, L. & Jiao, B.-H.  $\beta$ -d-Glucosyl-(1-4)- $\alpha$ -l-thevetosides of 17 $\beta$ -digitoxigenin from seeds of *Cerbera manghas* L. induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Exp. Toxicol. Pathol.* **64**, 403–410 (2012).
  205. Masuda, T. *et al.* Flow cytometric estimation on cytotoxic activity of leaf extracts from seashore plants in subtropical Japan: isolation, quantification and cytotoxic action of (-)-deoxy podophyllotoxin. *Phytother. Res.* **16**, 353–358 (2002).
  206. Wang, G.-F. *et al.* Tanghinigenin from seeds of *Cerbera manghas* L. induces apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **30**, 31–36 (2010).
  207. Chang, L. C. *et al.* Activity-guided isolation of constituents of *Cerbera manghas* with antiproliferative and antiestrogenic activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 2431–2434 (2000).
  208. Maslovskaya, L. A. *et al.* Isolation and Confirmation of the Proposed Cleistanthol

- Biogenic Link from *Croton insularis*. *Org. Lett.* **13**, 1032–1035 (2011).
209. Cheenpracha, S., Karalai, C., Ponglimanont, C. & Kanjana-Opas, A. Candenatenins A–F, Phenolic Compounds from the Heartwood of *Dalbergia candenatensis*. *J. Nat. Prod.* **72**, 1395–1398 (2009).
210. Cheenpracha, S., Ritthiwigrom, T., Karalai, C. & Laphookhieo, S. Candenatenins G–K, phenolic compounds from *Dalbergia candenatensis* heartwood. *Phytochem. Lett.* **5**, 708–712 (2012).
211. Coulerie, P. Etude phytochimique et pharmacologique de plantes de Nouvelle-Calédonie à potentialités anti-dengue. (Université de la Nouvelle-Calédonie, 2012).
212. Van Tri, M., Polonsky, J., Merienne, C. & Sevenet, T. Soularubinone, a new antileukemic quassionoid from *Soulamea tomentosa*. *J. Nat. Prod.* **44**, 279–284 (1981).
213. Mothana, R. A. A. *et al.* Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities and Phytochemical Screening of Some Yemeni Medicinal Plants. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **7**, 323–330 (2010).
214. Dai, J. *et al.* Phenylacetic acid derivatives and a thioamide glycoside from *Entada phaseoloides*. *Phytochemistry* **30**, 3749–3752 (1991).
215. Innok, P., Rukachaisirikul, T. & Suksamrarn, A. Flavanoids and pterocarpanes from the bark of *Erythrina fusca*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **57**, 993–996 (2009).
216. Innok, P., Rukachaisirikul, T., Phongpaichit, S. & Suksamrarn, A. Fuscacarpanes A–C, new pterocarpanes from the stems of *Erythrina fusca*. *Fitoterapia* **81**, 518–523 (2010).
217. Rifai, Y., Arai, M. A., Sadhu, S. K., Ahmed, F. & Ishibashi, M. New Hedgehog/GLI signaling inhibitors from *Excoecaria agallocha*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 718–722 (2011).
218. Chen, I. S., Chen, J. J., Duh, C. Y. & Tsai, I. L. Cytotoxic lignans from Formosan *Hernandia nymphaeifolia*. *Phytochemistry* **45**, 991–996 (1997).
219. Chen, I. S., Chen, J. J., Duh, C. Y., Tsai, I. L. & Chang, C. T. New aporphine alkaloids and cytotoxic constituents of *Hernandia nymphaeifolia*. *Planta Med.* **63**, 154–157 (1997).
220. Chen, J. J., Ishikawa, T., Duh, C. Y., Tsai, I. L. & Chen, I. S. New dimeric aporphine alkaloids and cytotoxic constituents of *Hernandia nymphaeifolia*. *Planta Med.* **62**, 528–533 (1996).
221. Yazan, L. S. *et al.* Effect of kenaf seed oil from different ways of extraction towards ovarian cancer cells. *Food Bioprod. Process.* **89**, 328–332 (2011).
222. Moujir, L. *et al.* Cytotoxic activity of lignans from *Hibiscus cannabinus*. *Fitoterapia* **78**, 385–387 (2007).
223. Chen, J.-J. *et al.* A new cytotoxic amide from the stem wood of *Hibiscus tiliaceus*. *Planta Med.* **72**, 935–938 (2006).
224. Chang, C.-I., Kuo, C.-C., Chang, J.-Y. & Kuo, Y.-H. Three New Oleanane-Type Triterpenes from *Ludwigia octovalvis* with Cytotoxic Activity against Two Human Cancer Cell Lines. *J. Nat. Prod.* **67**, 91–93 (2004).
225. Wu, S.-J. *et al.* Chlorophyll a, an active anti-proliferative compound of *Ludwigia octovalvis*, activates the CD95 (APO-1/CD95) system and AMPK pathway in 3T3-L1 cells. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* **48**, 716–721 (2010).
226. Kar, B. *et al.* Evaluation of antitumor activity of *Mimusops elengi* leaves on Ehrlich's ascites carcinoma-treated mice. *J. Diet. Suppl.* **9**, 166–177 (2012).
227. Mahavorasirikul, W., Viyanant, V., Chaijaroenkul, W., Itharat, A. & Na-Bangchang, K. Cytotoxic activity of Thai medicinal plants against human cholangiocarcinoma, laryngeal and hepatocarcinoma cells in vitro. *BMC Complement. Altern. Med.* **10**, 55 (2010).
228. Ganesh, G., Abhishek, T., Saurabh, M. & Sarada, N. C. Cytotoxic and apoptosis

