



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



**UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMEN**  
**FACULTE DE MEDECINE - Dr. B. BENZERDJEB**  
**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU**  
**DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

# **Revue systématique de l'usage de *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante du cancer du sein**

## **Présenté par :**

DAHOUA Abdelkader

BARBRI Mohammed

Soutenu le 13/010/2021

## **Les membres de jury :**

### **Président**

Pr. DALI Yahia Mustapha Kamel : Maitre de conférences A en pharmacognosie.

### **Examineur**

Dr. BEN ABED Fatima-Zohra : maitre assistante en pharmacologie.

Dr. HELALI Amal : Maitre assistante en pharmacognosie.

### **Encadrant :**

**Pr Selka Mohammed Adil** : Maitre de conférences A en pharmacognosie.

**Année universitaire : 2020-2021**

## **Remerciement :**

*C'est grâce à Dieu le tout puissant, qui nous a donné la santé, la volonté et la patience que nous avons pu terminer notre formation et réaliser ce modeste travail.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Pr. SELKA Mohammed ADIL**, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire*

*À notre président de jury **Pr DALI YAFIA. Mustapha Kamel**  
Nous vous remercions humblement d'avoir accepté de juger ce travail,  
Veuillez trouver ici, le témoignage de notre admiration et de notre respect.*

*Nos remerciements vont également aux membres du jury :*

***Dr HELALI Amal ET Dr BEN ABED Fatima Zohra***

*D'avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire afin de l'examiner et de l'enrichir par vos connaissances et vos propositions.*

*Nos sincères gratitudees à tous les enseignants du département de pharmacie qui nous ont suivi tout au long du cursus.*

## *Dédicace :*

*C'est avec profonde gratitude et sincères remerciements que je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents, A toute ma famille*

*A mon ami intime mon frère, KHALLADI Ismaïl*

*Abderrahmane, qui m'accompagnait dans le mal et le bien moralement et financièrement je le souhaite que de bonheur et joie et plein de santé et succès.*

*Mes amis pour votre fidèle amitié et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors.*

*BARBRI Mohammed, chère ami avant d'être binôme et sa famille.*

*À tous ceux qui me sont chers, qui ont contribué à ma réussite de près ou de loin*

*Toutes nos salutations à tous nos collègues de la Promotion 2015, de la Faculté de Médecine, Département de Pharmacie du Tlemcen*

*DAHOUA ABDELKADER.*

## *DÉDICACE :*

*Je dédie ce modeste travail, le résultat des années d'études à*

*A Ma Chère Mère*

*Aucun mot ne peut exprimer mes sentiments, mon amour ma  
Gratitude pour toi et ma considération pour les sacrifices que tu as  
Consentis pour mon instruction et mon bien être, je ne pourrai jamais  
te remercier assez pour tout ce que t'as fait pour moi, depuis toute  
Petite et jusqu'à ce jour-là t'étais toujours présente, tu m'as encouragé  
Durant tout mon cursus tu m'as poussé toujours pour être meilleur  
T'as passé des nuits à mes coté pour me soutenir et m'aider.  
Tu m'as épanouie avec ta tendresse et ton amour, je te serai  
Reconnaissante toute ma vie, je ne serai jamais arrivé là sans tes  
Prières et ta bénédiction. Que ce modeste travail soit l'exaucement de  
Vos vœux tant formulés, le fruit de vos Innombrables sacrifices, bien  
que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie  
Et faire en sorte que Jamais je ne vous déçoive qu'Allah te garde pour  
moi ma chère maman*

*A Mon Très Cher Père :barbrí bílal*

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête,  
De la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.  
Grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je  
Voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta  
Compréhension Grâce à ta bienveillance, à ton encouragement j'ai pu  
Terminer mes études dans l'enthousiasme .Ton soutien fut une  
Lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait*

*Exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés Pour mon éducation et ma formation. Je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et Heureuse, que dieu te garde pour moi.*

*A Mes Chères Soeurs et Frères*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vœu scolaire et professionnelle, et avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

*A Mes Collègues*

*Mahdad Abd Rahim, Aïssat Bilal Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, et la reconnaissance sincère que j'ai pour vous. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous m'avez donné de bons conseils et vous avez toujours été à l'écoute. En témoignage de mon amour et mon respect je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes amis*

*Abd kader dahoua ,abd rahim , salmi , benazouz abd rahman ,moulay amine, alhor abd rahmane kounta mohamed,tati aïssa, massaoud , abdeljalil Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A ma Promotion 2015, de la Faculté de Médecine, Département de Pharmacie du Tlemcen*

*Barbri mohammed.*

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I :</b> Classification botanique du <i>Curcuma longa</i> .....	<b>15</b>
<b>Tableau II :</b> Les caractéristiques des études retenues sur l'usage de <i>Curcuma longa</i> dans la thérapie adjuvante du cancer du sein.....	<b>26</b>
<b>Tableau III :</b> Résumé des résultats des études retenues sur l'usage de <i>Curcuma longa</i> dans la thérapie adjuvante du cancer du sein.....	<b>27</b>

# *Liste des figures*

<b>Figure 1 :</b> L'anatomie du sein.....	<b>6</b>
<b>Figure 2 :</b> Histologie du sein.....	<b>7</b>
<b>Figure 3 :</b> Projection globale de l'incidence du cancer du sein en Algérie 2015-2025.....	<b>7</b>
<b>Figure 4 :</b> Routine mammography projections.....	<b>9</b>
<b>Figure 5 :</b> La vue latérale exagérée et carnio caudal.....	<b>10</b>
<b>Figure 7 :</b> <i>Curcuma longa L.</i> .....	<b>16</b>
<b>Figure 8 :</b> La structure de curcumine, ses analogues naturels et ses métabolites les plus importants chez humain.....	<b>18</b>
<b>Figure 9 :</b> : propriétés biologiques de la curcumine .....	<b>19</b>
<b>Figure 10:</b> Le flux des études incluses dans la revue systématique après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.....	<b>25</b>

# ***LISTE DES ABRÉVIATIONS***

- **ABC** : ATP-binding cassette
- **ACC** : l'acétyl-CoA carboxylase
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **Akt** : protéine kinase B
- **AMPK** : L'AMP-activated protein kinase
- **APG** : l'Angiosperm Phylogeny Group
- **AS-KTC006** : analogue du curcumine bisdemethylcurcumin
- **AS-KTC021** : analogue du curcumine 3,5-bis(E)-3,4-dimethoxystyryl)isoxazole
- **ATP** : Adenosine triphosphate
- **Bax** : La protéine Bcl-2-associated X
- **BCL2L2** : protéine appartenant à la famille BCL-2
- **Bcl-2** : B-cell lymphoma 2
- **BCRA1** : breast cancer 1
- **BCRA2** : breast cancer 2
- **BT549** : est une lignée cellulaire de cancer du sein humain
- **CC** : Cranio caudal
- **CCK8** : cell counting kit-8
- **CI50** : La concentration inhibitrice médiane 50
- **CMF** : cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracil
- **CXCL1** : Le ligand 1 de la chimiokine non inflammatoire
- **CXCL2** : Le ligand 2 de la chimiokine non inflammatoire
- **CXCR4** : récepteur de chimiokine 4
- **EGFR** : epidermal growth factor receptor
- **EG5** : kinesin-5
- **ER $\alpha$**  : récepteur d'œstrogène  $\alpha$
- **ER** : récepteur d'œstrogène
- **Erb B**: Avian erythroblastosis oncogene B
- **ERK1/2** : Extracellular signal-regulated kinase 1/2
- **FABP5** : Fatty Acid Binding Proteins 5
- **FASN** : fatty acid synthetase
- **Fen1** : l'endonucléase 1

- **GADD45** : Growth arrest and DNA-damage inducible 45
- **G2M** : Growth 2 *phase*
- **GGTP** : la gamma-glutamyltranspeptidase
- **HIAP1** : the human inhibitors of apoptosis
- **HPRT** : Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1
- **hTERT** : télomérase reverse transcriptase
- **IA** : inhibiteurs de l'aromatase
- **IAAP** : iodoarylazidoprazosine
- **IAP** : protéines de l'apoptose
- **ICAM-1** : de la molécule d'adhésion intercellulaire 1
- **IGF-1** : Insuline-like growth factor 1
- **IL-10** : l'interleukine 10
- **IRM** : l'imagerie par résonance magnétique
- **LCC** : Cellosaurus cell line
- **M** : phase de mitose
- **MCF-7** : Cellules de carcinomes mammaires humains ER+ (Michigan Cancer Foundation-7)
- **Mcl1** : myeloid cell leukemia 1
- **MDA-MB-231** : breast cancer cell lines
- **MDR** : les cellules cancéreuses du sein multirésistantes
- **MEK**: Mitogen-activated protein kinase kinase
- **miARN** : micro acides ribonucléiques
- **MLO** : médio latéral oblique
- **MMP-9** : la métalloprotéinase matricielle 9
- **MnSOD** : lamanganèse superoxydedismutase
- **MTT**: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
- **MXR** : la mitoxantrone
- **NF-κB** : nuclear factor-kappa B
- **ND** : non déterminé
- **Nrf-2** : facteur nucléaire 2
- **P53** : protéine 53
- **p21** : protéine21
- **p16** : protéine supresseuse de tumeur
- **p16INK4A** : cyclin-dependent kinase inhibitor

- **pEg2** : protéine kinase
- **PI3K** : La phosphoinositide 3-kinase
- **P-gp** : la glycoprotéine P
- **PPAR $\beta/\delta$**  :peroxisome-proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$
- **PRISMA** : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- **pS2** : phospho-Smad2
- **Raf1**: Rapidly accelerated fibrosarcoma kinase
- **Rb** : rétinoblastome
- **RNAi** : Un ARN interférent
- **RON** : récepteur d'origine nantais
- **ROS** : Le stress oxydatif réactif
- **S** : phase de synthèse
- **SERM** : modulateurs de récepteurs sélectifs d'œstrogènes
- **SKBr3** : est une lignée cellulaire de cancer du sein humain
- **T** : cellules du thymus
- **TGF- $\beta$**  : le facteur de croissance transformant bêta
- **TK** : tyrosine kinase
- **TNBC** : cancer du sein triple négatif
- **TNF** : Les facteurs de nécrose tumorale
- **TRAIL** : relatedapoptosis-inducing ligand
- **TS** : l'enzyme thymidylate synthase
- **uPA** : l'activateur plasminogène urokinase
- **uPAR** : récepteur de l'activateur plasminogène urokinase
- **VEGF** : le facteur de croissance endothélial vasculaire
- **XCCL** : latérale exagérée et cranio caudale
- **5-FU** : 5-Fluorouracil

# **SOMMAIRE :**

<i>Remerciement</i> .....	<i>I</i>
<i>Dédicace</i> .....	<i>II</i>
<i>Liste des tableaux</i> .....	<i>III</i>
<i>Liste des figures</i> .....	<i>IV</i>
<i>Liste des abréviations</i> .....	<i>V</i>
<i>Introduction</i> .....	<i>1</i>
<b>CHAPITRE I : Cancer du sein</b> .....	<b>5</b>
<i>I.1 Généralité</i> .....	<i>6</i>
<i>I.2 Rappel anatomopathologique</i> .....	<i>6</i>
<i>I.3 Epidémiologie</i> .....	<i>7</i>
<i>I.4 Les facteurs de risque</i> .....	<i>8</i>
<i>I.4.1 Facteurs hormonaux endogènes</i> .....	<i>8</i>
<i>I.4.2 Facteurs hormonaux exogènes</i> .....	<i>8</i>
<i>I.4.3 Facteur génétique</i> .....	<i>8</i>
<i>I.5 Diagnostique et dépistage</i> .....	<i>8</i>
<i>I.5.1 Examen clinique</i> .....	<i>8</i>
<i>I.5.2 Mammographie</i> .....	<i>9</i>
<i>I.5.3 IRM</i> .....	<i>11</i>
<i>I.5.4 L'échographie</i> .....	<i>11</i>
<i>I.5.5 Biopsie</i> .....	<i>11</i>
<i>I.6 Prise en charge thérapeutique</i> .....	<i>11</i>
<i>I.6.1 La chirurgie</i> .....	<i>12</i>
<i>I.6.2 La radiothérapie</i> .....	<i>12</i>
<i>I.6.3 La chimiothérapie</i> .....	<i>12</i>
<i>I.6.4 L'hormonothérapie</i> .....	<i>13</i>
<b>CHAPITRE II: Curcuma Longa</b> .....	<b>14</b>
<i>II.1 Généralité</i> .....	<i>15</i>
<i>II.1.1 Définition</i> .....	<i>15</i>

<i>II.1.2 Taxonomie</i> .....	15
<i>II.1.3 Répartition géographique de Curcuma longa</i> .....	15
<i>II.2 Description botanique de curcuma longa</i> .....	16
<i>II.3 Composition chimique de Curcuma longa</i> .....	18
<i>II.4 Propriétés physicochimiques du principe actif</i> .....	18
<i>II.5 Actions pharmacologique</i> .....	19
<i>II.6 Mécanisme anticancéreux de la « curcumine »</i> .....	20
<i>II.7 Emplois du Curcuma longa</i> .....	21
<b>CHAPITRE III: partie pratique</b> .....	22
<i>III.1 Matériel et méthodes</i> .....	23
<i>III.1.1 Les critères d'inclusion</i> .....	23
<i>III.1.2 Sources d'information et stratégie de recherche</i> .....	23
<i>III.1.3 Sélection des études</i> .....	23
<i>III.1.4 Extraction des données</i> .....	24
<i>III.2 RÉSULTATS</i> .....	24
<i>III.2.1 le flux des études incluses dans la revue systématique</i> .....	24
<i>III.2.2 Caractéristique des études sélectionnées</i> .....	26
<i>III.2.3 Résultats des études</i> .....	26
<i>III.3 Discussion</i> .....	28
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	35



# ***Introduction***

### Introduction :

Le cancer du sein est l'un des cancers le plus répandus, il représente la principale cause de décès chez les femmes dans le monde, avec environ 2.26 millions nouveaux cas diagnostiqués et 685 000 décès en 2020 (WHO,2020). Aux États-Unis, à l'exclusion du cancer de la peau, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. L'incidence du cancer du sein varie d'environ cinq fois dans le monde (Siegel R, 2011).

