



Curcuma, thé vert et chardon-marie : quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements ?

Turmeric, green tea and milk thistle: which strategy in cancer prevention or as complement to treatments?

Matthieu Huet, Jacques Fleurentin

Société Française d'Ethnopharmacologie, 1 rue des Récollets, F-57000 Metz
sfe-see@sfr.fr

Résumé

De nombreux malades atteints de cancers ont recours à des plantes médicinales en plus de la prise en charge de la médecine dite conventionnelle. Parmi les plus utilisées, on trouve le curcuma, le thé vert et le chardon-marie. Ces plantes ont pour point commun d'avoir fait l'objet de nombreuses études précliniques ayant mis en évidence leur capacité à interférer à plusieurs stades des processus de cancérisation. Des études épidémiologiques suggèrent également un effet protecteur d'une consommation importante de thé vert sur plusieurs types de cancers. Les données cliniques sont par ailleurs trop limitées pour conclure sur l'intérêt de ces plantes chez les malades atteints de cancers. Malgré une évaluation qui reste insuffisante, ces plantes peuvent être utilisées par des malades qui cherchent, dans les produits naturels, des moyens d'améliorer leurs chances de guérison, d'éviter les récurrences ou d'augmenter leur durée de vie. Les interactions potentielles avec les thérapeutiques anticancéreuses éprouvées incitent à éviter d'associer des doses importantes pendant l'administration des traitements.

Mots-clés

Cancer ; Plantes médicinales ; Thé vert ; Curcuma ; Chardon-Marie ; Médecines complémentaires et alternatives

Abstract

Many patients with cancer use herbal medicines in addition to conventional medicine. Turmeric, green tea and milk thistle are among the most popular of these herbal remedies. These three plants, extensively studied in preclinical models, can interfere with different cancer cells pathways. Epidemiological studies also suggest that high intake of green tea could lower the risk of outcome of various cancers. However, the lack of clinical data makes it difficult to precisely evaluate the potential benefits of such treatments. Nevertheless, patients looking for natural treatments in order to avoid recurrence or extend their life expectancy may find interest in the herbal medicines mentioned above. However, potential drug interactions with evidence-based anticancer therapies have to be considered and high doses of herbal medicines should be avoided during the conventional cancer treatment.

Keywords

Cancer; Herbal medicine; Green Tea; Turmeric; Milk Thistle; Complementary and alternative medicines



Introduction

Le cancer et les médicaments anticancéreux à base de plantes

Les cancers représentent une cause de morbidité et de mortalité majeure dans le monde. D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé, ils auraient été la cause de 7,6 millions de décès en 2008, représentant 13 % de la mortalité totale [1]. De nombreux facteurs environnementaux, liés au mode de vie et à l'industrialisation sont mis en cause dans l'augmentation de l'incidence des cancers.

Les différentes étapes des processus de cancérisation sont connues : certains signaux poussent les cellules à se diviser de manière incontrôlée.

Les différentes phases du développement d'un cancer ont été décrites :

- ▶ une phase d'initiation : les cellules acquièrent des caractéristiques malignes ;
- ▶ une phase de prolifération : les cellules se multiplient anormalement, des vaisseaux peuvent alors se former pour irriguer la tumeur (angiogénèse) ;
- ▶ une phase de dissémination : des cellules malignes envahissent les tissus au niveau local et à distances, formant des métastases.

La thérapeutique a développé plusieurs types de médicaments qui agissent en stoppant la prolifération excessive des cellules cancéreuses et interviennent à différents stades de développement des cancers : certains médicaments empêchent les cellules cancéreuses de se multiplier en bloquant leur division cellulaire, d'autres réorientent la cellule vers une « mort naturelle », l'apoptose, d'autres inhibent la création de nouveaux vaisseaux destinés à alimenter la tumeur (néoangiogénèse).

Parmi ces médicaments, certains sont obtenus par synthèse mais d'autres sont issus du règne végétal [2] :

- ▶ la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), d'origine malgache fournit des alcaloïdes : vinblastine, vincristine, navelbine ;
- ▶ l'if (*Taxus baccata*), d'origine européenne donne par hémisynthèse le docétaxel et le paclitaxel, ... ;
- ▶ le podophylle (*Podophyllum peltatum*), d'origine américaine fournit par hémisynthèse le ténoposide et l'étoposide ;
- ▶ *Camptoteca acuminata*, d'origine chinoise donne le topotécan et l'irinotecan ;
- ▶ *Ochrosia elliptica* et *Ochrosia borbonica* de l'île de la Réunion, sont à l'origine de la méthoxy-ellipticine.

En 2006, 42 % des médicaments anticancéreux ayant été utilisés en thérapeutique étaient d'origine naturelle dont une part importante d'origine végétale ou fongique [3]. Les plantes concernées sont néanmoins toxiques et fournissent par extraction ou par hémisynthèse, ces médicaments dispensés généralement dans des services hospitaliers spécialisés en oncologie. Certains cancers sont aujourd'hui curables mais les décès imputés à cette maladie restent nombreux. Les traitements présentent par ailleurs de fortes toxicités générant des effets secondaires sources d'inconfort important pour les malades.