- induction potential of *Mimusops elengi* L. in human cervical cancer (SiHa) cell line. *J. King Saud Univ. - Sci.* **26**, 333–337 (2014).
229. Clafshenkel, W. P. *et al.* *Morinda citrifolia* (Noni) Juice Augments Mammary Gland Differentiation and Reduces Mammary Tumor Growth in Mice Expressing the Unactivated c-*erb* B2 Transgene. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2012**, 1–15 (2012).
230. Arpornsuwan, T. & Punjanon, T. Tumor cell-selective antiproliferative effect of the extract from *Morinda citrifolia* fruits. *Phytother. Res.* **20**, 515–517 (2006).
231. Takashima, J. *et al.* New constituents from the leaves of *Morinda citrifolia*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **55**, 343–345 (2007).
232. Kamiya, K. *et al.* Inhibitory effect of anthraquinones isolated from the Noni (*Morinda citrifolia*) root on animal A-, B- and Y-families of DNA polymerases and human cancer cell proliferation. *Food Chem.* **118**, 725–730 (2010).
233. Hirazumi, A. & Furusawa, E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia*(noni) with antitumour activity. *Phytother. Res.* **13**, 380–387 (1999).
234. Liu, G. *et al.* Two novel glycosides from the fruits of *Morinda citrifolia* (noni) inhibit AP-1 transactivation and cell transformation in the mouse epidermal JB6 cell line. *Cancer Res.* **61**, 5749–5756 (2001).
235. Nualsanit, T. *et al.* Damnacanthal, a noni component, exhibits antitumorogenic activity in human colorectal cancer cells. *J. Nutr. Biochem.* **23**, 915–923 (2012).
236. Furusawa, E., Hirazumi, A., Story, S. & Jensen, J. Antitumour potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice. *Phytother. Res.* **17**, 1158–1164 (2003).
237. Tasl̂skÄ±n, E. İ̂ . *et al.* Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. *Cell Biochem. Funct.* **27**, 542–546 (2009).
238. Thani, W., Vallisuta, O., Siripong, P. & Ruangwises, N. Anti-proliferative and antioxidative activities of Thai noni/Yor (*Morinda citrifolia* Linn.) leaf extract. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **41**, 482–489 (2010).
239. Lv, L., Chen, H., Ho, C.-T. & Sang, S. Chemical components of the roots of Noni (*Morinda citrifolia*) and their cytotoxic effects. *Fitoterapia* **82**, 704–708 (2011).
240. Akihisa, T. *et al.* Melanogenesis-Inhibitory Saccharide Fatty Acid Esters and Other Constituents of the Fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *Chem. Biodivers.* **9**, 1172–1187 (2012).
241. Wu, T.-S. *et al.* Structure and synthesis of murrapanine, a novel skeletal indole-naphthoquinone alkaloid and cytotoxic principal from *Murraya paniculata* var. *omphalocarpa*. *Tetrahedron Lett.* **30**, 6649–6652 (1989).
242. Manosroi, J., Boonpisuttinant, K., Manosroi, W. & Manosroi, A. Anti-proliferative activities on HeLa cancer cell line of Thai medicinal plant recipes selected from MANOSROI II database. *J. Ethnopharmacol.* **142**, 422–431 (2012).
243. Al-Trawneh, S. A. *et al.* Synthesis and biological evaluation of tetracyclic fluoroquinolones as antibacterial and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 5873–5884 (2010).
244. Kuo, Y.-C., Kuo, P.-L., Hsu, Y.-L., Cho, C.-Y. & Lin, C.-C. Ellipticine induces apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Life Sci.* **78**, 2550–2557 (2006).
245. Kim, J. Y. *et al.* Ellipticine induces apoptosis in human endometrial cancer cells: The potential involvement of reactive oxygen species and mitogen-activated protein