Le National Cancer Institute (NCI) reconnaît six types de traitement standard : la chirurgie, la biopsie du ganglion sentinelle suivie d'une chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée. Parmi ceux-ci, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont principalement utilisées pour détruire les cellules cancéreuses après ou en l'absence de chirurgie. Cependant, ces méthodes causent de nombreux effets indésirables à court et à long terme, réduisent souvent la qualité de vie (QV) (Partridge AH, 2001)

Les effets secondaires à court terme comprennent la fatigue, l'alopécie et les nausées/vomissements. Ceux-ci se produisent généralement au cours du traitement, mais disparaissent généralement le mois suivant la fin de la thérapie Les effets secondaires à long terme comprennent l'insuffisance ovarienne prématurée, la prise de poids et le dysfonctionnement cardiaque. Ils ont généralement une durée beaucoup plus longue, parfois de plusieurs années. De nouvelles méthodes complémentaires sont utilisées pour diminuer l'incidence des effets secondaires et augmenter la QV des patients atteints du cancer du sein, en concomitance avec les produits de chimiothérapie (Burstein HJ, 1999).

A titre d'exemple, de plus en plus, d'américains utilisent des thérapies complémentaires et alternatives. Les données de l'enquête nationale sur la santé (ENSS) de 2002 aux États-Unis ont montré qu'au cours des 12 mois précédents, 62 % des adultes âgés de 18 ans ou plus avaient utilisé une forme quelconque de médecine complémentaire et alternative (MCA), (Barnes PM, 2002) y compris la phytothérapie comme la *Curcuma longa*.

*Curcuma longa* est une plante tropicale appartenant à la famille des Zingiberaceae, elle est cultivé essentiellement dans les régions tropicales, ses rhizomes sont ramifiés avec une odeur aromatique, c'est la partie utilisées de cette plantes (Loap 2008).

Cette plante renferme différents composés chimiques telle que des cycles aromatiques, des terpènes, des dérivés cétoniques, des composés phénoliques (la curcumine) et des

## ***Cancer du sein***

---

polysaccharides. Elle possède de nombreuses applications médicales : on l'employait comme stomachique, tonique et dépuratif sanguin, elle est utilisée dans la congestion des voies respiratoires supérieures, contre l'otorrhée chronique, comme antidiabétique, hypolipidémique. Anti-inflammatoire, anti-diarrhéique, hépato protecteur, antiasthmatique, et anticancéreux.. (**Aggarwal et Sung, 2009**)

Plusieurs études in vitro ont été réalisées durant cette dernière décennie pour démontrer l'effet cytotoxique et antiprolifératif du *Curcuma longa* et de la curcumine sur différents cancer et notamment le cancer du sein avec des résultats plus ou moins différents en fonction des tests réalisés et de la nature des cellules souches utilisée (**Jia, Zhang et al. 2014**).

L'objectif de cette étude était de réaliser une revue systématique de l'intérêt du *Curcuma longa* et/ou de ces principes actifs comme traitement adjuvant du cancer du sein selon une méthodologie universelle et reconnue scientifiquement.

*Revue de la littérature*

# *Chapitre 1 : Cancer du sein*

### 1. Généralité

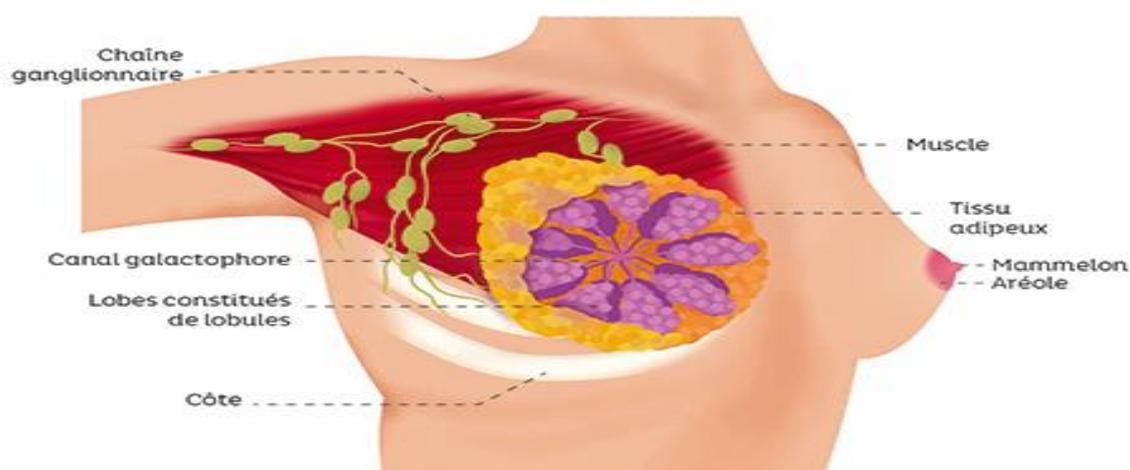
Le cancer du sein est une maladie qui se développe à partir des cellules de la glande mammaire, une cellule initialement normale se transforme et se multiplie de façon anarchique et excessive, pour former une masse, appelée tumeur maligne.

Le cancer du sein est le cancer le plus courant et la principale cause de décès chez les femmes. L'incidence est faible avant 35 ans, et augmente jusqu'à 80 ans. Cette augmentation est plus prononcée entre 35 et 55 ans. (Puddu et Tafforeau, 2005).

### 2. Rappel anatomopathologique

Le sein se compose de graisse, de lobules qui produisent le lait et de canaux qui transportent le lait jusqu'au mamelon.

La fonction principale de la poitrine est de produire du lait pendant l'allaitement, la production du lait se place dans les lobules, le lait évacue à travers le système galactophorique jusqu'au mamelon. Chaque lobule mammaire est formé d'une combinaison ou d'un regroupement d'acini. Chaque acinus est limité par la membrane dite basale et par des cellules myoépithéliales et épithéliales, qui sont encore appelées "luminales" car elles sont en contact avec la lumière des acini. Ce sont les cellules luminales qui produisent le lait.



**Figure 1** : l'anatomie du sein (Espié, 2020)

Les cellules luminales peuvent être converties pour construire un adénocarcinome. Alors que les cellules malignes restent dans l'acini et l'arbre galactophorique, il s'agit d'un

## Cancer du sein

adénocarcinome in situ qui est considéré comme un précancer, À partir du moment, où les cellules adinocarinomateuses traversent la membrane basale et infiltrent le stroma mammaire, c'est l'adénocarcinome infiltrant qui représente alors le cancer du sein (mac Grogan, 2016).

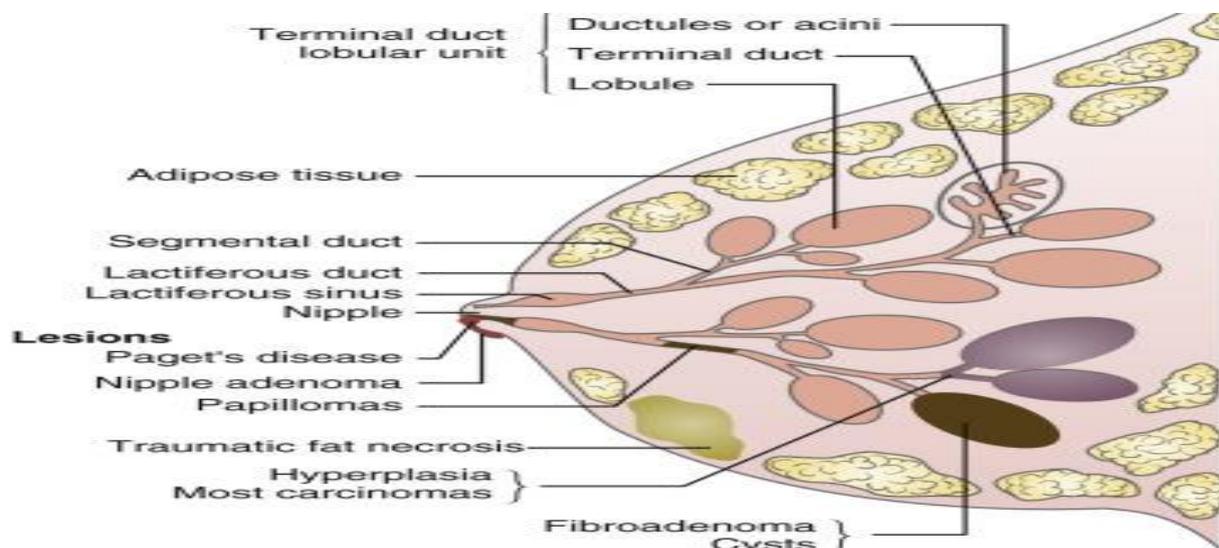


Figure 2 : Histologie du sein (Barbieri, 2019)

### 3. Epidémiologie

C'est le cancer le plus commun chez les femmes. Il représente 59% de toutes les tumeurs féminines. Le taux d'incidence brut de 100 000 femmes est de 54. 4 et le taux d'incidence normalisé est de 65. 2 pour 100 000 femmes en Algérie. L'âge médian dans le diagnostic est de 47 ans. Le cancer du sein chez les femmes occupe une position intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes. En Afrique du Nord, le taux d'incidence est similaire (Hamdi Cherif, Bidoli et al. 2015)

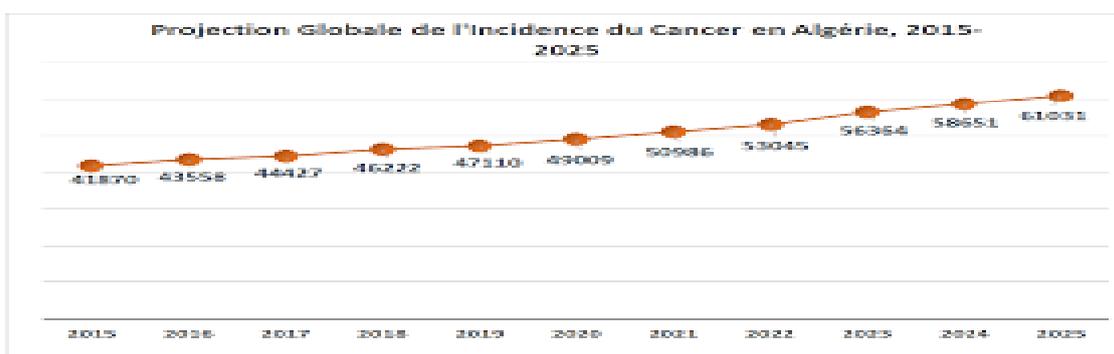


Figure 3 : projection globale de l'incidence du cancer du sein en Algérie 2015-2025 (M. Zitouni, 2020 ).

### **4. Les facteurs de risque**

Les causes du cancer du sein sont toujours d'origine génétique et écologique. Cependant, malgré de nombreuses études, elles ne sont pas complètement connues. Les facteurs de risque les plus importants du cancer du sein sont les suivant :

#### **4.1. Facteurs hormonaux endogènes :**

- Âge précoce des premières menstruations : L'apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein.
- Ménopause tardive : ménopause après 50 ans.

#### **4.2. Facteurs hormonaux exogènes :**

- Contraceptifs oraux : utilisation des contraceptifs oraux augmente le risque du cancer du sein.
- Traitement hormonal substitutif (THS) (**Cordina-Duverger et Guénel 2016**)

#### **4.3. Facteurs génétiques et environnementaux :**

Des mutations génétiques des gènes BCRA1 et BCRA2 et les antécédents familiaux sont capable d'augmenter le risque de cancer du sein. Les radiations ionisantes, les maladies bénignes du sein, l'alcool, le tabagisme et la prise de poids ou bien l'obésité sont également considérés comme des facteurs de risque. Enfin l'effet protecteur de l'allaitement contre le cancer du sein est plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (**Nkondjock et Ghadirian 2005**).