Place de la phytothérapie dans le traitement des cancers

Désespérés par la perception de la gravité de la maladie, les patients souhaitent bien souvent des thérapeutiques complémentaires. En France, selon les études, entre 28 % et 60 % des patients cancéreux y auraient recours [4, 5, 6]. De nombreuses stratégies complémentaires peuvent être proposées ; il faut mesurer leurs bénéfices, mais aussi leurs risques et les interactions potentielles avec les traitements établis.

Le positionnement de ces traitements complémentaires repose sur le respect des thérapeutiques anticancéreuses éprouvées et l'utilisation de plantes sur la base d'études précliniques, cliniques et épidémiologiques.

Ces 3 plantes ont pour point commun d'avoir fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques précliniques en rapport avec une activité anticancéreuse. Différents modèles expérimentaux ont ainsi permis de mettre en évidence la capacité d'extraits ou de molécules actives pures à inhiber plusieurs mécanismes impliqués dans le processus cancéreux [8]. On distingue les études *in vitro*, sur différentes lignées cellulaires des études *in vivo* sur des modèles animaux.



Quelques plantes sont plébiscitées pour leurs propriétés anticancéreuses et semblent constituer un recours important parmi les malades atteints de cancers [7]. L'usage du curcuma (*Curcuma longa* L.), du thé vert (*Camelia sinensis* L.) et du chardon-marie (*Silybum marianum* Gaertn.) semble ainsi répandu chez les malades à travers le monde. Nous proposons ici de décrire les principales données soutenant ces pratiques



Curcuma

Crédit photo : Jacques Fleurentin



Chardon-marie

Crédit photo : Jacques Fleurentin



Thé vert

Crédit photo : Jacques Fleurentin

Le Curcuma

Cette plante originaire de l'Inde fournit un rhizome qui, réduit en poudre jaune, constitue un des ingrédients majeur du curry. Le curcuma est connu de toutes les médecines savantes ; la médecine grecque s'en servait pour ses propriétés tinctoriales.

La médecine ayurvédique le reconnaît comme anti-inflammatoire et dans le traitement des maladies de peau, la gale en particulier. La pâte de curcuma en application locale traite les infections oculaires, les brûlures, les blessures et les morsures.

La médecine arabo-persane le recommande pour traiter les ulcères et la gale.

Dans la pharmacopée chinoise, il est indiqué pour éliminer la stase sanguine, favoriser la circulation du qi (énergie), stimuler les règles et soulager la douleur.

Le rhizome renferme des polyphénols, des curcuminoïdes (curcumine, monodéméthoxy-curcumine, bidesméthoxy-curcumine) et une huile essentielle (HE) riche en zingibérène. Il est inscrit à la Pharmacopée européenne et doit contenir au moins 2,5 % de curcumine et plus de 25 ml/kg d'huile essentielle.

Les travaux de pharmacologie ont montré une action anti-inflammatoire, hépatoprotectrice, cholérétique, anti-ulcéreuse et hypocholestérolémiante [2].

Les études précliniques spécifiques

La recherche s'est alors orientée vers l'étude d'effets antitumoraux et de nombreuses publications montrent des effets anticancéreux chez l'animal ou sur culture cellulaire aux différentes étapes des processus de cancérisation :