- kinases. *Toxicology* **289**, 91–102 (2011).
246. Fang, K., Chen, S.-P., Lin, C.-W., Cheng, W.-C. & Huang, H.-T. Ellipticine-induced apoptosis depends on Akt translocation and signaling in lung epithelial cancer cells. *Lung Cancer* **63**, 227–234 (2009).
247. Kuo, P.-L., Hsu, Y.-L., Chang, C.-H. & Lin, C.-C. The mechanism of ellipticine-induced apoptosis and cell cycle arrest in human breast MCF-7 cancer cells. *Cancer Lett.* **223**, 293–301 (2005).
248. Kuroda, M. *et al.* Cytotoxic alkaloids from the barks of *Ochrosia elliptica*. *Nat. Med.* **53**, 272 (1998).
249. Murphy, B. T. Isolation and structure elucidation of antiproliferative natural products from Madagascar. (Virginia Tech, 2007).
250. Lee, S. H., Jaganath, I. B., Wang, S. M. & Sekaran, S. D. Antimetastatic Effects of *Phyllanthus* on Human Lung (A549) and Breast (MCF-7) Cancer Cell Lines. *PLoS ONE* **6**, e20994 (2011).
251. Abhyankar, G. *et al.* Hairy root extract of *Phyllanthus amarus* induces apoptotic cell death in human breast cancer cells. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **11**, 526–532 (2010).
252. Harikumar, K. B., Kuttan, G. & Kuttan, R. *Phyllanthus amarus* inhibits cell growth and induces apoptosis in Dalton's lymphoma ascites cells through activation of caspase-3 and downregulation of Bcl-2. *Integr. Cancer Ther.* **8**, 190–194 (2009).
253. Tang, Y.-Q., Jaganath, I. B. & Sekaran, S. D. *Phyllanthus* spp. Induces Selective Growth Inhibition of PC-3 and MeWo Human Cancer Cells through Modulation of Cell Cycle and Induction of Apoptosis. *PLoS ONE* **5**, e12644 (2010).
254. Poompachee, K. & Chudapongse, N. Comparison of the antioxidant and cytotoxic activities of *Phyllanthus virgatus* and *Phyllanthus amarus* extracts. *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent.* **21**, 24–29 (2012).
255. Islam, A., Selvan, T., Mazumder, U. K., Gupta, M. & Ghosal, S. Antitumour effect of phyllanthin and hypophyllanthin from *Phyllanthus amarus* against Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Pharmacologyonline* **2**, 796–807 (2008).
256. Sureban, S. M. *et al.* Therapeutic Effects of *Phyllanthus* Species: Induction of TNF- $\alpha$ -mediated Apoptosis in HepG2 Hepatocellular Carcinoma Cells. *Am. J. Pharmacol. Toxicol.* **1**, 65–71 (2007).
257. Leite, D. F. *et al.* The cytotoxic effect and the multidrug resistance reversing action of lignans from *Phyllanthus amarus*. *Planta Med.* **72**, 1353–1358 (2006).
258. Rajeshkumar, N. V. *et al.* Antitumour and anticarcinogenic activity of *Phyllanthus amarus* extract. *J. Ethnopharmacol.* **81**, 17–22 (2002).
259. Júnior, R. F. de A. Growth inhibitory effects of *Phyllanthus niruri* extracts in combination with cisplatin on cancer cell lines. *World J. Gastroenterol.* **18**, 4162 (2012).
260. Lin, L.-C., Yang, L.-L. & Chou, C.-J. Cytotoxic naphthoquinones and plumbagic acid glucosides from *Plumbago zeylanica*. *Phytochemistry* **62**, 619–622 (2003).
261. Sathya, S. *et al.* 3 $\beta$ -Hydroxylup-20(29)-ene-27,28-dioic acid dimethyl ester, a novel natural product from *Plumbago zeylanica* inhibits the proliferation and migration of MDA-MB-231 cells. *Chem. Biol. Interact.* **188**, 412–420 (2010).
262. Raihan, M. O. *et al.* *Plumbago zeylanica* L. Root Induced Apoptosis of Ehrlich Ascites Carcinoma Cell. *Am. J. Drug Discov. Dev.* **2**, 124–134 (2012).
263. Chen, C.-A., Chang, H.-H., Kao, C.-Y., Tsai, T.-H. & Chen, Y.-J. Plumbagin, Isolated from *Plumbago zeylanica*, Induces Cell Death through Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells. *Pancreatology* **9**, 797–809 (2009).
264. Nazeem, S. *et al.* Plumbagin induces cell death through a copper-redox cycle

- mechanism in human cancer cells. *Mutagenesis* **24**, 413–418 (2009).
265. Ali, A. M. *et al.* Antiviral and cytotoxic activities of some plants used in Malaysian indigenous medicine. *Pertanika J. Trop. Agric. Sci.* **19**, 129–136 (1996).
266. Chen, T. *et al.* Sulfated modification and cytotoxicity of *Portulaca oleracea* L. polysaccharides. *Glycoconj. J.* **27**, 635–642 (2010).
267. Yoon, J.-W., Ham, S. S. & Jun, H. S. *Portulaca oleracea* and tumor cell growth. (1999).
268. Yan, J. *et al.* Homoisoflavonoids from the medicinal plant *Portulaca oleracea*. *Phytochemistry* **80**, 37–41 (2012).
269. Selvam, T. N., Venkatakrishnan, V., Damodar, K. S. & Elumalai, P. Antioxidant and tumor cell suppression potential of *Premna serratifolia* Linn leaf. *Toxicol. Int.* **19**, 31–34 (2012).
270. Vo, T. N. *et al.* Constituents of the leaves of *Pseuderanthemum carruthersii* (Seem.) Guill. var. *atropurpureum* (Bull.) Fosb. *Phytochem. Lett.* **5**, 673–676 (2012).
271. Hong, L. S., Ibrahim, D. & Kassim, J. Assessment of in vivo and in vitro cytotoxic activity of hydrolysable tannin extracted from *Rhizophora apiculata* barks. (Report). *World J Microbiol Biotechnol* **27**, 2737–2740 (2011).
272. Jonville, M. C. *et al.* Antiplasmodial, anti-inflammatory and cytotoxic activities of various plant extracts from the Mascarene Archipelago. *J. Ethnopharmacol.* **136**, 525–531 (2011).
273. Bowen-Forbes, C. S., Zhang, Y. & Nair, M. G. Anthocyanin content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. *J. Food Compos. Anal.* **23**, 554–560 (2010).
274. Wegiera, M., Smolarz, H. D. & Bogucka-Kocka, A. *Rumex* L. species induce apoptosis in 1301, EOL-1 and H-9 cell lines. *Acta Pol. Pharm.* **69**, 487–499 (2012).
275. Heo, K.-S., Lee, S.-J. & Lim, K.-T. Cytotoxic effect of glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* L. through the inhibition of hydroxyl radical-induced DNA-binding activities of NF-kappa B in HT-29 cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **17**, 45–54 (2004).
276. Lee, S.-J. & Lim, K.-T. Antioxidative Effects of Glycoprotein Isolated from *Solanum nigrum* Linne on Oxygen Radicals and its Cytotoxic Effects on the MCF-7 Cell. *J. Food Sci.* **68**, 466–470 (2003).
277. Huang, H.-C., Syu, K.-Y. & Lin, J.-K. Chemical Composition of *Solanum nigrum* Linn Extract and Induction of Autophagy by Leaf Water Extract and Its Major Flavonoids in AU565 Breast Cancer Cells. *J. Agric. Food Chem.* **58**, 8699–8708 (2010).
278. Lim, K.-T. Glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* L. kills HT-29 cells through apoptosis. *J. Med. Food* **8**, 215–226 (2005).
279. Lee, S.-J., Ko, J.-H. & Lim, K.-T. Glycine- and proline-rich glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* Linne activates caspase-3 through cytochrome c in HT-29 cells. *Oncol. Rep.* **14**, 789–796 (2005).
280. Ding, X., Zhu, F. & Gao, S. Purification, antitumour and immunomodulatory activity of water-extractable and alkali-extractable polysaccharides from *Solanum nigrum* L. *Food Chem.* **131**, 677–684 (2012).
281. Son, Y.-O. *et al.* Ripe fruits of *Solanum nigrum* L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells. *Food Chem. Toxicol.* **41**, 1421–1428 (2003).
282. Lee, S.-J. & Lim, K.-T. Apoptosis induced by glycoprotein (150-kDa) isolated from *Solanum nigrum* L. is not related to intracellular reactive oxygen species (ROS) in HCT-116 cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **57**, 507–516 (2006).
283. Lee, S.-J. & Lim, K.-T. 150kDa glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* Linne stimulates caspase-3 activation and reduces inducible nitric oxide production in HCT-