### **5. Diagnostique et dépistage**

Le diagnostic est basé sur l'examen clinique, l'échographie et la mammographie bilatérale, ce diagnostic reposera sur une confrontation clinico-radiologique et surtout sur une confirmation pathologique obtenue par biopsie (**Zelek, Maissiat et al. 2007**).

#### **5.1. Examen clinique**

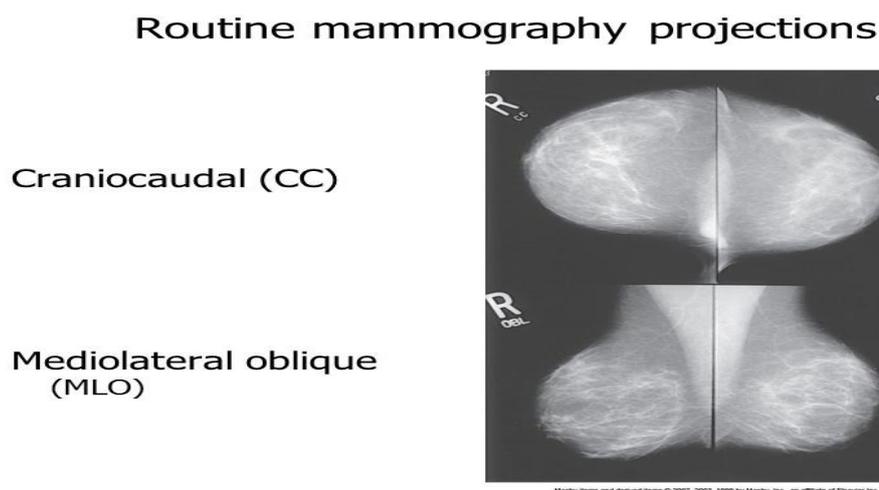
Lorsqu'il s'agit de diagnostiquer un cancer du sein, le médecin gynécologue va en premier lieu réaliser un examen clinique de sa patiente. Une palpation attentive du sein peut, en effet, être très instructive. S'il détecte une lésion à la palpation, il faut en vérifier la nature car d'autres pathologies du sein peuvent se traduire par une « boule » au touché (**Espié 2020**).

### 5.2. Mammographie

La mammographie est une radiographie spécialisée de la poitrine, qui utilise des rayons X pour produire des images du sein.

#### ➤ La mammographie de dépistage

La mammographie est utilisée pour détecter le cancer du sein chez le patient asymptomatique sur la base de la logique que le diagnostic précoce de cancer du sein améliore la morbidité et la mortalité. À partir des années 1960, de nombreuses études randomisées ont documenté une diminution statistiquement significative de la mortalité (environ 30%) du cancer du sein avec une mammographie de dépistage annuelle pour les femmes de moins de 50 ans. Une mammographie de dépistage de routine comprend des vues Craniocaudal (CC) et médio latéral oblique (MLO) de chaque sein ; La combinaison de ces deux vues doit être l'image du volume entier du tissu mammaire (**Torosian,2002**).



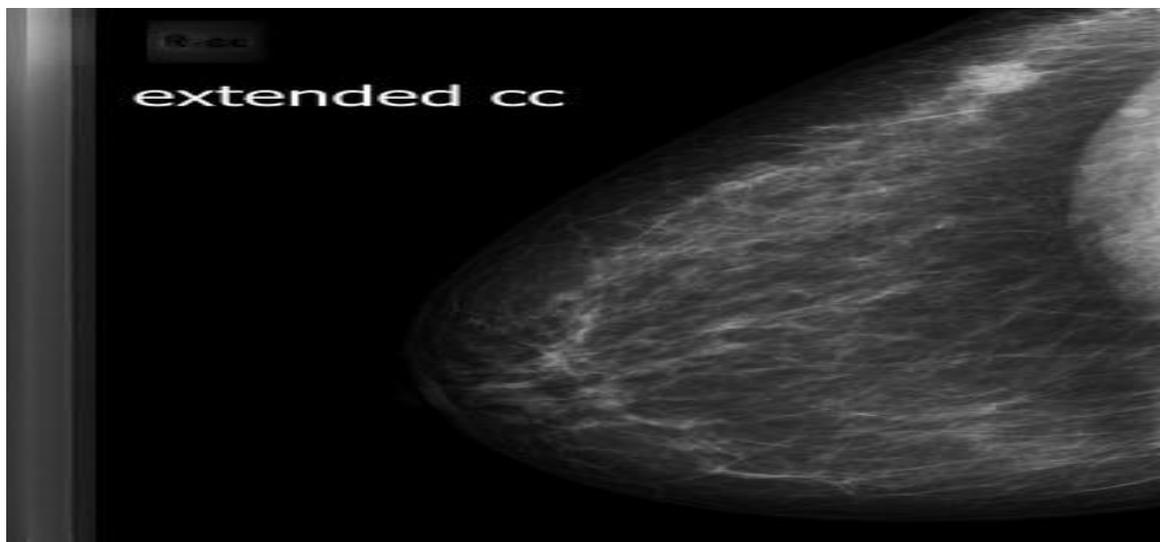
**Figure 4 : Routine mammography projections (Chau, 2004)**

#### ➤ La mammographie de diagnostic :

La mammographie diagnostique est utilisée pour évaluer le patient avec des signes cliniques et/ou des symptômes du cancer du sein (masses palpables, douleur, décharge de mamelon) et caractérise des anomalies plus reconnues que dans la mammographie de dépistage.

L'évaluation du diagnostic adaptée à chaque patient peut inclure une routine et des vues spéciales, elle est souvent complétée par l'échographie du sein. Le radiologue évalue les images en ligne et discute généralement des résultats avec le patient après la fin de l'étude des tests diagnostiques.

Il existe plusieurs vues mammographiques qui facilitent une meilleure représentation de certaines zones du sein, comme la vue latérale exagérée et cranio-caudale (XCCL) (**Torosian, 2002**).



**Figure 5** : la vue latérale exagérée et cranio-caudal (**MA Benito, 2003**)

La mammographie peut, dans certaines circonstances, être perçue comme négative :

- carcinome lobulaire.
- cancers inflammatoires.
- seins denses.
- des tumeurs étendues larges qui apparaissent comme une densité de tous les seins.
- tumeurs périphériques.
- jeunes patients. (**Morère, Aapro et al. 2007**).

### **5.3. L'IRM**

Parallèlement à des informations morphologiques du sein, l'IRM lance des informations sur la fonction de la tumeur et ses environs : les cellules, micro vascularisation des tumeurs (**Thibault, 2012**).

### **5.4. L'échographie**

L'échographie est considérée comme l'examen de première intention chez les jeunes femmes symptomatiques de moins de 35 ans. Sa valeur en tant qu'outil de diagnostic est limitée, à cause de la variabilité entre les opérateurs et le temps considérable pour l'acquisition d'images. Cependant, par rapport à la mammographie et à la résonance magnétique (IRM), Il n'y a pas d'inconvénients comme la dose des rayons X, l'indisponibilité ou les coûts (**Gentilini, Partridge et al. 2020**).

### **5.5. La Biopsie :**

Pour des masses mammaires palpables, une biopsie directe et libre peut être le moyen le plus rapide d'établir un diagnostic de cancer ce qui peut constituer une manœuvre initiale raisonnable pour ces patients qui ne peuvent pas respecter l'examen de retour. Sinon, il est préférable d'obtenir une mammographie bilatérale et une échographie du sein avant d'effectuer une procédure invasive (**Ames, 2002**).

## **6. Prise en charge thérapeutique**

Les deux principes de base du traitement sont de réduire la possibilité de récurrence locale et du risque de diffusion métastatique. La chirurgie avec ou sans radiothérapie permet de contrôler localement le cancer. Lorsqu'il y a un risque de rechute métastatique, la thérapie systémique est indiquée sous la forme d'une thérapie hormonale, de la chimiothérapie, de la thérapie ciblée ou de la combinaison de toutes ces dernières. Chez la maladie localement avancée, la thérapie systémique est utilisée comme thérapie palliative avec un petit ou aucun rôle de chirurgie. (**Alkabban et Ferguson 2021**).

Le choix d'un traitement particulier dépend de divers facteurs, dont les plus importants sont :

- Le type de cancer du sein.
- l'envahissement ou non des ganglions.
- La présence ou l'absence de récepteurs hormonaux sur la surface des cellules cancéreuses.

- La présence ou l'absence de métastase dans d'autres organes.
- L'âge de la personne et de son état général (**Bundy, de Silva et al. 2017**)

### **6.1. La chirurgie**

La chirurgie est fréquemment le premier traitement appliqué en cas de découverte du cancer du sein. Autant que possible, le chirurgien essaiera de préserver le processus mammaire par l'ablation limitée. La mastectomie radicale modifiée est le pilier du traitement du cancer local et régional (nodal). L'opération n'est pas techniquement difficile, Bien que les chirurgiens doivent être formés pour éliminer le sein et arrêter correctement les nœuds axillaires. (**Board 2002**)

### **6.2. La radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement du cancer utilisant des rayons X à haute énergie ou d'autres types de rayonnements pour tuer les cellules cancéreuses ou les empêcher de croître. Il y a deux types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe : utilise une machine à l'extérieur du corps pour envoyer des rayonnements au cancer.
- La radiothérapie interne : utilise une substance radioactive temporairement implantée dans des tubes fins ou des cathéters disposés directement dans ou à proximité du cancer. La radiothérapie interne avec le strontium-89 (un radionucléide) est utilisée pour atténuer la douleur osseuse causée par le cancer du sein. (**Wu, Xu et al. 2018**)

### **6.3. La chimiothérapie**

Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie qui sont des traitements locaux, la chimiothérapie utilise un ou plusieurs médicaments transmis dans l'ensemble de l'organisme. Selon le cas, il est administré avant ou souvent après la chirurgie. La chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée sont des thérapies systémiques utilisées dans la prise en charge du cancer du sein.

Les anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) et des molécules plus récentes, tels que les taxanes, sont des traitements modernes utilisés dans le cancer du sein. Une durée du traitement de trois à six mois est utilisée pour la chimiothérapie adjuvante et néo adjuvante, Ce terme

traitement adjuvant signifie que la chimiothérapie est destinée à détruire les cellules cancéreuses présentes dans d'éventuelles micro-métastases indécélables. **(Kaufmann et Rody 2006, Wang, Xu et al. 2018).**

### **6.4. L'hormonothérapie :**

La thérapie hormonale est un traitement cancéreux qui élimine les hormones ou bloque son action et empêche la croissance des cellules cancéreuses c'est également un traitement adjuvant du cancer du sein. L'hormonothérapie consiste à administrer des médicaments qui empêchent l'action des hormones, afin de supprimer l'influence de celles-ci sur la multiplication des cellules. On a deux grandes catégories :

- SERM (modulateurs de récepteurs sélectifs d'œstrogènes) : Le médicament principal de cette catégorie est le tamoxifène ; qui empêche l'hormone d'exercer son effet sur les cellules tumorales par mécanisme de compétition.
- Les IA (inhibiteurs de l'aromatase) : Ces médicaments sont utilisés pour bloquer la production d'œstrogènes après la ménopause **(Bethesda , 2021)**

***Chapitre II : Curcuma longa***

## *Curcuma longa*

---

### 1. généralités de *Curcuma longa* :

- **Définition :**

*Curcuma longa* est une plante tropicale appartenant à la famille de Zingiberaceae, elle possède un rhizome, qui est une source de produits naturels appelés curcuminoïdes souvent utilisés en médecine traditionnelle (**Pikulthong, Teerakathiti et al. 2016**).

- **Taxonomie :**

Le tableau suivant représente la taxonomie de *Curcuma longa* :

**Tableau I** : Classification botanique du *Curcuma longa* (APG IV)

<i>Nom français</i>	<i>Curcuma</i>
<i>Autre nom utilisé</i>	<i>Safran cooli, safran des Indes</i>
<i>Super-règne</i>	<i>Plantae</i>
<i>Classe</i>	<i>Equisetopsida</i>
<i>Ordre</i>	<i>Zingiberales</i>
<i>Famille</i>	<i>Zingiberaceae</i>
<i>Genre</i>	<i>Curcuma</i>
<i>Espèces</i>	<i>Curcuma longa</i>

- **Répartition géographique de *Curcuma longa* :**

La distribution géographique du curcuma s'étend de l'Inde au Thaïlande, l'Indochine, la Malaisie, l'Indonésie et l'Australie du Nord.

Le curcuma est cultivé essentiellement dans les régions tropicales (**apavatjirut, anuntalabhochai et al. 1999**)

## 2. description botanique de *Curcuma longa*

*Curcuma longa* est une grande plante herbacée, vivace robuste et érigée, qui pousse dans tous les climats tropicaux, elle peut atteindre jusqu'à **1,50** mètre de haut (Loap 2008).