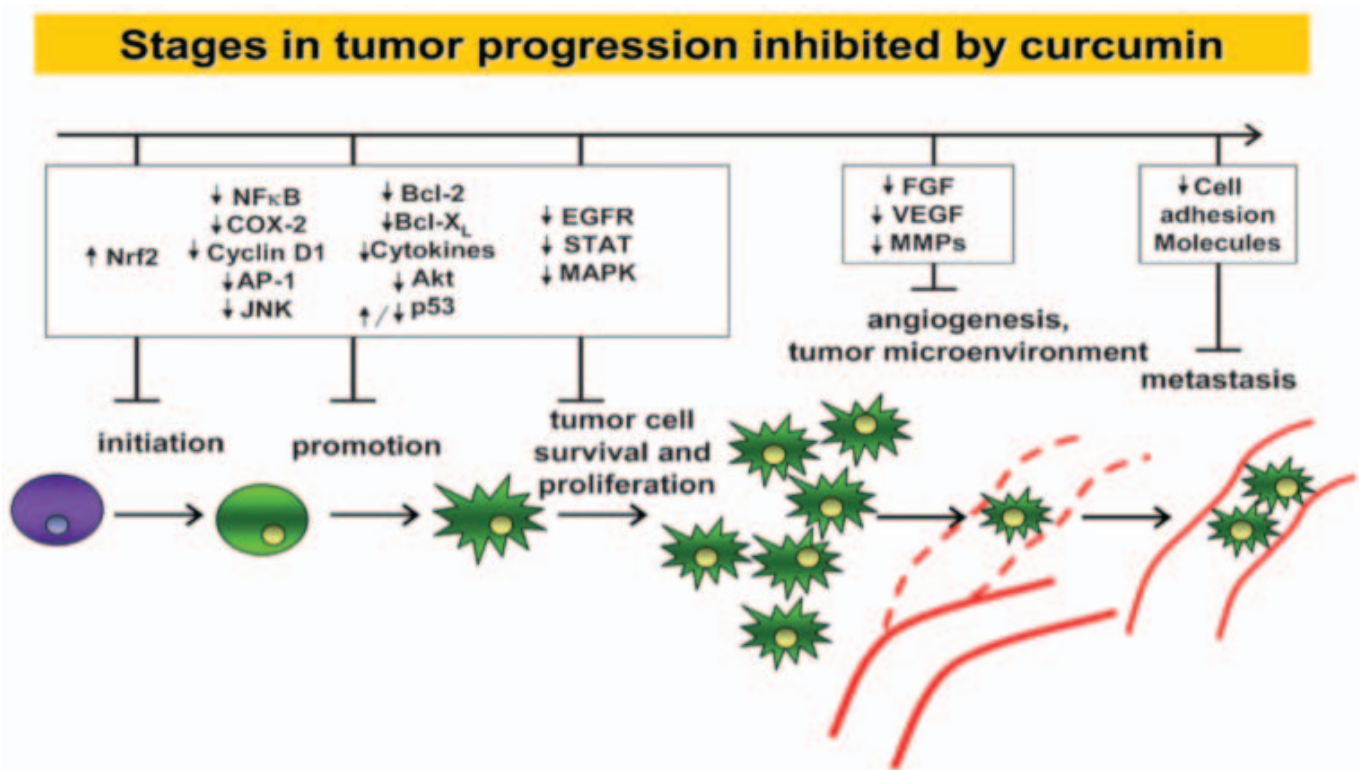
- ▶ effet préventif et inhibition de la cancérogenèse : sur de nombreuses lignées de cellules cancéreuses du côlon, du duodénum, de l'estomac, de l'œsophage, de la bouche, du poumon, du foie, de la peau ou du sang (hématologiques) [9,10] ;
- ▶ inhibition de la mutagenèse générée par le benzo alpha pyrène, le condensé de fumée de cigarette, le DMBA ou les aflatoxines [9,10] ;
- ▶ inhibition de la prolifération : sur des modèles *in vitro* (lignées de cellules lymphomateuses, de leucémie lymphoïde, de leucémie myéloïde chronique, de cancers du côlon, du foie, du sein, de la prostate, de mélanomes ou encore de carcinome des voies aérodigestives supérieures (VADS) et *in vivo* sur différents modèles de cancers de la peau, du côlon, du poumon, du duodénum, de l'estomac, de l'œsophage, des VADS, du foie, de la prostate ou des ovaires [10] ;
- ▶ inhibition de l'angiogenèse : une diminution de la formation de microvaisseaux est observée dans le cancer de la prostate androgénodépendant [11], de l'ovaire [12] et du pancréas [13]. Le mécanisme d'action évoqué est une inhibition de l'expression du VEGF (vascular endothelial growth factor) ;

- ▶ inhibition des métastases : hépatocarcinome de souris [10], cellules métastatiques de la prostate [14], du sein [15] et du poumon [16]. Une hypothèse d'action est l'inhibition des métalloprotéases favorisant l'invasivité observée sur des modèles *in vivo* ;
- ▶ potentialisation des anticancéreux : la curcumine potentialise l'effet du cisplatine et de la doxorubicine sur le cancer du foie en diminution de l'expression des protéines anti-apoptose [17]. Il potentialise aussi l'action de la vincristine et du méphalan sur des cellules de myélome multiple et du paclitaxel, de la doxorubicine et du 5-FU sur des cellules du cancer de la prostate [18] ;
- ▶ interaction avec d'autres traitements : la curcumine a réduit *in vitro* l'action de la camptothécine, de la méthchlorétamine et de la doxorubicine sur le cancer du sein ainsi que l'action du cyclophosphamide *in vivo* [19] ;
- ▶ réversion des résistances : la curcumine rend à nouveau sensible les cellules cancéreuses du poumon résistantes au paclitaxel ou à la doxorubicine. Elle réduirait l'expression de gènes MDR (multiple drug resistance) et bloque les pompes à efflux rejetant le médicament à l'extérieur des cellules cancéreuses résistantes [18] ;
- ▶ potentialisation de la radiothérapie : elle a été observée sur les cellules du cancer de la prostate [18].

L'absorption de la curcumine dans le sang est faible, mais elle est potentialisée par la prise concomitante de pipérine présente dans le poivre (*Piper nigrum*) [20].

La curcumine a fait l'objet de nombreux travaux de pharmacologie préclinique chez l'animal et sur culture cellulaire qui ont démontré ses propriétés anticancéreuses. La curcumine semble agir contre le processus cancéreux depuis les étapes précoces jusqu'à la formation des métastases (Fig. 1) [9].