- 116 cells. *Toxicol. In Vitro* **20**, 1088–1097 (2006).
284. Lee, S.-J., Oh, P.-S., Ko, J.-H., Lim, K. & Lim, K.-T. A 150-kDa glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* L. has cytotoxic and apoptotic effects by inhibiting the effects of protein kinase C alpha, nuclear factor-kappa B and inducible nitric oxide in HCT-116 cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **54**, 562–572 (2004).
285. Shokrzadeh, M., Azadbakht, M., Ahangar, N., Hashemi, A. & Saeedi Saravi, S. S. Cytotoxicity of hydro-alcoholic extracts of Cucurbitapepo and *Solanum nigrum* on HepG2 and CT26 cancer cell lines. *Pharmacogn. Mag.* **6**, 176–179 (2010).
286. Wang, W. & Lu, D. An in vitro study of cytotoxic and antineoplastic effect of *Solanum nigrum* L extract on U266. *Beijing Da Xue Xue Bao* **37**, 240–244 (2005).
287. Wang, H.-C., Wu, D.-H., Chang, Y.-C., Li, Y.-J. & Wang, C.-J. *Solanum nigrum* Linn. Water Extract Inhibits Metastasis in Mouse Melanoma Cells in Vitro and in Vivo. *J. Agric. Food Chem.* **58**, 11913–11923 (2010).
288. Yang, M.-Y. *et al.* Polyphenol-Rich Extracts from *Solanum nigrum* Attenuated PKC  $\alpha$ -Mediated Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells. *J. Agric. Food Chem.* **58**, 5806–5814 (2010).
289. Lin, H.-M. *et al.* Induction of Autophagy and Apoptosis by the Extract of *Solanum nigrum* Linn in HepG2 Cells. *J. Agric. Food Chem.* **55**, 3620–3628 (2007).
290. Ding, X., Zhu, F.-S., Li, M. & Gao, S.-G. Induction of apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells by solamargine from *Solanum nigrum* L. *J. Ethnopharmacol.* **139**, 599–604 (2012).
291. Wu, S.-B. *et al.* Chemical constituents from the fruits of *Sonneratia caseolaris* and *Sonneratia ovata* (Sonneratiaceae). *Biochem. Syst. Ecol.* **37**, 1–5 (2009).
292. Ramcharan, G., Clement, Y. N. & Maxwell, A. R. Cytotoxic activity of selected West Indian medicinal plants against a human leukaemia cell line. *West Indian Med. J.* **59**, 597–601 (2010).
293. Caamal-Fuentes, E., Torres-Tapia, L. W., Simá-Polanco, P., Peraza-Sánchez, S. R. & Moo-Puc, R. Screening of plants used in Mayan traditional medicine to treat cancer-like symptoms. *J. Ethnopharmacol.* **135**, 719–724 (2011).
294. Chu, S.-C. *et al.* In vitro and in vivo antimetastatic effects of *Terminalia catappa* L. leaves on lung cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* **45**, 1194–1201 (2007).
295. Yang, S.-F. *et al.* Antimetastatic effects of *Terminalia catappa* L. on oral cancer via a down-regulation of metastasis-associated proteases. *Food Chem. Toxicol.* **48**, 1052–1058 (2010).
296. Kyung-A, H., Yu-Jin, H., Dong-Sik, P., Jaehyun, K. & Ae-Son, O. In vitro investigation of antioxidant and anti-apoptotic activities of Korean wild edible vegetable extracts and their correlation with apoptotic gene expression in HepG2 cells. *Food Chem.* **125**, 483–487 (2011).
297. Boonsri, S., Karalai, C., Ponglimanont, C., Chantrapromma, S. & Kanjana-opas, A. Cytotoxic and Antibacterial Sesquiterpenes from *Thespesia populnea*. *J. Nat. Prod.* **71**, 1173–1177 (2008).
298. Johnson, J., Gandhidasan, I. & Murugesan, R. Cytotoxicity and superoxide anion generation by some naturally occurring quinones. *Free Radic. Biol. Med.* **26**, 1072–1078 (1999).
299. Zhang, L. *et al.* Chiral gossypol derivatives: Evaluation of their anticancer activity and molecular modeling. *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 3961–3972 (2009).
300. Kuo, Y.-H. *et al.* Two novel sesquiterpene lactones, cytotoxic vernolide-A and-B, from *Vernonia cinerea*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **51**, 425–426 (2003).
301. Li, W.-X., Cui, C.-B., Cai, B. & Yao, X.-S. Labdane-type diterpenes as new cell cycle