**Figure 7 :** *Curcuma longa*, Linné (Jansen 2005)

➤ **Les rhizomes :**

Épais, charnus, ramifiés, représentent la partie consommée comme épice. Une odeur aromatique émerge après la section du rhizome (Cheikh Ali 2012).

➤ **Feuille :**

Vertes lancéolées, cinquante centimètres de long, avec l'extrémité en pointe et engainées à leur base. Elles possèdent une puissante nervure axiale et des nervures secondaires parallèles. (Govindarajan and Stahl 1980, Jansen 2005).

➤ **Les fleurs :**

Possèdent un calice tubulaire, court, présentant 3 dents inégales, une corolle tubulaire à sa

## *Curcuma longa*

---

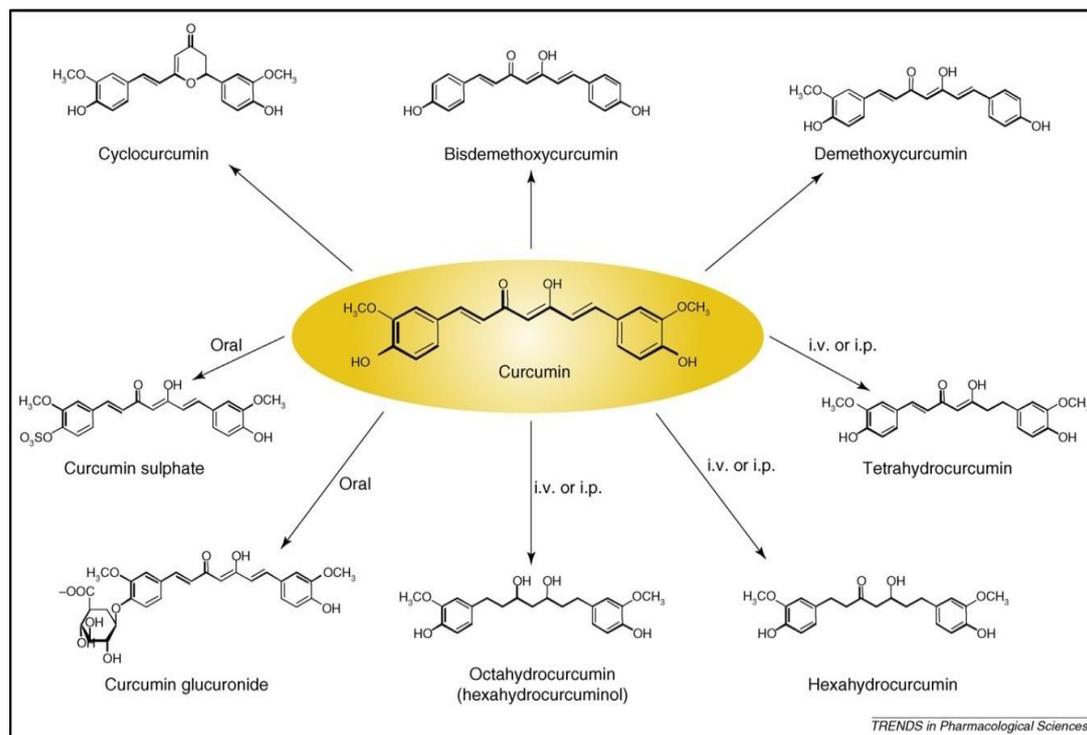
base, puis divisée en 3 lobes jaunes inégaux, portent des étamines dont une seule fertile, bifide, l'anthère présentant un large éperon courbé à la base. L'ovaire est infère, triloculaire, surmonté d'un style terminé par un stigmate simple et en crochet (**Jansen, 2005**).

### ➤ **Le fruit :**

Rarement produit, c'est une capsule à trois loges, contenant de nombreuses graines arillées (**Cheikh Ali 2012**).

### **3. Composition chimique de *Curcuma longa* :**

- **Cycles aromatiques :** 2 à 7% d'huile essentielle jaune orangé volatile.
- **Terpènes :**
  - Monoterpènes oxygénés : alpha-phellandrènes
  - Sesquiterpènes hydrocarbonées : zingiberène et atlantone (25%)
- **Dérivés cétoniques :**
  - la turmérone (35%)
  - l'arturmérone (dehydroturmérone) (environ 60 %)
- **Composés phénolique :**(appelés curcuminoïdes)
  - La curcumine (diféruoylméthane)
  - la déméthoxycurcumine (4-hydroxycinnamoyl diféruoylméthane)
  - bis déméthoxycurcumine (bis-(4-hydroxy-cinnamoyl)-méthane)
- **Polysaccharides :** arabino-galactane ou uconane A
- **Autres composés :** Glucides, Résines, protéine, vitamines, minéraux (**Loap, 2008**).



**Figure 8 :** La structure de curcumine, ses analogues naturels et les métabolites les plus importants chez humain (Aggarwal et Sung 2009).

#### 4. Propriétés physicochimiques du principe actif « Curcumine »

La curcumine pure se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaune orangé, elle possède les propriétés physico-chimiques suivantes :

- un point de fusion de **176-177°C** (Roughley and Whiting 1973).
- un poids moléculaire de **368.37g/mol** (Aggarwal, Kumar et al. 2003)
- Elle est insoluble dans l'eau (Araujo et Leon 2001).
- Elle est soluble dans l'acétone, le chloroforme, l'alcool et l'acide acétique (Araujo et Leon 2001).
- La couleur de la curcumine est jaune à pH acide et rouge à pH alcalin (Goel, Kunnumakkara et al. 2008).
- Le maximum d'absorption de la curcumine au spectrophotomètre est de **430 nm** dans le méthanol et **entre 415 et 420 nm** dans l'acétone (Péret-Almeida, Cherubino et al. 2005).
- La curcumine existe sous **forme énolique et  $\beta$ -dicétonique**. (Le fait que la forme énolique prédomine en solution a une relation importante avec la capacité de la

curcumine à piéger les radicaux libres) (Shen and Ji, 2007, Hombourger, 2010).

### 5. Action pharmacologique de *Curcuma longa*

Le rhizome est connu pour posséder des activités thérapeutiques comme :

- Antidiabétique.
- hypolipidémique.
- anti-inflammatoire.
- anti-diarrhéique.
- hépato protecteur.
- Antiasthmatique.
- Anticancéreux.
- Aide à prévenir la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Loap 2008, Labban 2014).

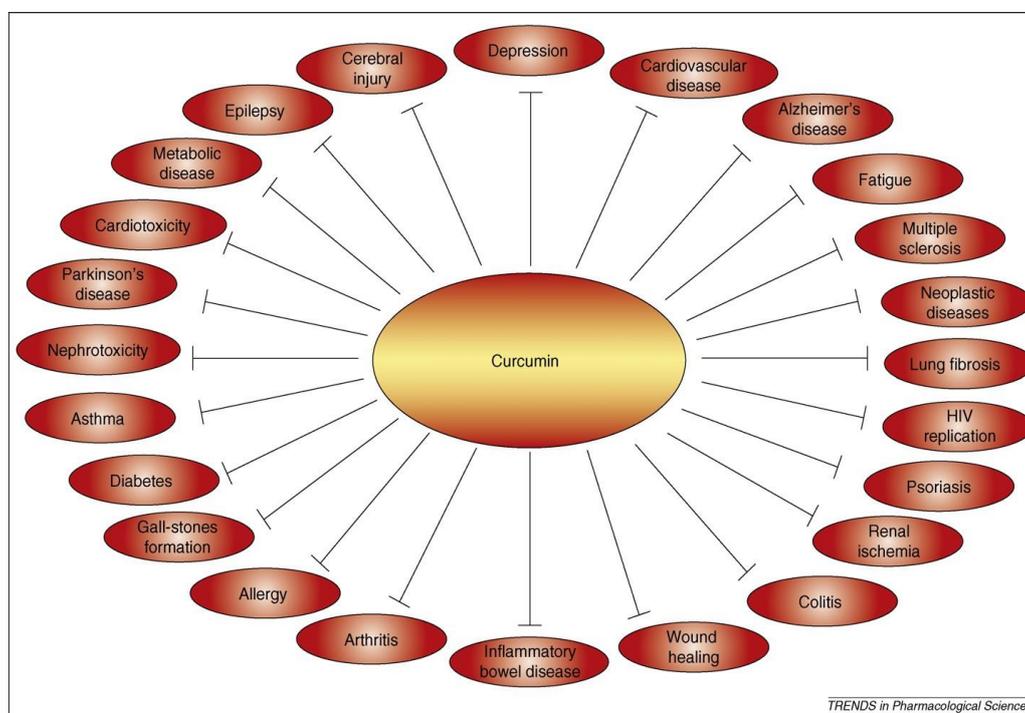


Figure 9 : propriétés biologiques de la curcumine (Aggarwal et Sung 2009)

## **6. Mécanisme anticancéreux de la « curcumine »**

La curcumine a montré un effet antiprolifératif dans plusieurs cancers, elle agit comme un inhibiteur du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et de produits géniques en aval. De plus, elle affecte une variété de récepteurs de facteurs de croissance et molécules d'adhésion cellulaire impliquées dans la croissance tumorale, angiogenèse et métastase. (**Gurung, Gong et al. 2017**).

La curcumine, seule ou en combinaison avec ses analogues, peut inhiber les lignées cellulaires du cancer du sein en inhibant HER2-TK (**Kaufmann et Rody, 2006**).

Son action suppressive à l'égard de HER2 a été améliorée en termes de sélectivité par l'encapsulation dans des immuno-liposomes. Dans les cellules cancéreuses du sein, la curcumine a fait baisser la protéine Akt de manière dose et temps dépendante, et a induit l'autophagie et la suppression de la voie ubiquitine-protéasome. (**Guan, Ding et al. 2016**)

L'effet apoptotique de la curcumine a été observé après le traitement de cellules MCF-7 avec de la curcumine et un inhibiteur de PI3K, ce qui suggère un effet synergique (**Jia, Zhang et al. 2014**)

La curcumine est également capable d'interférer avec la voie de signalisation cellulaire de l'EGFR (une famille de récepteurs à tyrosine kinase), La curcumine a inhibé la croissance et la prolifération des cellules du cancer du sein en réduisant la signalisation de l'EGFR et en diminuant les niveaux d'EGFR et d'Akt. (**Somers- Edgar, Scandlyn et al. 2008, Xiao-Dong Sun 2012**)

Les capacités antiprolifératives de la curcumine sont œstrogéno-dépendantes dans les cellules cancéreuses mammaires MCF-7 ER (récepteur d'œstrogène) positives. En effet, elle réprime l'expression du RE dans des gènes en aval tels que pS2 et TGF-beta (facteur de croissance transformant) dans les cellules MCF-7 ER-positives, et cette capacité est également dépendante de la présence d'œstrogènes (**Antonio Giordano, 2019**)

La curcumine est également capable d'affecter l'expression des miARN oncogènes (miR-19a et miR-19b) et des miARN suppresseurs de tumeurs (miR-15a, miR-16, miR-34a, miR-146b-5p et miR-181b) dans les cellules cancéreuses du sein, ceci se traduit par la suppression de la tumorigenèse et des métastases, ainsi que l'induction de l'apoptose (**Antonio Giordano, 2019**).

### **7. Emplois du *Curcuma longa* :**

Le curcuma est traditionnellement utilisé dans le traitement des otites chroniques, contre les manifestations allergiques et inflammatoires, en cas des troubles digestifs et les flatulences, il est utile pour contre infections des yeux, de la peau, l'arthrite, l'acné, les entorses, c'est également un bon cicatrisant, il accélère considérablement la guérison des blessures et renforce la cicatrisation des plaies diabétiques. De plus, il a des activités fongicides, antiseptiques, et insecticides.

En médecine ayurvédique, la curcumine est un traitement efficace contre plusieurs maladies respiratoires, telles que l'asthme, les troubles allergiques et hépatiques, l'anorexie, le rhumatisme, les rhumes et la sinusite.

En France, on retrouve le curcuma sous forme de poudre et de rhizome pour l'usage alimentaire et sous forme de complément alimentaire. **(Araujo et Leon, 2001, Singh, 2007).**



**Partie pratique**

### I. MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Ce travail a été conduit et rédigé conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Gedda,2015).

Les critères d'inclusion des travaux et les méthodes d'analyse statistique ont été précisées à l'avance et documentées dans un protocole.

#### 1. Les critères d'inclusion :

- Publication en anglais et en français
- Les articles sur les études in vitro et les essais clinique in vivo et humain
- sujets diagnostiqués avec cancer du sein seulement.
- intervention incluse « *Curcuma longa* » précisément et non une autres espèce de curcuma
- utilisation du curcuma comme traitement adjuvant et pas comme un anticancéreux curatif
- publications parues durant les dix dernières années ou moins
- des articles scientifiques complets et pas un résumé ou un document de conférence
- ne pas traiter des données originales (comme les rapports de cas, les lettres, les commentaires et les examens)(Cho, 2015)

#### 2. Sources d'information et stratégie de recherche :

Une recherche systématique des articles scientifiques a été réalisée sur trois bases de données : PubMed®, Science Direct, Google Scholar, en utilisant les mots clés de recherche suivants : ((*Curcuma longa* , breast cancer , clinical trial , in vivo , Breast Neoplasms, Mammary Neoplasms, breast Tumor, Mammary Carcinoma, , Antineoplastic agents)

#### 3. Sélection des études :

Les résumés d'articles publiés avec des informations pertinentes sur l'usage du *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante de cancer du sein ont été identifiés.