Figure 1
Stades de progression tumorale inhibés par la curcumine
 (Hatcher et al., 2008 DOI : 10.1007/s00018-008-7452-4)



Les études précliniques sur lignées cellulaires *in vitro* et *in vivo* ont permis d'identifier de nombreuses cibles moléculaires susceptibles d'être à l'origine des propriétés anticancéreuses de la curcumine [9,10,21,22,23,24]. Certains auteurs qualifient ainsi cette substance de multicible en opposition avec nombre de médicaments qui tendent à interférer avec une cible spécifique à



l'instar des récentes « thérapies ciblées ». La curcumine a ainsi montré qu'elle interagissait avec de nombreuses voies de signalisation cellulaire qui comprennent des facteurs de transcription, des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des cytokines, des enzymes et des gènes impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire et dans l'apoptose. La curcumine inhibe notamment des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire, l'invasion, l'angiogenèse, les métastases et les résistances aux chimio et radiothérapies [9,10,21,23,24].

Un des mécanismes identifiés les plus importants est l'induction de l'apoptose ; d'autres études montrent un arrêt du cycle cellulaire. Dans certaines expériences, des cellules résistantes aux traitements ont pu être sensibilisées par la curcumine, ce qui donne à certains auteurs l'espoir d'améliorer les traitements devenus efficaces sur certaines tumeurs [18].

Etudes cliniques

Quelques études observationnelles rapportent l'évolution favorable de lésions précancéreuses suite à un traitement avec de la curcumine [25,26].

Une étude portant sur 15 patients atteints d'un cancer colorectal avancé, résistant aux chimiothérapies, ont reçu un extrait de curcuma tous les jours jusqu'à 4 mois. Les extraits étaient composés de curcumine et d'HE de curcuma. Les malades ont reçu entre 440 et 2 200 mg d'extrait par jour correspondant à des doses de curcumine comprises entre 36 et 180 mg. 5 patients n'ont pas eu d'aggravation de leur maladie pendant 2 à 4 mois [27].

Une étude portant sur 25 patients atteints de cancer du pancréas avancé a été réalisée. Les patients ont reçu 8 g de curcumine par jour jusqu'à progression du cancer. La réponse a pu être évaluée chez 21 des patients. 2 patients ont présenté des réponses intéressantes ; le premier a connu une stabilisation pendant 18 mois et le second a vu une réduction de la taille de la tumeur de 73 % bien que sur une courte durée [28]. D'autres travaux rapportent un traitement par curcumine chez des malades atteints de cancers mais ils portent principalement sur les paramètres pharmacocinétiques.

Malgré l'usage culinaire largement répandu en Inde, où la consommation quotidienne est de 2 à 3 g, nous n'avons pas trouvé d'étude épidémiologique ayant tenté de faire un lien entre la consommation de curcuma et le risque d'apparition de cancers. Les quelques essais cliniques rapportés ne permettent pas de conclure à un effet clinique, mais des expérimentations sont en cours.

Le thé vert

Le théier est un arbuste originaire des forêts pluvieuses de l'Asie. Les bourgeons terminaux et les jeunes feuilles étaient déjà médicinales en Chine à l'époque des Han et le thé est devenu une boisson dès le 3^{ème} siècle.

Le thé renferme des xanthines (caféine, théobromine et théophylline) dont les propriétés stimulantes, physiques et intellectuelles ont été bien démontrées. Il renferme également des polyphénols dont l'épigallocatechine abondante dans le thé vert, des acides phénols et des tannins galliques.

Les jeunes feuilles du thé vert sont traitées à la vapeur d'eau pour inactiver les enzymes polyphénols oxydases qui dégradent l'épigallocatechine. Dans le thé noir, les feuilles sont fermentées pour oxyder les polyphénols et favoriser la formation des arômes.

Les polyphénols lui confèrent des effets antidiarrhéiques, antiviraux et antiradicaux libres et la caféine est un stimulant du système nerveux central [2].

Les études épidémiologiques

De nombreuses études épidémiologiques ont recherché si des populations asiatiques consommant quotidiennement du thé vert présentaient moins de cancers que les autres. Une revue de la littérature du groupe Cochrane mise à jour en 2009 a retenu 50 études épidémiologiques. Les auteurs concluent que les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que le thé vert prévient des cancers, notamment du fait de l'inconstance des résultats [29].



Des méta-analyses ont toutefois été réalisées et vont vers une réduction du risque de cancer. Une méta-analyse a montré une réduction de 27 % de l'incidence des récurrences de cancers du sein au-delà de trois tasses par jour [30]. Une autre conclut à une réduction de 22 % du risque de cancers du poumon chez les gros buveurs de thé vert, alors qu'il n'y a pas de différence avec la consommation de thé noir [31]. Une troisième méta-analyse n'a pas montré de différence entre les consommateurs de thé vert et les non-consommateurs vis-à-vis du cancer gastrique [32].