- inhibitors and apoptosis inducers from *Vitex trifolia* L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **7**, 95–105 (2005).
302. Li, W.-X., Cui, C.-B., Cai, B., Wang, H.-Y. & Yao, X.-S. Flavonoids from *Vitex trifolia* L. inhibit cell cycle progression at G2/M phase and induce apoptosis in mammalian cancer cells. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **7**, 615–626 (2005).
303. Hernandez, M. M., Heraso, C., Villarreal, M. L., Vargas-Arispuro, I. & Aranda, E. Biological activities of crude plant extracts from *Vitex trifolia* L. (Verbenaceae). *J. Ethnopharmacol.* **67**, 37–44 (1999).
304. El-Sayed, M. M., El-Hashash, M. M., Mohamed, M. A. & Korany, T. M. Cytotoxic activity of *Vitex trifolia* purpurea extracts. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* **41**, 409–416 (2011).
305. Wu, J., Zhou, T., Zhang, S., Zhang, X. & Xuan, L. Cytotoxic terpenoids from the fruits of *Vitex trifolia* L. *Planta Med.* **75**, 367–370 (2009).
306. Rao, Y. K., Geethangili, M., Fang, S.-H. & Tzeng, Y.-M. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: A comparative study. *Food Chem. Toxicol.* **45**, 1770–1776 (2007).
307. Lee, K.-H. *et al.* Antitumor Agents. 49. Tricin, Kaempferol-3-O- $\beta$ -D-Glucopyranoside and (+)-Nortrachelogenin, Antileukemic Principles From *Wikstroemia indica*. *J. Nat. Prod.* **44**, 530–535 (1981).
308. Lu, C.-L. *et al.* Extraction optimisation of daphnoretin from root bark of *Wikstroemia indica* (L.) C.A. and its anti-tumour activity tests. *Food Chem.* **124**, 1500–1506 (2011).
309. Chen, W., Tang, W., Zhang, R., Lou, L. & Zhao, W. Cytotoxic Germacrane-Type Sesquiterpenes, Pimarane-Type Diterpenes, and a Naphthalene Derivative from *Wollastonia biflora*. *J. Nat. Prod.* **70**, 567–570 (2007).
310. Bayer, H., Ey, N., Wattenberg, A., Voss, C. & Berger, M. R. Purification and characterization of riproximin from *Ximenia americana* fruit kernels. *Protein Expr. Purif.* **82**, 97–105 (2012).
311. Voss, C., Eyol, E., Frank, M., von der Lieth, C.-W. & Berger, M. R. Identification and characterization of riproximin, a new type II ribosome-inactivating protein with antineoplastic activity from *Ximenia americana*. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **20**, 1194–1196 (2006).
312. Voss, C., Eyol, E. & Berger, M. R. Identification of potent anticancer activity in *Ximenia americana* aqueous extracts used by African traditional medicine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **211**, 177–187 (2006).
313. Pudhom, K., Sommit, D., Nuclear, P., Ngamrojanavanich, N. & Petsom, A. Protoxylocarpins F–H, Protolimonoids from Seed Kernels of *Xylocarpus granatum*. *J. Nat. Prod.* **72**, 2188–2191 (2009).
314. Uddin, S. J. *et al.* Gedunin, a limonoid from *Xylocarpus granatum*, inhibits the growth of CaCo-2 colon cancer cell line In Vitro. *Phytother. Res.* **21**, 757–761 (2007).
315. Forette, B & Forette, F. *Symptômes et syndromes en pratique médicale courante.* (1974).
316. Wall, M. E., Taylor, H., Ambrosio, L. & Davis, K. Plant antitumor agents III: A convenient separation of tannins from other plant constituents. *J. Pharm. Sci.* **58**, 839–841 (1969).
317. Misra, K., Paul, S. & Kundu, R. Induction of Apoptosis in G1/S Blocked HeLa Cells by R-Roscovitrine: A Preliminary Study. *Proc. Zool. Soc.* **67**, 114–125 (2013).
318. Kolodziej, M. *et al.* Roscovitrine has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on glioblastoma cell lines: A pilot study. *Oncol. Rep.* **34**, 1549–1556 (2015).
319. Zou, Z. *et al.* A novel dual Pi3Ka/mTOR inhibitor Pi<sub>103</sub> with high antitumor

- activity in non-small cell lung cancer cells. *Int. J. Mol. Med.* **24**, 97–101 (2004).
320. Boyd, M., R. & Paull, K., D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.* **34**, 91–109 (1995).
321. Zu, K. *et al.* Dietary Lycopene, Angiogenesis, and Prostate Cancer: A Prospective Study in the Prostate-Specific Antigen Era. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**, 1–10 (2014).
322. Popovici, C., Saykova, I. & Tylkowski, B. Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Rev. Génie Ind.* 25–39 (2009).
323. HAS & INCa. Recommandations et outils d'aide à la pratique - Guides ALD. *Institut National du Cancer* Available at: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique>.
324. Morisaki, T. *et al.* Combining celecoxib with sorafenib synergistically inhibits hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Anticancer Res.* **33**, 1387–1395 (2013).
325. Cervello, M. *et al.* Molecular mechanisms of sorafenib action in liver cancer cells. *Cell Cycle* **11**, 2843–2855 (2012).
326. Tsakalozou, E., Eckman, A. M. & Bae, Y. Combination Effects of Docetaxel and Doxorubicin in Hormone-Refractory Prostate Cancer Cells. *Biochem. Res. Int.* **2012**, 1–10 (2012).
327. Bornschein, J. *et al.* Analysis of cytotoxic effects of chemotherapeutic agents on lung and small intestinal neuroendocrine cell lines. *J Cancer Mol* **4**, 47–54 (2008).
328. Shakibaei, M. *et al.* Curcumin Enhances the Effect of Chemotherapy against Colorectal Cancer Cells by Inhibition of NF- $\kappa$ B and Src Protein Kinase Signaling Pathways. *PLoS ONE* **8**, 1–13 (2013).
329. Carnesecchi, S., Langley, K., Exinger, F., Gosse, F. & Raul, F. Geraniol, a component of plant essential oils, sensitizes human colonic cancer cells to 5-fluorouracil treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **301**, 625–630 (2002).
330. Charles, B., Bruneton, J. & Cave, A. Alcaloides et quassinoides de *Soulamea fraxinifolia*. *J. Nat. Prod.* **49**, 303–306 (1986).