L'évaluation de l'inclusion a été réalisée de manière indépendante, sans insu par deux évaluateurs. Les désaccords entre les évaluateurs ont été résolus par un 3ème évaluateur (encadrant).

### 4. Extraction des données :

Les données extraites concernaient l'auteur, l'année de l'étude, le pays, le type des cellules souches utilisé, le nombre de cellules étudiés, le test de viabilité, la durée, les témoins utilisés, les concentrations inhibitrices IC50, le nombre de cellules mortes soit par apoptose ou nécrose.

## II. RÉSULTATS :

### 1. le flux des études incluses dans la revue systématique :

Au total, 12 études portant sur usage du *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante du cancer du sein ont été sélectionnées dans la revue systématique. La recherche dans les bases des données PubMed, Google Scholar, Science Direct a fourni 510 citations sans doublant. Parmi ces études, 492 citations ont été rejetées après lecture du titre ou du résumé, car elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion de la revue et concernaient d'autres espèces de *Curcuma* et/ou d'autres types de cancer. Cinq autres études ont été rejetées, car l'usage de *Curcuma longa* était à but curatif et non adjuvant.

Il est à noter qu'aucun essai clinique n'a été identifié suite à cette recherche, toutes les études trouvées étaient de type in vitro réalisées sur culture cellulaire.

**La figure 10** représente le flux des études incluses dans la revue systématique après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.

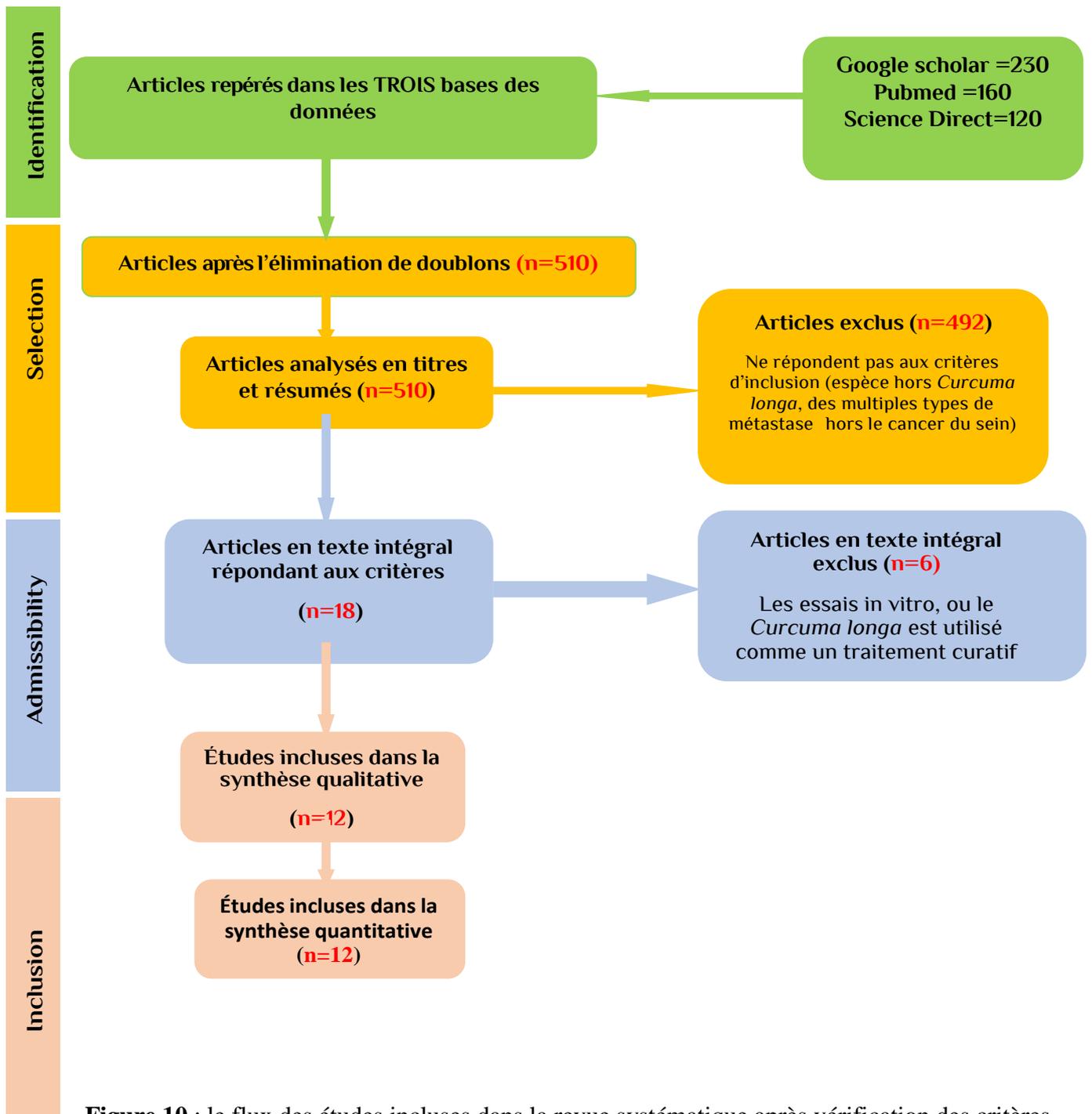


Figure 10 : le flux des études incluses dans la revue systématique après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.

### 2. Caractéristiques des études sélectionnées :

Parmi les études retenues, cinq (05) études concernaient la Chine, deux (02) études concernaient l'USA et trois (3) la Corée de sud, une de l'Indonésie, une du Chili et une de l'Iran. Toutes ces études ont traité de l'usage de *Curcuma longa* dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

Les caractéristiques des études incluses sont résumées au niveau du Tableau II :

**Tableau II :** Les caractéristiques des études retenues sur usage de *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvant de cancer du sein.

N° article	auteurs	pays	Types de cellules souches	Nbr de cellules étudiées	Test de viabilité	Témoin	La durée
1.	( <a href="#">Debnath et al,2013</a> )	USA	SKBr3 ET BT549	10x10*3cellles/Wells/8Wellschambe	MTT	/	24h
2.	( <a href="#">Lesmana, 2021</a> )	Indonésie	MCF-7	//	MTT	Cisplatine	24h
3.	( <a href="#">Kim et al, 2012</a> )	Corée sud	MCF-7	3x10*4	MTT	/	24h
4.	( <a href="#">Hu, 2018</a> )	La chine	MCF-7 ET MDA-MB-231	3,000 cells per well.	CCK8 assay	Cisplatine	24/48h
5.	( <a href="#">Calaf et al, 2018</a> )	Chili	MCF-7, MDA-MB-231, MCF-10F	1x10*6	CellEventCaspase-3/7 assay	paclitaxel	48h
6.	( <a href="#">Wen et al, 2019</a> )	La chine	MCF-7, MDA-MB-231	96- well(densité 5x10*3cells/well)	CCK8 assay	/	72h
7.	( <a href="#">Jiang et al, 2013</a> )	La chine	MCF7/LCC2, MCF 7/LCC9	2,500 cells plated in 96 well	Drug Treatment Assa	/	96h
8.	( <a href="#">Park et al, 2012</a> )	Corée sud	MDA-MB-231,	5x10*4 cells /24 wells	MTT	/	24h
9.	( <a href="#">Quispe-Soto et al, 2016</a> )	Chili	MCF-7, MDA-MB-231	//	Temps double	paclitaxel	96h
10.	( <a href="#">Fang et al, 2011</a> )	La chine	MCF-7	(1x10*4) seeded in 96-well	MTT	Cisplatine	48h
11.	( <a href="#">Sun et al, 2012</a> )	La chine	MDA-MB-231	(1x10*4)/ml cells into 96well	MTT	/	48h
12.	( <a href="#">Abbaspour et al 2018</a> )	Iran	MCF-7 et MCF-10A	4x10*3	MTT	paclitaxe	72h

### 3. RÉSULTATS DES ÉTUDES :

Les études publiées sur l'usage de *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante du cancer

du sein sont résumés dans le tableau 3 :

## Partie pratique

**Tableau III : Résumé des résultats des études retenues sur l'usage de *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante du cancer du sein**

N° article	Auteurs	Pays	Types de cellules souches	Nbr de cellules étudiées	Test de viabilité	Témoin	la durée	Résultats	
								CI50	Nbr ou% de cellules morts par apoptose ou nécrose
1	(Debnath et al,2013)	USA	SKBr3 et BT549	10x10*3celles/ puits /8puits chambre	MTT	//	24h	SKBr3 : 47.9 ± 21.5 µM BT549 : 35.8 ± 18.4 µM	//
2	(Lesmana et al, 2021)	Indonésie	MCF-7	//	MTT	Cisplatine	24h	31,25µg/ml	//
3	(Kim et al, 2012)	Corée sud	MCF-7	3x10*4	MTT	//	24h	Aucun effet	//
4	(Hu et al., 2018)	La chine	MCF-7 et MDA-MB-231	3,000 cells par puits.	CCK8 assay	Cisplatine	24/48h	ND	ND
5	(Calaf et al, 2018)	Chili	MCF-7, MDA-MB 231, MCF10F	1x10*6	CellEvent Caspase-3/7 assay	paclitaxel	48h	ND	MCF-10F : apoptose et nécrose MCF7 : apoptose MDA-MB-231 : apoptose
6	(Wen et al, 2019)	La chine	MCF-7, MDA-MB-231	96-puits(densité5x10*3cells/puits	CCK8 assay	//	72h	MCF-7 : 12.8±1.4 µM MDA-MB-23 : 15.3±1.3 µM	//
7	(Jiang et al, 2013)	La chine	MCF MCF-7/LCC2, MCF 7/LCC9	2,500cells plaqué en 96puits	Drug Treatment Assa	//	96h	MCF : = 9.718 µM MCF-7/LCC2= 12.240 µM MCF 7/LCC9 : 11.344	//
8	(Park et al, 2012)	Corée sud	MDA-MB-231	5x10*4 cells /24 puits	MTT	//	24h	ND	ND
9	(Quispe-Soto et al, 2016)	Chili	MCF-7, MDA-MB-231	//	Temps double	paclitaxel	96h	curcumine (15 et 30 µM), paclitaxel (10-240 nM)	Diminution significative sur les deux lignée par l'association paclitacel + curcumine par rapport aux deux molécules testées séparément
10	(Fang et al, 2011)	La chine	MCF-7	(1x10*4) Ensemencé en 96-puits	MTT	Cisplatine	48h	curcumine : 47.42 M	//
11	(Sun et al, 2012)	La chine	MDA-MB-231	(1x10*4)/ml cells into 96puits	MTT	//	48h	30 µmol/ml	26.34±1.26
12	(Abbaspour et al 2018)	Iran	MCF-7 MCF-10A	4x10*3	MTT	paclitaxe	72h	MCF-7 = 7.5 µg/mL MCF-10A =ND	MCF-7 =78% à 30 µg/mL MCF-10A =ND

### Discussion :

Le cancer du sein est le cancer le plus courant et la principale cause de décès chez les femmes, Il représente 59% de toutes les tumeurs du genre féminin (**Puddu et Tafforeau 2005**).Le diagnostic est basé sur l'examen clinique, l'échographie et une mammographie bilatérale. La prise en charge est représentée essentiellement par la chirurgie ou la thérapie systémique comme la chimiothérapie, cette dernière est connue par ses effets néfastes sur les patients, c'est pour cela que le traitement adjuvant est demandé pour améliorer efficacité du traitement curatif et/ou d'éviter plus ou moins les effets néfastes de la chimiothérapie.

À notre connaissance, ce travail représente la première revue systématique de l'efficacité du *Curcuma longa* chez les patientes atteintes du cancer du sein lorsqu'il est utilisé comme thérapie adjuvante.

Un nombre de 12 études a été retenu par ce revue qualitative : Cinq (05) études concernaient la Chine, deux (02) études concernaient l'USA et trois (3) la Corée de sud, une de l'Indonésie, une de Chili et une de l'Iran, seuls les articles portant sur l'usage in vivo de l'espèce *Curcuma longa* ou de ces principes actifs comme traitement adjuvant du cancer du sein ont été inclus dans ce revue systématique.