Malgré des résultats contradictoires, ces études épidémiologiques confortent l'intérêt de rechercher une activité pharmacologique des extraits de thé vert.

Les études précliniques spécifiques

De nombreuses publications montrent des effets anticancéreux des extraits de thé vert ou d'épigallocatechine chez l'animal ou sur culture cellulaire, à différentes étapes des processus de cancérisation :

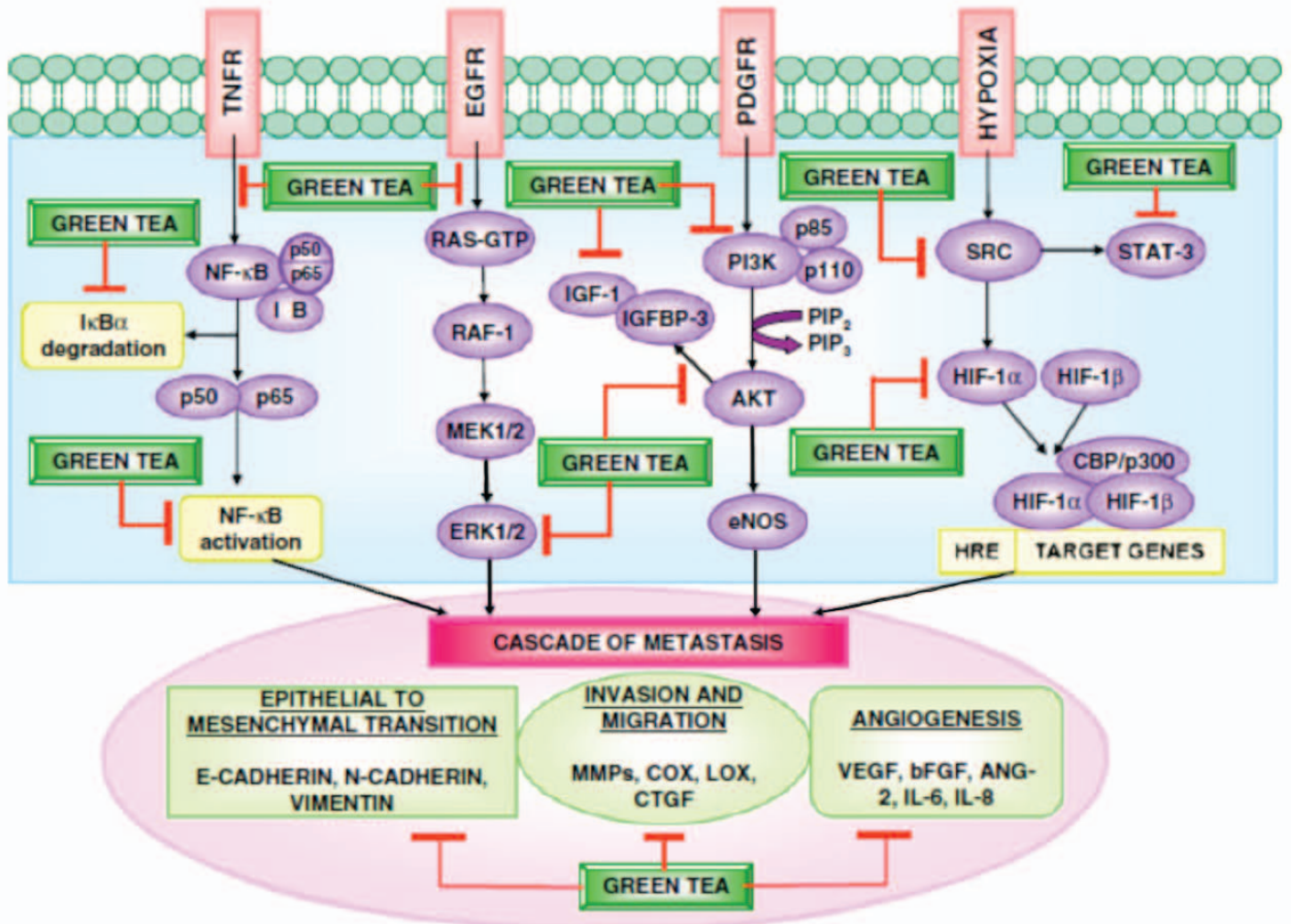
- ▶ inhibition de la cancérogenèse : induite expérimentalement sur des modèles de cancers du côlon, des poumons, des VADS, de l'estomac, de la prostate, des glandes mammaires, du foie, du pancréas et de la vessie [33] ;
- ▶ inhibition de la prolifération : *in vitro* et *in vivo* sur des lignées de cellules de cancers de la peau, du foie, du poumon, gastro-intestinaux, des VADS, du sein, du col de l'utérus, de la prostate, du pancréas. Le mécanisme d'action évoqué est le blocage du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose [34] ;
- ▶ inhibition des métastases : elle a été mise en évidence sur des cultures cellulaires et *in vivo* dans des modèles de cancers de la peau, de la prostate, du sein, du poumon, du foie et du tractus gastro-intestinal [35] ;
- ▶ inhibition de l'angiogenèse : une diminution de la formation de microvaisseaux est montrée dans des expériences de mélanome, de cancers de la prostate, de la peau, du côlon, du pancréas et dans la leucémie lymphoïde chronique. On observe une diminution de la sécrétion VEGF par inhibition de transduction du signal VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) [35] ;
- ▶ potentialisation de traitements anticancéreux : en augmentant l'activité cytotoxique de médicaments (tamoxifène, cisplatine, paclitaxel, gemcitabine, 5-FU, mitomycine, erlotinib) sur les cellules cancéreuses et en réduisant l'impact sur les cellules saines. Dans une étude sur les cellules du cancer de la tête et du cou, l'épigallocatechine n'a pas augmenté l'effet cytotoxique du tamoxifène ou de la doxorubicine [18] ;
- ▶ sensibilisation de cellules résistantes : les extraits rendent les cellules cancéreuses de l'ascite d'Ehrlich multirésistantes, à nouveau sensible à la doxorubicine. Les gènes MDR-1 (multidrug resistance) sont affectés ainsi que les pompes, inopérantes, qui rejettent le médicament hors de la cellule [18] ;
- ▶ potentialisation de la radiothérapie sur des cellules de myélome multiple, de leucémie, de tumeurs du cerveau. Des mécanismes de résistances à la radiothérapie pourraient aussi être inhibés [18].