# ANNEXE 1 : Criblage de l'activité cytotoxique

Tableau 22 : Pourcentage de mortalité (%M) des cellules suite à 48h de traitement par 20 µg/mL (10 µg/mL pour les cellules KB) d'extraits (E1=C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, E2=AcOEt, E3=MeOH) filtrés (T) issus des feuilles (F) ou des écorces (E) des plantes récoltées. En gris les pourcentages de mortalité supérieures à 46%

Espèce	Organe	Extrait	KB	HuH7	CaCo-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCat	Fibroblastes	Espèce	Organe	Extrait	KB	HuH7	CaCo-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCat	Fibroblastes
<i>D. erudita</i> CT16	F	E1.T	0%	-13%	4%	10%	4%	3%	29%	7%	1%	<i>D. olen</i> CT12	F	E1.T	0%	-7%	11%	17%	6%	11%	30%	3%	3%
		E2.T	0%	4%	5%	10%	13%	14%	20%	12%	-2%			E2.T	0%	4%	8%	25%	4%	21%	16%	12%	3%
		E3.T	0%	-11%	-5%	18%	1%	6%	25%	10%	4%			E3.T	0%	-9%	5%	12%	0%	11%	3%	6%	0%
	E	E1.T	27%	-2%	13%	19%	4%	17%	42%	15%	-3%		E1.T	30%	6%	13%	21%	20%	17%	38%	10%	10%	-4%
		E2.T	27%	19%	14%	20%	26%	24%	38%	24%	2%		E2.T	82%	94%	98%	94%	98%	86%	97%	91%	39%	
		E3.T	6%	-4%	2%	26%	3%	4%	35%	5%	4%		E3.T	15%	69%	95%	97%	81%	81%	83%	59%	4%	
<i>D. fasciculosa</i> CT06	F	E1.T	13%	1%	-45%	8%	9%	4%	17%	9%	0%	<i>D. pancheri</i> CT30	F	E1.T	25%	14%	25%	17%	0%	8%	16%	11%	0%
		E2.T	37%	25%	-44%	7%	43%	17%	48%	5%	1%			E2.T	0%	26%	-7%	22%	19%	12%	35%	7%	5%
		E3.T	6%	4%	-65%	1%	2%	-3%	13%	-5%	2%			E3.T	0%	9%	-50%	-2%	6%	-6%	-17%	-9%	-5%
	E	E1.T	17%	16%	-4%	15%	12%	9%	51%	-5%	8%		E1.T	34%	26%	18%	23%	19%	14%	44%	14%	5%	
		E2.T	65%	42%	0%	8%	51%	20%	47%	26%	1%		E2.T	43%	35%	28%	16%	44%	36%	6%	30%	1%	
		E3.T	3%	12%	-57%	0%	8%	-9%	9%	-3%	7%		E3.T	0%	12%	-41%	1%	10%	9%	-8%	4%	4%	
<i>D. fasciculosa</i> CT10	F	E1.T	11%	4%	14%	11%	5%	15%	15%	6%	-10%	<i>D. perplexa</i> CT11	F	E1.T	20%	11%	19%	11%	2%	9%	24%	11%	0%
		E2.T	51%	16%	31%	18%	26%	26%	33%	24%	-2%			E2.T	16%	12%	21%	9%	8%	19%	38%	4%	5%
		E3.T	20%	-2%	9%	19%	11%	18%	22%	9%	-3%			E3.T	5%	-8%	1%	5%	0%	11%	25%	8%	2%
	E	E1.T	18%	5%	22%	18%	11%	18%	11%	13%	-3%		E1.T	48%	1%	21%	18%	3%	12%	29%	16%	1%	
		E2.T	40%	27%	34%	28%	47%	31%	42%	30%	4%		E2.T	51%	37%	24%	19%	29%	23%	33%	20%	-3%	
		E3.T	4%	7%	11%	14%	24%	13%	19%	7%	-1%		E3.T	15%	-3%	1%	10%	0%	10%	24%	10%	4%	
<i>D. macrocarpa</i> CT09	F	E1.T	0%	-14%	-61%	9%	-1%	-3%	24%	0%	2%	<i>D. pustulata</i> CT13	F	E1.T	12%	2%	2%	6%	-2%	9%	21%	5%	-3%
		E2.T	26%	7%	-28%	-1%	25%	7%	47%	14%	-8%			E2.T	16%	-7%	9%	12%	10%	14%	12%	11%	7%
		E3.T	6%	-7%	-37%	0%	2%	5%	5%	3%	-8%			E3.T	0%	-11%	2%	8%	0%	7%	32%	13%	-3%
	E	E1.T	62%	-1%	-35%	2%	1%	-3%	13%	5%	1%		E1.T	29%	7%	27%	18%	14%	18%	30%	21%	1%	
		E2.T	51%	38%	-2%	30%	64%	30%	59%	41%	3%		E2.T	43%	24%	21%	21%	23%	26%	45%	29%	-3%	
		E3.T	11%	-28%	-68%	-2%	-13%	-11%	-4%	3%	-7%		E3.T	5%	-2%	2%	13%	9%	3%	34%	11%	3%	
<i>D. minimifolia</i> CT14	F	E1.T	17%	1%	20%	15%	8%	8%	31%	10%	3%	<i>D. revolutissima</i> CT20	F	E1.T	0%	-5%	1%	10%	7%	7%	23%	9%	2%
		E2.T	18%	-7%	1%	5%	7%	10%	14%	8%	7%			E2.T	20%	13%	25%	15%	21%	16%	30%	17%	9%
		E3.T	1%	-2%	5%	14%	2%	15%	21%	9%	4%			E3.T	0%	-10%	8%	13%	16%	7%	29%	14%	3%
	E	E1.T	45%	-1%	21%	11%	2%	18%	30%	12%	2%		E1.T	16%	-3%	8%	17%	9%	5%	35%	13%	-2%	
		E2.T	47%	23%	26%	20%	54%	27%	46%	30%	19%		E2.T	29%	22%	24%	24%	30%	19%	37%	24%	5%	
		E3.T	27%	-7%	3%	14%	9%	6%	25%	12%	7%		E3.T	21%	-1%	14%	21%	11%	7%	26%	9%	3%	