Concernant les publications chinoises :

- la 1<sup>ère</sup> en 2011 publié par Fang et al. (2011), qui a porté sur un nombre de cellules de l'ordre de  $(1 \times 10^4)$  ensemencées dans 96 puits cultivées sur MCF-7, avec un test de viabilité de type MTT et avec comme témoin la Cisplatine, la CI 50 de curcumine obtenue était de 47.42 M Après une durée de 48h (**Fang et al, 2011**).
- la 2<sup>ème</sup> a été publiée en 2012 par Sun et al, elle a porté sur un nombre de cellules de  $(1 \times 10^4)$ /ml ensemencées dans 96 puits, cultivées sur MDA-MB-231 avec un test de viabilité de type MTT mais sans témoin de référence. La CI50 obtenue été de 30  $\mu\text{mol}$  /ml avec un pourcentage de cellules morts par apoptose ou nécrose de l'ordre de  $26.34 \pm 1.26$  après une durée de 48h (**Sun et al, 2012**).
- la 3<sup>ème</sup> étude a été publiée en 2013 par **Jiang et al**, trois types des cellules souches ont été utilisés : MCF, MCF-7/LCC2 et MCF 7/LCC9, avec le « Drug Treatment Assa » comme test de viabilité et sans témoin. Après une incubation de 96 h ils ont obtenue des CI 50 variant de 9,718 à 11,344  $\mu\text{M}$  en fonction du type des cellules souches (**Jiang et al, 2013**).

- La 4<sup>ème</sup> étude a été publiée en 2018 par Hu et al, dans laquelle deux types de cellules souches ont été utilisées : MCF-7 et MDA-MB-231 avec la Cisplatine comme témoin, cependant cette étude n'a rapporté aucune IC 50 exploitable (**Hu et al., 2018**).
- La 5<sup>ème</sup> et dernière étude chinoise publiée en 2019 par Wen et al, les auteurs ont utilisé deux types de cellules souches : MCF-7 et MDA-MB-231, sans témoin et ils ont rapporté des CI50 entre  $12.8 \pm 1.4 \mu\text{M}$  et  $15.3 \pm 1.3 \mu\text{M}$  (**Wen et al, 2019**).

La comparaison de ces études chinoises permet de noter qu'elles ont toutes démontré une activité inhibitrice et cytotoxique du curcuma ou de son principe actif ; la curcumine sur différentes cellules souches impliquées dans le cancer du sein avec ou sans témoin de référence et ceci avec différents tests de viabilité.

Pour ce qui est des publications coréenne, elles étaient au nombre de 3 :

Les deux publications coréennes trouvées lors de cette revue systématique avaient comme point commun la non disponibilité de résultats exploitables sous forme de CI 50, les résultats étaient présentés sous forme de graphiques dans lesquelles la détermination des CI 50 était difficile par extrapolation. Ces deux études ont utilisé deux souches différentes : MCF-7, MDA-MB-231 qui ont été exploitées toutes les deux simultanément dans les deux dernières études chinoise et qui ont démontré une activité intéressante lors du test de viabilité (**Kim et al, 2012, Park et al, 2012**).

Les deux études chiliennes avaient le mérite d'utiliser en plus des deux souches utilisées lors des études chinoises, la souche MCF-10F avec comme témoin de référence le Paclitaxel. Lors de ces deux études, l'activité cytotoxique a été démontrée avec deux tests de viabilité différents, provoquant ainsi une apoptose et/ou nécrose en fonction de la lignée cellulaire (**Quispe-Soto et al, 2016, Calaf et al, 2018**).

L'étude américaine de Debnath et al de 2013, diffère des autres études par l'utilisation de cellules souches différentes SKBr3 et BT549 qui n'ont pas été utilisées dans aucune des études retenues dans ce travail. Les CI 50 obtenues étaient de  $47.9 \pm 21.5 \mu\text{M}$  pour la première souche et de  $35.8 \pm 18.4 \mu\text{M}$  pour la deuxième souche ce qui témoigne d'un effet cytotoxique non négligeable (**Debnath et al, 2013**).

L'étude Iranienne d' Abbaspour et al, qui date de 2018 a rapporté un taux d'apoptose de 78% avec une concentration de  $30 \mu\text{g/mL}$  de curcumine (**Abbaspour et al 2018**).

L'étude indonésienne de Lesmana et al, est la plus récente, elle date de 2021 et elle ne fait que confirmer l'effet cytotoxique de la curcumine vis-à-vis des cellules souches de type MCF-7 avec un CI 50 de 31,25µg/ml (**Lesmana et al, 2021**).

En comparant l'ensemble de ces études, il semble évident que le *Curcuma longa* possède un véritable intérêt dans le traitement adjuvant du cancer du sein, principalement par l'effet de la curcumine.

La curcumine exerce son effet contre le cancer du sein par le biais d'un réseau de signalisation moléculaire complexe, impliquant les voies de la prolifération, le récepteur d'œstrogène (ER) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Des preuves expérimentales ont montré que la curcumine régule également l'apoptose, les gènes liés à la phase cellulaire et les microARN dans les cellules cancéreuses du sein. (**Wang, Yu et al. 2016**)

Dans les cellules du cancer du sein, les molécules de signalisation de survie, telles que NF-κB, jouent un rôle central dans la prolifération cellulaire. Liu et al (2009) ont rapporté que la curcumine était capable d'inhiber l'expression de NF-κB et de basculer de nombreuses voies de signalisation en aval, ce qui a réduit l'activité des cytokines inflammatoires, telles que CXCL1 et CXCL2, et de médier l'expression de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9), de l'activateur plasminogène urokinase (uPA), du récepteur uPA (uPAR), de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et du récepteur de chimiokine 4 (CXCR4). On pense donc que la curcumine a un impact sur la croissance cellulaire et l'invasion du cancer du sein, en partie par la régulation négative des voies de signalisation NF-κB. (**Liu, Loo et al. 2009**).

Les facteurs hormonaux contribuent également à la croissance et à la prolifération des cellules du cancer du sein. L'HER2 et les œstrogènes sont les cibles typiques appartenant à cette catégorie. Yim-im et al (2014) ont découvert qu'une combinaison de curcumine et de ses analogues AS-KTC006 et AS-KTC021 pourrait inhiber une tyrosine kinase spécifique et agir comme un rival contre HER2. De plus, la curcumine peut améliorer la cytotoxicité de la doxorubicine en diminuant la redondance de HER2 dans les cellules du cancer du sein. Des recherches récentes ont prouvé que la curcumine, agissant comme un phytoestrogène, inhibait de manière compétitive les œstrogènes endogènes, ce qui contribuait également à la suppression de la croissance des cellules cancéreuses du sein. (**Yim-Im, Sawatdichaikul et al. 2014**)

En outre, la curcumine supprime la prolifération du cancer du sein en partie grâce à d'autres voies de signalisation trophiques. La curcumine a montré son influence sur l'acide gras

synthase (FASN) et l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) par l'activation de l'AMPK. La curcumine a également inhibé partiellement la croissance des cellules cancéreuses du sein en régulant à la baisse l'axe du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1). Les résultats de Thulasiraman et al (2014) ont démontré que la curcumine médiait la suppression de la voie de la protéine de liaison des acides gras 5 (FABP5)/récepteur  $\beta/\delta$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\beta/\delta$ ) en rendant les cellules cancéreuses du sein plus sensibles à l'acide rétinotique. La même situation s'applique à la leptine et à son récepteur (**Thulasiraman, McAndrews et al. 2014**).

La curcumine induirait l'apoptose du cancer du sein en régulant l'expression des gènes liés à l'apoptose. Lvet et al (2018) ont réalisé l'hybridation de microréseaux apoptotiques de type lone-tech en utilisant des protéines marquées du premier brin de l'ARN total, afin d'analyser et de caractériser les gènes qui étaient régulés par la curcumine dans les cellules cancéreuses du sein humain. Dans les cellules MCF-7, les gènes HIAP1, CRAF1, GADD45, HPRT, MCL-1, BCL2L2, NIP1, TRAP3, GSTP1, PIG11, DAXX, PIG3, RBP2 et JNK1 étaient régulés à la hausse, tandis que les gènes TRAIL, AP13, TNFR, SARP3, TRAIL-R2, TNFRSF5, TNFb et hTRIP étaient régulés à la baisse. (**Lv, Liu et al. 2014**)

Il a également été signalé que la curcumine régulait les protéines liées à l'apoptose. La Bcl-2 inhibe la voie d'apoptose extrinsèque en exerçant une action antiapoptotique par blocage des contreparties pro-apoptotiques, Sous l'effet de la curcumine, la protéine antiapoptotique Bcl-2 augmente, tandis que la protéine pro-apoptotique Bax diminue, ce qui entraîne une augmentation du rapport Bax/Bcl-2. Sun et al (2012) ont étudié l'effet de la curcumine sur le cancer du sein triple négatif (TNBC) et ont constaté que ces cellules inhibaient de manière significative les niveaux de phosphorylation du récepteur du facteur de croissance endothélial (EGFR) et des molécules de signalisation en aval, comme ERK1/2. Des études récentes ont rapporté que la curcumine augmentait l'apoptose induite par le TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), même dans les cellules cancéreuses du sein résistantes au TRAIL. De plus, l'activité de la télomérase était inhibée par la curcumine par le biais d'une régulation à la baisse de l'expression de la hTERT (télomérase reverse transcriptase) (**Sun, Liu et al. 2012**).

La curcumine pourrait également affecter les cellules cancéreuses du sein humain en induisant un arrêt du cycle cellulaire à la phase G2M et à la fin de la phase S dans les cellules MCF-7. La curcumine a entraîné une augmentation évidente de la fraction de la phase G2M. De plus, Ke et al (2014) ont indiqué que le pourcentage de cellules bloquées en phase G2 et en

fin de la phase S, augmentait avec des concentrations croissantes de curcumine. La curcumine a également agi de manière similaire à RNAi d'Aurora-A, entraînant la formation d'un fuseau monopolaire ainsi que l'arrêt des phases S et G2/M et la réduction de la division cellulaire dans les cellules MCF-7. **(Ke, Liu et al. 2014).**

La curcumine induit l'arrêt de la phase des cellules cancéreuses en régulant les voies de signalisation liées au fuseau. Un effet profond sur l'organisation du fuseau mitotique a été exercé par la curcumine directement, et les fuseaux monopolaires ont été formés. Par conséquent, les chromosomes n'ont pas pu être séparés normalement et les cellules ont été arrêtées dans la phase M. Par ailleurs, la curcumine a également affecté indirectement les niveaux d'expression des protéines du moteur du fuseau, y compris la kinase liée à *Xenopus laevis*/Aurora/Ip11p pEg2. La phosphorylation d'Eg5 a régulé l'activité de la protéine du moteur du fuseau, et la régulation négative de pEg2 a entraîné des fuseaux monopolaires. **(Wang, Yu et al. 2016)**

La curcumine supprime l'oncogénèse du cancer du sein en partie grâce à la modulation des microARN (miR), de l'ADN, des histones et des mitochondries. L'expression de miR-15a, miR-16 et miR-34a était régulée à la hausse dans les modèles cellulaires traités à la curcumine, et celle de Bcl-2 et Bmi-1 était régulée à la baisse. En outre, des preuves récentes ont démontré que la curcumine régulait à la hausse miR-22, qui était supposé cibler le récepteur d'œstrogène  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) et le facteur de transcription Sp1, alors que miR-196 était considérablement régulé à la baisse. De même, la curcumine a contribué à la baisse de l'expression de deux cytokines, CXCL-1 et CXCL-2, en pilotant la miR181b.

La curcumine supprime la croissance du cancer du sein en partie en agissant sur le système immunitaire. Des recherches récentes ont indiqué que la curcumine pouvait prévenir la perte de cellules T et inhiber les cytokines immunosuppressives, notamment le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) et l'interleukine 10 (IL-10) dans la carcinogénèse. En particulier, l'inhibition des cellules tueuses médiée par les exosomes tumoraux a été partiellement inversée par la curcumine par le biais de l'altération d'un système ubiquitine-protéasome. De plus, la curcumine a agi comme un inhibiteur de la voie de signalisation MEK/ERK, empêchant ainsi la prolifération des cellules T-régulatrices induite par le TGF- $\beta$  dépendant de la tumeur **(Wang, Yu et al. 2016).**

La curcumine supprime également la croissance du cancer du sein en affectant les facteurs de métastase de deux manières, d'une part, elle inhibe les facteurs d'angiogénèse, tels

que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF), dans les cellules du cancer du sein ER-négatif. Parallèlement, Carroll et al (2008) ont signalé que la curcumine pourrait supprimer la sécrétion des facteurs d'angiogenèse, comme une complication de l'acétate de médroxyprogestérone (**Carroll, Eilersieck et al. 2008**).

D'autre part, la curcumine affecte également les facteurs de métastase par le biais de l'invasion. La curcumine a non seulement limité l'expression des molécules d'adhésion (comme l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ ) et des protéines du cytosquelette (comme la métalloprotéinase matricielle 9 et la molécule d'adhésion intercellulaire 1), mais a également bloqué l'invasion médiée par la tyrosine kinase du récepteur d'origine nantais (RON). De plus, il est certifié que la curcumine prévient les métastases hématogènes dans les modèles immunodéficients (**Wang, Yu et al. 2016**).