Les épigallocatechines possèdent des mécanismes d'actions diversifiés en modulant l'induction de l'apoptose ou en bloquant la progression du cycle cellulaire. Des interactions avec les voies de signalisations cellulaires impliquent des protéines (Bcl-2, capsases), elles-mêmes faisant partie de l'apoptose, le récepteur de EGF (Epidermal growth factor) ou encore le facteur de transcription NF- κ B [34].

Les effets modulateurs sur les processus de métastases sont présentés dans la Figure 2 [35].



Figure 2
Effets modulateurs du thé vert sur les processus de métastases
(Khan et al., 2010, DOI : 10.1007/s10555-010-9236-1)



Les études cliniques

Dans un essai clinique, contrôlé et randomisé, des patients présentant des néoplasies intraépithéliales de haut grade au niveau de la prostate ont reçu une spécialité contenant 200 mg d'un extrait de thé vert (EGC 5,5 %, EC 12,24 %, EGCG 51,8 % et ECG 6,12 %) [36]. Les patients prenaient 3 capsules par jour. Après 1 an, il n'y a eu que 3 %, soit un patient, qui a développé un cancer dans le groupe traité contre 30 %, soit 9 patients, dans le groupe non traité.

Du thé vert sous forme pulvérisée (6 grammes par jour) a été testé chez 42 malades atteints d'un cancer de la prostate non androgénodépendant dans un essai clinique non randomisé et non contrôlé. Les malades étaient par ailleurs traités avec un agoniste de la LHRH (hormone de la libération de la lutéine stimuline). 25 % des malades n'ont pas souhaité continuer l'étude après le premier mois et le temps médian de participation a été de 1 mois. Une réponse au traitement était définie par une chute du PSA d'au moins 50 %. 1 seul patient a répondu à ce critère, l'étude n'a pas démontré d'effet bénéfique de la supplémentation [37].

Un extrait de thé vert a aussi fait l'objet d'un essai clinique de phase I, mené chez 33 patients atteints de leucémies lymphoïdes chroniques asymptomatiques de grade I et II. Les patients ont reçu des doses comprises entre 400 mg et 2000 mg d'EGCG (spécialité Polyphenon E®) 2 fois par jour. Une rémission partielle a été observée chez 1 patient, 11 patients ont eu une réduction d'au moins 20 % du nombre absolu de lymphocytes et 11 patients sur 12 qui présentaient des adénopathies palpables ont vu celles-ci diminuer de moitié [38]. Suite à ces



résultats encourageants, une étude de phase II a été mise en place avec les mêmes critères d'inclusion. Des résultats préliminaires ont été présentés lors du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2010. 42 patients ont ainsi été traités avec 4000 mg d'EGCG par jour divisés en 2 prises pendant 6 mois. 11 patients n'avaient pas encore terminé le protocole. 1 rémission partielle a été observée, 13 patients ont eu une réduction de plus de 20 % du nombre total de lymphocytes et 19 des 29 patients qui présentaient une adénopathie palpable ont vu celles-ci se réduire de plus de 50 % [39].

Ces études préliminaires nécessitent d'être confirmées par des essais randomisés et contrôlés sur des effectifs plus importants.

Le Chardon-Marie

Le chardon-marie est une plante herbacée du bassin méditerranéen et de l'Europe centrale. Elle est connue de la médecine populaire qui recommande les racines et les parties aériennes dans les maladies du foie et de la rate, la constipation chronique, les retards de règles et les métrorragies.