Tableau 22 (suite) : Pourcentage de mortalité (%M) des cellules suite à 48h de traitement par 20 µg/mL (10 µg/mL pour les cellules KB) d'extraits (E1=C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, E2=AcOEt, E3=MeOH) filtrés (T) issus des feuilles (F) ou des écorces (E) des plantes récoltées. En gris les pourcentages de mortalité supérieures à 46%

Espèce	Organe	Extrait	KB	HuH7	CaC-0-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCat	Fibroblastes	Espèce	Organe	Extrait	KB	HuH7	CaC-0-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCat	Fibroblastes
<i>D. tridentata</i> CT18	F	E1.T	0%	-2%	21%	16%	4%	7%	35%	6%	-4%	<i>M. spaeoidea</i> CT05	F	E1.T	8%	10%	-31%	5%	15%	9%	30%	0%	3%
		E2.T	0%	0%	8%	15%	11%	12%	29%	7%	0%			E2.T	8%	5%	-23%	4%	7%	-6%	26%	-8%	0%
		E3.T	0%	-13%	-2%	10%	7%	11%	10%	10%	9%			2%	E3.T	11%	3%	-51%	0%	2%	-8%	13%	6%
	E	E1.T	55%	16%	18%	25%	10%	17%	18%	5%	4%		E1.T	20%	2%	-53%	6%	13%	-2%	25%	-2%	4%	
		E2.T	32%	24%	25%	19%	26%	24%	30%	23%	0%		E2.T	22%	6%	-43%	1%	9%	-6%	18%	-4%	3%	
		E3.T	0%	5%	8%	12%	8%	6%	35%	5%	8%		E3.T	17%	-1%	-25%	7%	7%	2%	22%	-12%	4%	
<i>D. vieillardii</i> CT21	F	E1.T	0%	5%	21%	16%	10%	14%	11%	8%	5%	<i>S. fraxinifolia</i> CT28	F	E1.T	25%	38%	78%	65%	63%	43%	48%	42%	39%
		E2.T	0%	1%	7%	7%	4%	12%	22%	11%	1%			E2.T	21%	2%	-6%	2%	18%	3%	9%	-15%	3%
		E3.T	0%	-13%	8%	13%	2%	10%	25%	10%	4%			E3.T	87%	52%	82%	83%	99%	69%	59%	65%	32%
	E	E1.T	22%	-6%	11%	15%	-4%	12%	26%	10%	3%		E1.T	73%	15%	21%	47%	27%	12%	22%	6%	13%	
		E2.T	52%	24%	24%	23%	39%	25%	45%	28%	6%		E2.T	80%	48%	76%	72%	96%	70%	47%	60%	34%	
		E3.T	19%	-3%	-3%	9%	9%	5%	17%	9%	6%		E3.T	25%	51%	68%	72%	96%	69%	27%	64%	35%	
<i>H. pancheri</i> CT26	F	E1.T	88%	62%	90%	79%	99%	77%	67%	56%	59%	<i>S. pancheri</i> CT04	F	E1.T	19%	36%	15%	8%	82%	24%	25%	25%	14%
		E2.T	22%	2%	-4%	24%	16%	15%	14%	-11%	-1%			E2.T	95%	60%	88%	78%	97%	71%	70%	72%	18%
		E3.T	46%	-2%	-16%	-14%	15%	-1%	-4%	-20%	-2%			E3.T	93%	62%	64%	68%	97%	71%	64%	70%	18%
	E	E1.T	12%	18%	14%	31%	22%	24%	31%	3%	14%		E1.T	81%	45%	-5%	11%	16%	14%	43%	-1%	7%	
		E2.T	44%	24%	23%	16%	18%	29%	27%	6%	14%		E2.T	61%	47%	50%	31%	89%	49%	32%	51%	18%	
		E3.T	19%	-4%	-21%	-6%	5%	-3%	3%	-14%	1%		E3.T	24%	27%	-15%	10%	49%	8%	23%	14%	14%	
<i>M. tiebaghiensis</i> CT22	F	E1.T	17%	2%	4%	9%	-2%	6%	19%	7%	-3%	<i>S. pancheri</i> CT15	F	E1.T	20%	-2%	2%	11%	-3%	11%	9%	7%	6%
		E2.T	25%	3%	10%	18%	8%	13%	8%	14%	7%			E2.T	62%	19%	31%	19%	89%	49%	27%	45%	31%
		E3.T	7%	2%	0%	11%	-3%	9%	27%	8%	9%			E3.T	54%	13%	22%	19%	87%	39%	29%	42%	31%
	E	E1.T	25%	14%	29%	20%	31%	14%	31%	18%	9%		E1.T	32%	-5%	10%	14%	8%	7%	29%	10%	3%	
		E2.T	32%	23%	39%	36%	64%	19%	53%	27%	12%		E2.T	26%	9%	44%	29%	82%	27%	38%	37%	20%	
		E3.T	1%	12%	24%	21%	19%	3%	30%	10%	8%		E3.T	52%	28%	39%	27%	90%	41%	39%	41%	27%	
<i>S. pancheri</i> CT25	F	E1.T	24%	3%	2%	-12%	17%	16%	12%	-4%	-3%	<i>S. pancheri</i> CT25	F	E1.T	24%	3%	2%	-12%	17%	16%	12%	-4%	-3%
		E2.T	71%	50%	75%	72%	97%	70%	49%	61%	28%			E2.T	71%	50%	75%	72%	97%	70%	49%	61%	28%
		E3.T	94%	30%	41%	26%	94%	47%	23%	28%	31%			E3.T	94%	30%	41%	26%	94%	47%	23%	28%	31%
	E	E1.T	90%	12%	5%	-5%	5%	19%	25%	-8%	3%		E1.T	90%	12%	5%	-5%	5%	19%	25%	-8%	3%	
		E2.T	71%	10%	-11%	-5%	49%	9%	6%	-13%	6%		E2.T	71%	10%	-11%	-5%	49%	9%	6%	-13%	6%	
		E3.T	76%	37%	42%	17%	54%	48%	38%	32%	25%		E3.T	76%	37%	42%	17%	54%	48%	38%	32%	25%	