Le stress oxydatif réactif (ROS) a des effets à double sens sur la carcinogenèse. D'une part, les ROS déclenchent le cancer par des mutations de l'ADN. D'autre part, les ROS ont également été rapportés dans certaines publications pour détruire les cellules tumorales. Minimiser les dommages à l'ADN causés par les ROS a toujours été une considération vitale dans le traitement des néoplasmes. La curcumine a montré son effet sur la régulation à la baisse de l'expression de l'endonucléase 1 (Fen1), dont la surexpression était impliquée dans le développement du cancer du sein, en interférant avec le niveau du facteur lié au facteur nucléaire 2 (Nrf-2), empêchant ainsi la croissance du cancer du sein. De plus, la curcumine pourrait potentiellement augmenter les éléments piègeurs, tels que la manganèse superoxyde dismutase (MnSOD) et la catalase (**Wang, Yu et al. 2016**).

La curcumine pourrait également induire l'apoptose des cellules du cancer du sein en favorisant les ROS. L'accumulation de ROS induite par la curcumine entraîne une inhibition du cancer du sein médiée par P53/p21 et p16/Rb. De plus, Quiroga et al (2009) ont détecté un niveau inférieur d'activité de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) même dans une lignée cellulaire résistante à l'oxydation traitée par la curcumine. (**Quiroga, Quiroga et al. 2010**)

Dans certaines circonstances, les oncogènes sont activés et reprogramment les cellules normales en cellules cancéreuses. Récemment, Hong et al (1999) ont signalé que la tyrosine kinase p185neu codée par le gène erbB2/neu (HER2), dont la surexpression provoque le cancer du sein, pourrait être inhibée par la curcumine. D'autre part, les gènes suppresseurs de tumeurs empêchent les cellules normales de devenir des cellules cancéreuses. Le traitement à la

curcumine a entraîné un niveau élevé de gènes suppresseurs de tumeurs, tels que maspin et p16INK4A, respectivement dans le carcinome canalaire invasif et les myofibroblastes associés au cancer **(Hong, Spohn et al. 1999)**.

La curcumine pourrait servir de chimiosensibilisateur pour d'autres agents anticancéreux dans le traitement des cellules cancéreuses du sein humain, en particulier les cellules cancéreuses du sein multirésistantes (MDR). Limtrakul et al (2007) ont étudié les effets de la tétrahydrocurcumine sur trois transporteurs de médicaments ABC (ATP-binding cassette), notamment la glycoprotéine P (ABCB1/P-gp), la protéine 1 multirésistante aux médicaments (ABCC1) et la protéine résistante à la mitoxantrone (ABCG2/MXR). Les résultats ont montré que l'activité ATPase de la P-gp est stimulée et que la [(125)I]-iodoarylazidoprazosine (IAAP) est inhibée en fonction de la concentration. Ainsi, la liaison du MDR avec l'IAAP entraîne l'efflux de la mitoxantrone et l'inhibition du phéophorbide. La curcumine exerce également une modification précoce de la transcription de gènes pertinents, comme la régulation à la baisse de Bcl-2 et l'inhibition des protéines de l'apoptose (IAP) dans les cellules MCF-7R avec surexpression de P-gp **(Limtrakul, Chearwae et al. 2007)**.

Dans les cellules résistantes au 5-FU, la curcumine agit comme un chimiosensibilisateur pour le 5-FU en stoppant l'action de l'enzyme thymidylate synthase (TS) dans les cellules cancéreuses du sein. TS, une molécule en amont de NF- $\kappa$ B, peut être inhibée par le 5-FU. Cependant, une exposition prolongée au 5-FU augmente inversement l'expression de la TS et active le NF- $\kappa$ B dépendant de la TS, ce qui entraîne une résistance au 5-FU dans les cellules du cancer du sein. La curcumine peut inhiber le TS et supprimer le NF- $\kappa$ B, et ainsi chimiosensibiliser la capacité anticancéreuse du 5-FU. Un mécanisme similaire peut être trouvé dans les cellules du cancer du sein résistantes à la doxorubicine. L'étude de Meiyanto et al (2014) suggère que la curcumine inactive le NF- $\kappa$ B et réduit l'expression de HER2 dans les cellules du cancer du sein résistantes à la doxorubicine. **(Meiyanto, Putri et al. 2014)**.

# **Conclusion générale**

## **Conclusion :**

Les traitements curatifs de chimiothérapie vis-à-vis de la plupart des cancers ; dont le cancer du sein possèdent beaucoup d'effets secondaires qui réduisent la qualité de vie des patients, d'où la nécessité de rechercher des traitements adjuvants qui peuvent être associés aux traitements curatifs et qui permettent de réduire leur effets indésirables tout en améliorant leur efficacité. Le recours à la phytothérapie et à la médecine naturelle peut être une solution alternative assez bénéfique.

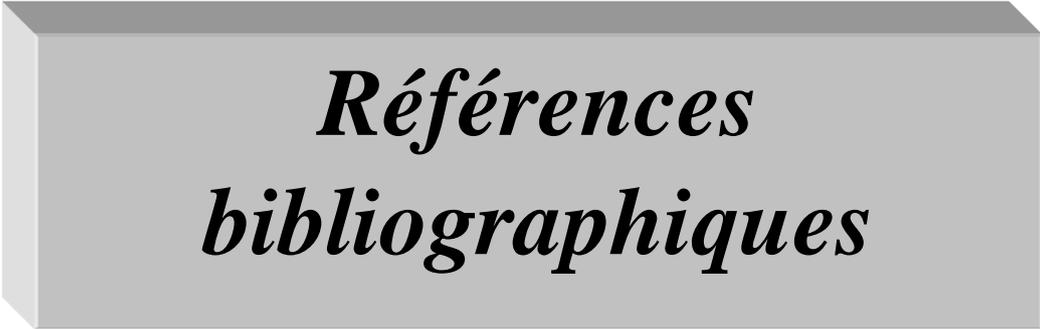
Une revue systématique est un travail de collecte, d'évaluation critique et de synthèse des connaissances existantes sur une question donnée. Elle permet une synthèse rigoureuse et reproductible des résultats de toutes les études originales existantes répondant à une même question de recherche.

Toutes les études retenues dans la revue de la systématique réalisée dans ce travail ont montré que le *Curcuma longa* présente un réel intérêt dans le traitement adjuvant du cancer du sein par différents mécanismes d'actions, et ceci soit par un effet inhibiteur ou par un effet cytotoxique.

Concernant l'effet inhibiteur nous avons l'inhibition de l'expression de NF- $\kappa$ B , l'inhibition de manière compétitive les œstrogènes endogènes, ce qui contribue également à la suppression de la croissance des cellules cancéreuses du sein et l'inhibition des cytokines immunosuppressives, notamment le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) et l'interleukine 10 (IL-10) impliqués dans la carcinogénèse.

Pour ce qui est de l'effet cytotoxique il est obtenu par apoptose ou par nécrose.

L'intérêt du *Curcuma longa* dans le traitement adjuvant du cancer du sein reste indéniable, d'où la nécessité de développer de nouveaux traitements à base de ses principes actifs



*Références  
bibliographiques*

- ❖ A. Chau, P. R., N. Diaz (2004). "Bilateral breast masses." the Moffitt Cancer Center 2004.
- ❖ Aggarwal, B. B. et B. Sung (2009). "Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets." Trends in pharmacological sciences **30**(2): 85-94.
- ❖ Aggarwal, B. B., A. Kumar and A. C. Bharti (2003). "Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies." Anticancer research **23**(1/A): 363-398.
- ❖ Alkabban, F. M. et T. Ferguson (2021). Breast Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
- ❖ Ames, L. A. N. C. (2002). "Breast Biopsy Techniques." Current Clinical Oncology.
- ❖ Antonio Giordano , G. T. (2019 Oct 5). "Curcumin and Cancer." Nutrients: 19.
- ❖ Apavatjirut, P., Anuntalabhochai, S., Sirirugsa, P., et Alisi, C. (1999). Molecular markers in the identification of some early flowering Curcuma L.(Zingiberaceae) species. Annals of botany, 84(4), 529-534.
- ❖ Araujo, C. et L. Leon (2001). "Biological activities of Curcuma longa L." Memórias do Instituto Oswaldo Cruz **96**(5): 723-728.
- ❖ Barnes PM, P.-G. E., McFann K, Nahin RL (2002). "Complementary and alternative medicine use among adults: United States." Advance data.
- ❖ Benito M.A., Herrero J.C. (2008) Breast Imaging. In: Ribes R., Luna A., Ros P.R. (eds) Learning Diagnostic Imaging. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-71207-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-71207-7_1)
- ❖ Board, P. A. T. E. (2002). "Breast Cancer Treatment (Adult)(PDQ®): Patient Version." PDQ Cancer Information Summaries [Internet].

- ❖ Bundy, D. A., N. de Silva, S. Horton, D. T. Jamison et G. C. Patton (2017). Disease control priorities, Washington, DC: World Bank.
- ❖ Burstein HJ, G. S., Guadagnoli E, Weeks JC (1999). "Use of alternative medicine by women with earlystage breast cancer " New England Journal of Medicine
- ❖ Carroll, C. E., M. R. Ellersieck et S. M. Hyder (2008). "Curcumin inhibits MPA-induced secretion of VEGF from T47-D human breast cancer cells." Menopause **15**(3): 570-574.
- ❖ Cheikh Ali, Z. (2012). Chemical and biological study of Aframomum sceptrum (Zingiberaceae) and of curcumin, Université Paris Sud - Paris XI.
- ❖ Chenxia Hu , M. L., Tingting Guo (2018). "Anti-metastasis activity of curcumin against breast cancer via the inhibition of stem cell-like properties and EMT."
- ❖ Chunjie Wen, L. F., Jiafeng Huang et al (2019). "Curcumin reverses doxorubicin resistance via inhibition the efflux function of ABCB4 in doxorubicin-resistant breast cancer cells."
- ❖ Cordina-Duverger, E. et P. Guénel (2016). Chapitre1 - Épidémiologie des cancers du sein. Cancer du Sein. J.-M. Classe, M. Campone and C. Lefebvre-Lacœuille, Elsevier Masson: 5-10.
- ❖ Edgar Teddy Quispe, S. G. M. C. (2016). "Effect of curcumin and paclitaxel on breast carcinogenesis."
- ❖ Espié, M., Hamy, A. S., & Frank, S. (2012). Contraception orale, traitement hormonal de la ménopause, inducteurs de l'ovulation et risque de cancer du sein. In Cancer du sein (pp. 183-190). Springer, Paris.
- ❖ Gedda, M. (2015). "Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses." Kinésithérapie, la Revue **15**(157): 39-44.

- ❖ Gentilini, O., A. H. Partridge et O. Pagani (2020). Breast Cancer in Young Women, Springer.
- ❖ Gloria M .Calaf, R. P.-C., flavion carrion (2018). "Curcumin and paclitaxel induce cell death in breast cancer cell lines."
- ❖ GM Grogan,(2016). "anatomie pathologique des cancer du sein en phase précoce." institut national du cancer inca: 35-48.
- ❖ Goel, A., A. B. Kunnumakkara et B. B. Aggarwal (2008). "Curcumin as “Curecumin”:  
from kitchen to clinic." Biochemical pharmacology **75**(4): 787-809.
- ❖ Govindarajan, V. et W. H. Stahl (1980). "Turmeric—chemistry, technology, and quality." Critical Reviews in Food Science & Nutrition **12**(3): 199-301.
- ❖ Guan, F., Y. Ding, Y. Zhang, Y. Zhou, M. Li and C. Wang (2016). "Curcumin suppresses proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through autophagy-dependent Akt degradation." PloS one **11**(1): e0146553.
- ❖ Gurung, R. B., S. Y. Gong, D. Dhakal, T. T. Le, N. R. Jung, H. J. Jung, T. J. Oh et J. K. Sohng (2017). "Synthesis of curcumin glycosides with enhanced anticancer properties using one-pot multienzyme glycosylation technique." Journal of microbiology and biotechnology **27**(9): 1639-1648.
- ❖ H.Y. Fang , S. B. C., D.J. Guo (2011). "Proteomic identification of differentially expressed proteins in curcumin-treated MCF-7 cells."
- ❖ Hamdi Cherif, M., E. Bidoli, S. Birri, A. Mahnane, Z. Zaidi, H. Boukharouba, H. Moussaoui, L. Kara, A. Ayat and K. Makhloufi (2015). "Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014." J Cancer Res Ther **3**(9): 100-104.
- ❖ Hombourger, C. (2010). Le Curcuma, de l'épice au médicament, UHP-Université Henri Poincaré.