Ce sont les fruits qui sont aujourd'hui utilisés, ils renferment des flavolignanes appelés silymarine et composés en fait de silybine, silydianine et de silicristine ainsi que des flavonoïdes. Les fruits ont une monographie à la Pharmacopée européenne et doivent renfermer au minimum 1,5 % de silymarine.

De nombreux travaux de pharmacologie ont montré les effets hépatoprotecteurs *in vivo* chez la souris et *in vitro* sur hépatocytes isolés : la silymarine s'oppose aux hépatites induites par des toxiques ou des virus. Elle favorise la reconstitution du foie après destruction des cellules en augmentant la synthèse protéique ; elle possède également une action anti-radicaux libres et hypocholestérolémiant [2].

La silymarine a fait également l'objet de nombreux travaux vis-à-vis de la cancérogenèse.

Etude pharmacologique préclinique spécifique

De nombreuses publications montrent des effets anticancéreux de la silymarine ou de ses composés chez l'animal ou sur culture cellulaire à différentes étapes des processus de cancérisation :

- ▶ inhibition de la carcinogenèse : sur l'apparition d'un cancer de la vessie induit par la nitrosamine chez la souris [40], mais aussi vis-à-vis de cancers de la peau [41], du côlon [42], du poumon [43] de la prostate [44], du foie [45] et de la langue [46] sur d'autres modèles ;
- ▶ inhibition de la croissance tumorale : cancer de la prostate [47], du poumon non à petites cellules [48], de l'ovaire, du sein [49], de la vessie [50], du foie [51] et du côlon [42]. Le mécanisme évoqué est un blocage du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose ;
- ▶ inhibition de l'angiogenèse : une diminution de la formation de microvaisseaux est obtenue sur des lignées de cancers du sein [52], du côlon [53] et du poumon [54]. Cet effet est lié à la diminution de l'expression du VEGF ;
- ▶ inhibition des métastases : diminution de la mobilité et de l'invasion des cellules cancéreuses de la prostate, du sein, du poumon, de l'ostéosarcome et de la cavité buccale [55]. Cette action est liée à l'inhibition des métalloprotéases favorisant l'invasivité observée sur des modèles *in vivo* ;
- ▶ potentialisation des anticancéreux : elle a été mise en évidence avec la doxorubicine, le paclitaxel [56], le cisplatine et le carboplatine [57]. On observe une augmentation de la rétention des toxiques dans les cellules et l'induction de l'apoptose. Des résultats contradictoires avec une réduction de l'action des médicaments ont aussi été observés avec le docétaxel et la mitomycine C [58,59] ;
- ▶ s'oppose aux résistances : sur des cellules résistantes à la doxorubicine.

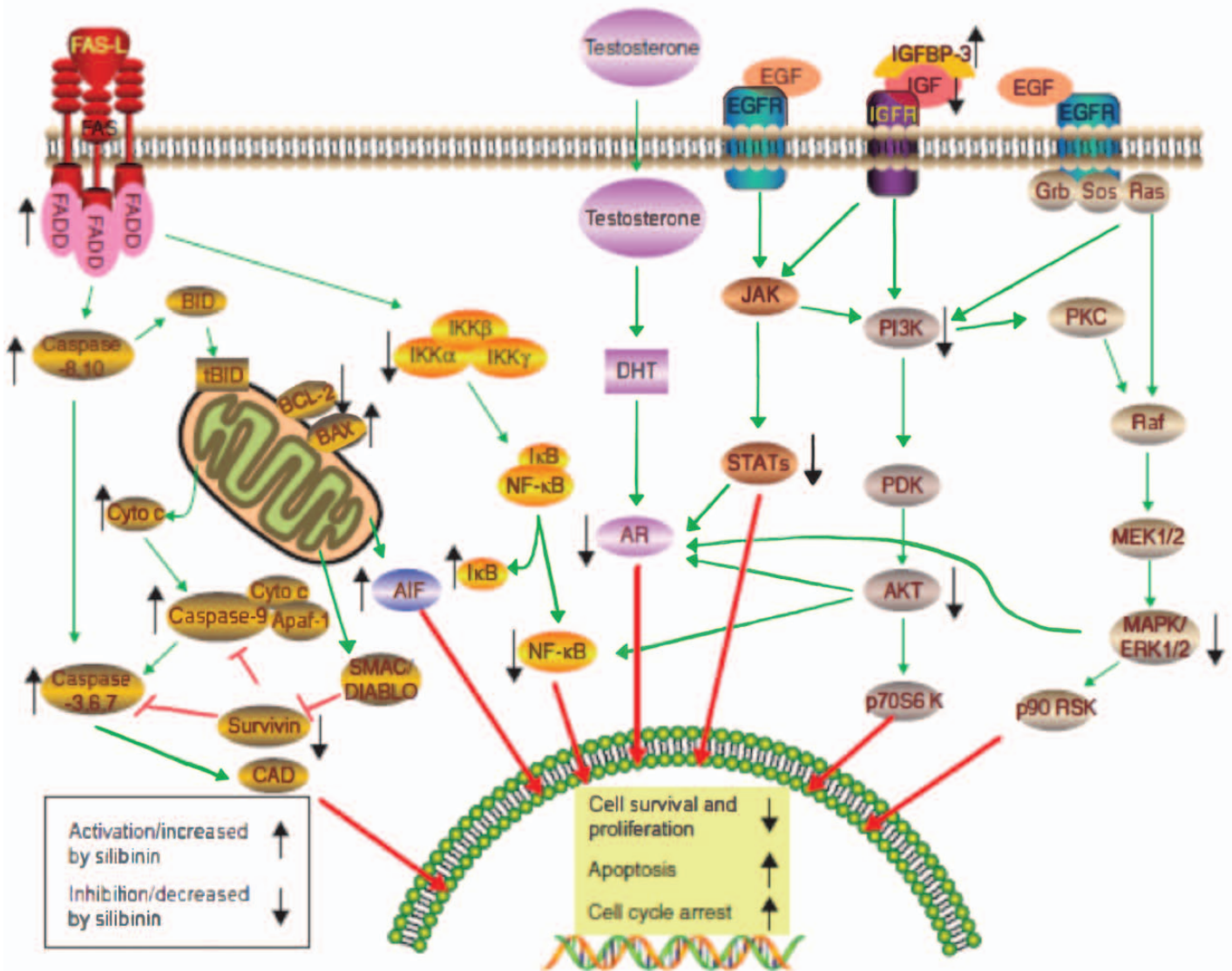
Plusieurs études ont ainsi mis en évidence l'action inhibitrice de la silymarine sur les processus d'invasion et de métastase de cellules cancéreuses. Plusieurs mécanismes moléculaires ont été identifiés. Il s'agit d'une interaction avec le système épithelial-to-mesenchymal transition (EMT), l'inhibition des protéases de la famille des MMP, d'une interférence au niveau de la voie de signalisation des MAPK (mitogen-activated protéine kinase), impliquées dans la migration et l'invasion [60].