Tableau 22 (suite) : Pourcentage de mortalité (%M) des cellules suite à 48h de traitement par 20 µg/mL (10 µg/mL pour les cellules KB) d'extraits (E1=C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, E2=AcOEt, E3=MeOH) filtrés (T) issus des feuilles (F) ou des écorces (E) des plantes récoltées. En gris les pourcentages de mortalité supérieures à 46%

Espèce	Organe	Extrait	KB	HuH7	CaC-0-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCat	Fibroblastes	Espèce	Organe	Extrait	KB	HuH7	CaC-0-2	MDA-MB-231	HCT116	PC3	NCI-H727	HaCat	Fibroblastes
<i>S. pancheri</i> CT29	F	E1.T	47%	33%	16%	13%	1%	19%	19%	3%	3%	<i>T. callobuxus</i> CT27	F	E1.T	43%	14%	-14%	1%	11%	10%	14%	-13%	5%
		E2.T	84%	51%	76%	69%	95%	70%	47%	58%	29%			E2.T	25%	13%	14%	3%	20%	7%	17%	-5%	5%
		E3.T	91%	51%	70%	67%	96%	69%	46%	68%	24%			E3.T	12%	14%	1%	12%	18%	3%	8%	-4%	9%
	E	E1.T	50%	31%	30%	20%	16%	24%	38%	12%	8%		E	E1.T	23%	9%	-19%	-7%	15%	7%	15%	-8%	-1%
		E2.T	92%	54%	83%	80%	97%	70%	61%	64%	14%			E2.T	50%	18%	-19%	4%	16%	17%	17%	-6%	-1%
		E3.T	91%	51%	72%	78%	97%	69%	52%	67%	22%			E3.T	8%	1%	-27%	-1%	15%	2%	7%	-13%	4%
<i>S. muelleri</i> CT19	F	E1.T	0%	5%	19%	11%	8%	20%	26%	12%	9%	<i>X. pancheri</i> CT08	F	E1.T	35%	8%	5%	11%	14%	-4%	25%	12%	0%
		E2.T	9%	22%	41%	18%	86%	45%	31%	44%	31%			E2.T	38%	18%	-11%	8%	21%	0%	24%	7%	6%
		E3.T	85%	44%	64%	47%	94%	66%	55%	67%	37%			E3.T	32%	15%	-32%	17%	13%	-16%	20%	-6%	4%
	E	E1.T	42%	0%	36%	18%	-4%	16%	30%	19%	6%		E	E1.T	6%	8%	-6%	17%	28%	8%	31%	-5%	5%
		E2.T	62%	24%	39%	19%	84%	34%	34%	40%	31%			E2.T	39%	-2%	-29%	5%	-10%	-3%	18%	-2%	3%
		E3.T	37%	35%	56%	39%	93%	55%	50%	50%	35%			E3.T	0%	-4%	-78%	-12%	-7%	-17%	9%	-10%	-5%
<i>S. tomentosa</i> CT17	F	E1.T	17%	-2%	19%	14%	21%	16%	20%	13%	10%	<i>S. tomentosa</i> CT31	F	E1.T	22%	15%	-1%	5%	70%	25%	19%	12%	9%
		E2.T	83%	49%	71%	64%	95%	72%	60%	70%	37%			E2.T	70%	45%	70%	48%	95%	64%	33%	54%	30%
		E3.T	97%	50%	63%	70%	94%	72%	65%	72%	36%			E3.T	89%	54%	69%	74%	97%	70%	31%	67%	31%
	E	E1.T	19%	-4%	13%	13%	-2%	10%	25%	10%	2%		E	E1.T	29%	24%	-33%	20%	12%	19%	7%	16%	3%
		E2.T	90%	47%	75%	60%	94%	66%	63%	62%	33%			E2.T	98%	62%	82%	90%	99%	71%	43%	74%	21%
		E3.T	93%	43%	43%	47%	92%	57%	52%	56%	35%	E3.T	93%	53%	75%	83%	98%	70%	48%	69%	20%		
<i>S. trifoliata</i> CT24	F	E1.T	21%	10%	16%	-4%	22%	17%	24%	6%	7%	<i>S. trifoliata</i> CT24	F	E2.T	83%	43%	61%	35%	96%	57%	28%	45%	24%
		E3.T	89%	45%	61%	41%	96%	58%	26%	53%	27%			E1.T	33%	18%	17%	5%	18%	21%	12%	-5%	5%
		E1.T	33%	18%	17%	5%	18%	21%	12%	-5%	5%			E	E2.T	39%	38%	65%	29%	95%	58%	28%	41%
	E2.T	39%	38%	65%	29%	95%	58%	28%	41%	30%	E3.T		59%		27%	30%	10%	93%	38%	5%	23%	21%	



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN , LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