- ❖ Hong, R. L., Spohn, W. H., et Hung, M. C. (1999). Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of p185neu and also depletes p185neu. *Clinical Cancer Research*, 5(7), 1884-1891.
- ❖ Hossein Abbaspour , A. S. A. (2018). "Curcumin inhibits the expression of ornithine decarboxylase and adenosine deaminase genes in MCF-7 human breast cancer cells."
- ❖ [https://www.telabotanica.org/eflore/?referentiel=bdtxa&niveau=1&module=fiche&action=fiche&num\\_nom=3153&type\\_nom=&nom=&onglet=nomenclature](https://www.telabotanica.org/eflore/?referentiel=bdtxa&niveau=1&module=fiche&action=fiche&num_nom=3153&type_nom=&nom=&onglet=nomenclature). Consulté le 15/02/2021.
- ❖ Jansen, D. C. P. C. (2005). "Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3 Colorants et tanins CENTRALELANDBOUWCATALOGUS." Fondation PROTA / Backhuys Publishers / CTA Wageningen, Pays-Bas, 2005
- ❖ Jeong-Mi Kima, E.-M. N., Kang-Beam Kwone (2012). "Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKC $\alpha$ -dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells."
- ❖ Jia, T., L. Zhang, Y. Duan, M. Zhang, G. Wang, J. Zhang and Z. Zhao (2014). "The differential susceptibilities of MCF-7 and MDA-MB-231 cells to the cytotoxic effects of curcumin are associated with the PI3K/Akt-SKP2-Cip/Kips pathway." Cancer cell international **14**(1): 1-14.
- ❖ Kaufmann, M. et A. Rody (2006). "Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long?" European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology **126**(2): 146-154.
- ❖ Ke, C.-S., H.-S. Liu, C.-H. Yen, G.-C. Huang, H.-C. Cheng, C.-Y. F. Huang et C.-L. Su (2014). "Curcumin-induced Aurora-A suppression not only causes mitotic defect and cell cycle arrest but also alters chemosensitivity to anticancer drugs." The Journal of nutritional biochemistry **25**(5): 526-539.

- ❖ Kim, W., Lee, W. B., Lee, J. W., Min, B. I., Baek, S. K., Lee, H. S., & Cho, S. H. (2015). Traditional herbal medicine as adjunctive therapy for breast cancer: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 23(4), 626-632.
- ❖ L.Barbieri, R. (2019). "Chapter 10 - Breast." Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition): 248-255.
- ❖ Labban, L. (2014). "Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review." Int J Pharm Biomed Sci 5(1): 17-23.
- ❖ Lesmana, R., Peditama, T., Sylviana, N., Goenawan, H., & Supratman, U. (2021). Active Compounds from *Curcuma longa* and Comparison of their Effectively Induced Apoptosis in MCF-7 Cell. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 24(1), 35-41.
- ❖ Limtrakul, P., W. Chearwae, S. Shukla, C. Phisalpong et S. V. Ambudkar (2007). "Modulation of function of three ABC drug transporters, P-glycoprotein (ABCB1), mitoxantrone resistance protein (ABCG2) and multidrug resistance protein 1 (ABCC1) by tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin." Molecular and cellular biochemistry 296(1): 85-95.
- ❖ Liu, Q., W. T. Loo, S. Sze et Y. Tong (2009). "Curcumin inhibits cell proliferation of MDA-MB-231 and BT-483 breast cancer cells mediated by down-regulation of NFκB, cyclinD and MMP-1 transcription." Phytomedicine 16(10): 916-922.
- ❖ LiverTox (2012) *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- ❖ Loap, S. (2008). "Curcuma (partie I)." Phytothérapie 6(1): 22-28.
- ❖ Loap, S. (2008). "Curcuma (partie II)." Phytothérapie 6(2): 136-143.
- ❖ Lv, Z. D., Liu, X. P., Zhao, W. J., Dong, Q., Li, F. N., Wang, H. B., & Kong, B. (2014). Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(6), 2818.

- ❖ M. Zitouni , J. P. G., F. Cherf-Bouzida (2020 ). "Le scientifique moderne entre dogmatisme et scepticisme, un cas d'étude : le cancer du sein." Algerian Journal of Health Sciences.
- ❖ Meiyanto, E., D. D. P. Putri, R. A. Susidarti, R. Murwanti, S. Sardjiman, A. Fitriasari, U. Husnaa, H. Purnomo et M. Kawaichi (2014). "Curcumin and its analogues (PGV-0 and PGV-1) enhance sensitivity of resistant MCF-7 cells to doxorubicin through inhibition of HER2 and NF-κB activation." Asian Pacific Journal of Cancer Prevention **15**(1): 179-184.
- ❖ Min Jiang , O. H., Xi Zhang et al (2013). "Curcumin Induces Cell Death and Restores Tamoxifen Sensitivity in the Antiestrogen-Resistant Breast Cancer Cell Lines MCF-7/LCC2 and MCF-7/LCC9."
- ❖ Morère, J.-F., M. S. Aapro, F. Penault-Llorca et R. Salmon (2007). Le cancer du sein, Springer.
- ❖ Nkondjock, A. et P. Ghadirian (2005). "Facteurs de risque du cancer du sein." médecine/sciences **21**(2): 175-180.
- ❖ Park, S. Y., Kim, Y. H., Kim, Y., et Lee, S. J. (2012). Aromatic-turmerone attenuates invasion and expression of MMP-9 and COX-2 through inhibition of NF-κB activation in TPA-induced breast cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*, 113(12), 3653-3662.
- ❖ Partridge AH, B. H., Winer EP (2001). "Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal. therapy in women with early-stage breast cancer." Journal of the National Cancer Institute Monographs.
- ❖ Péret-Almeida, L., A. Cherubino, R. Alves, L. Dufossé and M. Glória (2005). "Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin." Food Research International **38**(8-9): 1039-1044.

- ❖ Pikulthong, V., T. Teerakathiti, A. Thamchaipenet et S. Peyachoknagul (2016). "Development of somatic embryos for genetic transformation in *Curcuma longa* L. and *Curcuma mangga* Valetton & Zijp." *Agriculture and Natural Resources* **50**(4): 276-285.
- ❖ Puddu, M. et J. Tafforeau (2005). "Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans." Nr 1: 1-267.
- ❖ Quiroga, A., P. L. Quiroga, E. Martínez, E. A. Soria et M. A. Valentich (2010). "Anti-breast cancer activity of curcumin on the human oxidation-resistant cells ZR-75-1 with  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase inhibition." *Journal of experimental therapeutics & oncology* **8**(3).
- ❖ Roughley, P. J. et D. A. Whiting (1973). "Experiments in the biosynthesis of curcumin." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*: 2379-2388.
- ❖ Shawon Debnath, D. S. (2013). "Dendrimer-curcumin conjugate: a water soluble and effective cytotoxic agent against breast cancer cell lines."
- ❖ Shen, L. et H.-F. Ji (2007). "Theoretical study on physicochemical properties of curcumin." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **67**(3-4): 619-623.
- ❖ Siegel R, W. E., Brawley O, Jemal A. (2011). "The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths." *a cancer journal for clinician*.
- ❖ Singh, S. (2007). "From exotic spice to modern drug?" *Cell* **130**(5): 765-768.
- ❖ Somers-Edgar, T. J., M. J. Scandlyn, E. C. Stuart, M. J. Le Nedelec, S. P. Valentine et R. J. Rosengren (2008). "The combination of epigallocatechin gallate and curcumin suppresses ER $\alpha$ -breast cancer cell growth in vitro and in vivo." *International journal of cancer* **122**(9): 1966-1971.

- ❖ Sun, X.-D., X.-E. Liu and D.-S. Huang (2012). "Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression." Molecular medicine reports **6**(6): 1267-1270.
  
- ❖ Thibault, F. (2012). Place de l'IRM mammaire dans la prise en charge des cancers du sein: Information morphologique et fonctionnelle. Cancer du sein, Springer: 277-281.
  
- ❖ Thulasiraman, P., D. J. McAndrews et I. Q. Mohiuddin (2014). "Curcumin restores sensitivity to retinoic acid in triple negative breast cancer cells." BMC cancer **14**(1): 1-14.
  
- ❖ Torosian, M. H. (2002). "A Guide to Detection and Multidisciplinary Therapy." Current Clinical Oncology: XII, 346.
  
- ❖ Wang, X., L. Xu, Z. Yin, D. Wang, Q. Wang, K. Xu, J. Zhao, L. Zhao, Z. Yuan et P. Wang (2018). "Locoregional recurrence-associated factors and risk-adapted postmastectomy radiotherapy for breast cancer staged in cT1-2N0-1 after neoadjuvant chemotherapy." Cancer management and research **10**: 4105.
  
- ❖ Wang, Y., J. Yu, R. Cui, J. Lin et X. Ding (2016). "Curcumin in treating breast cancer: A review." Journal of laboratory automation **21**(6): 723-731.
  
- ❖ WHO : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consulté le 16/03/2021.
  
- ❖ Wu, Y.-T., Z. Xu, K. Zhang, J.-S. Wu, X. Li, B. Arshad, Y.-C. Li, Z.-L. Wang, H.-Y. Li et K.-N. Wu (2018). "Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis." Therapeutics and clinical risk management **14**: 1789.
  
- ❖ Xiao-Dong Sun , X.-E. L., Dong-Sheng Huang (2012). "Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression."

- ❖ Yim-Im, W., O. Sawatdichaikul, S. Semsri, N. Horata, W. Mokmak, S. Tongsim, A. Suksamrarn et K. Choowongkomon (2014). "Computational analyses of curcuminoid analogs against kinase domain of HER2." BMC bioinformatics **15**(1): 1-13.
- ❖ Zelek, L., E. Maissiat, M.-D. Destable et J.-F. Morère (2007). Diagnostic, bilan et prise en charge des cancers du sein: principes généraux. Le cancer du sein, Springer: 37-54.

## Résumé

Durant cette dernière décennie plusieurs études ont été réalisées concernant un éventuel intérêt du *Curcuma longa* ou de ces principes actifs dans la prise en charge de différents types de cancer dont le cancer du sein.

**Objectif :** Évaluer l'efficacité du *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante du cancer du sein, par une revue systématique conformément aux lignes directrices PRISMA.

**Méthodes :** Une recherche systématique des articles scientifiques a été réalisée sur trois bases des données (PUBMED-GOOGLE SCHOLAR-SCIENCES DIRECT) publiée entre 2011 et 2021 et qui ont été filtrées selon des critères prédéfinies.

**Résultats :** sur 510, articles, 12 études portant sur l'usage du *Curcuma longa* dans la thérapie adjuvante du cancer du sein ont été retenues. La plupart de ces études ont montré que le *Curcuma longa* a présenté in vitro, une activité cytotoxique par apoptose ou nécrose vis-à-vis de différentes cellules souches impliquées dans le cancer du sein.

**Conclusion :** le *Curcuma longa* possède un véritable intérêt comme traitement adjuvant dans la prise en charge du cancer du sein.

**Mots-clés :** *Curcuma*, revue, in vivo, néoplasmes.

## Abstract

During the last decade, several studies have been carried out concerning a possible interest of *Curcuma longa* or its active ingredients in the treatment of different types of cancer including breast cancer.

**Objective:** Evaluating the Effectiveness of *Curcuma longa* as an adjuvant treatment for breast cancer, by conducting a systematic review according with PRISMA guidelines.

**Methods:** scientific articles research was carried out on three databases (PUBMED-GOOGLE SCHOLAR-SCIENCES DIRECT) for that published from 2011 to 2021, which were filtered according to predefined criteria.

**Results:** from a total of 510, 12 studies were reviewed. Most of these studies showed that *Curcuma longa* exhibited in vitro cytotoxic activity by apoptosis or necrosis toward various breast cancer stem cells

**Conclusion:** *Curcuma longa* has a real interest as adjuvant treatment of breast cancer.

**Keywords:** *Curcuma*, review, in vivo, neoplasm

## ملخص

خلال العقد الماضي تم إجراء العديد من الدراسات المتعلقة بالاستعمال المحتمل للكركما لونغفا أو مكوناته الفعالة في إدارة أنواع مختلفة من السرطان بما في ذلك سرطان الثدي.

**الهدف:** تقييم فعالية الكركما لونغفا في العلاج المساعد لسرطان الثدي، من خلال مراجعة منهجية وفقا لإرشادات PRISMA..  
**المنهجية:** أجري بحث منهجي في المقالات العلمية باستعمال ثلاث قواعد بيانات ( PUBMED-GOOGLE SCHOLAR-SCIENCES DIRECT) للأبحاث التي نشرت بين 2011 و 2021 وتم تصفيتهما وفقا لمعايير محددة مسبقا.

**النتيجة:** من أصل 510 مقالات، تم اختيار 12 دراسة حول استخدام الكركما لونغفا في العلاج المساعد لسرطان الثدي. وقد أظهرت معظم هذه الدراسات أن الكركما لونغفا قد أظهرت في المختبر النشاط السام للخلايا عن طريق موت الخلايا المبرمج أو نخر عدة خلايا جذعية مختلفة المتسببة في سرطان الثدي.

**الخاتمة:** ان الكركم الطويل له تأثير حقيقي كعلاج مساعد في سرطان الثدي.

كلمات مفتاحية: الكركم، مراجعة , اختبار سريري، ورم