La silymarine pourrait agir en synergie avec les traitements de chimiothérapie conventionnels (doxorubicine, taxanes, sels de platine, mitoxantrone) et ainsi en augmenter l'efficacité. Les mécanismes d'action pouvant expliquer la synergie, sont le blocage du cycle cellulaire et une plus grande rétention des molécules cytotoxiques dans les cellules [61]. Il a été mis en évidence que la silibinine augmentait le nombre de cellules en phase G2-M et en apoptose [62,63]. L'inhibition de la voie de signalisation de NF- κ B serait aussi impliquée [64].

La figure 3 montre les impacts de la silybine au niveau des signaux intracellulaires [64b].

Figure 3
Impact de la silybine au niveau des signaux intracellulaires
(Li et al., 2010 DOI: 10.1517/13543780903533631)



Dans le domaine de la cancérologie, il n'y a pas d'études cliniques attestant d'un effet thérapeutique du chardon-marie.

Il n'y a pas d'études épidémiologiques non plus car contrairement au curcuma ou au thé vert, il n'est pas consommé traditionnellement de façon régulière, mais utilisé à des fins thérapeutiques dans les affections du foie.

En revanche, dans le domaine de la protection du foie ou du traitement d'un foie atteint à la suite d'une chimiothérapie, quelques travaux récents attestent de son intérêt. L'hépatotoxicité induite chez le rat avec un traitement à base de cisplatine [65] ou de doxorubicine [66] est améliorée chez les rats traités avec la silymarine.



Cette hypothèse a été testée dans un essai clinique randomisé et contrôlé, mené chez quelques patients traités avec le méthotrexate, la mercaptopurine et la vincristine. Dans le groupe traité avec la silibine, les ASAT (transaminases) étaient significativement moins élevées que dans le groupe expérimental au jour 56 mais aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les ALAT (transaminases). Aucune différence en termes de modification des posologies du traitement anticancéreux n'a par ailleurs été observée [67].

Discussion

Les travaux sur les propriétés anticancéreuses du thé vert, du curcuma et du chardon-marie et de leurs composés sont nombreux. La littérature rapportant des études précliniques est abondante. Ces substances ont montré leur capacité à s'opposer aux principaux stades du processus cancéreux. Ceci a permis de mettre en évidence des mécanismes pharmacologiques pouvant avoir un impact sur l'évolution de cellules cancéreuses.

L'impact de la consommation de thé vert sur l'apparition de divers cancers a été étudié dans de multiples études épidémiologiques dont beaucoup établissent une incidence réduite chez les gros consommateurs. Certaines méta-analyses concluent à un effet sur certains types de cancers mais les résultats inconstants des études parfois de qualité insuffisante, ne permettent pas de tirer de conclusion. Malgré l'usage culinaire du curcuma, fortement répandu en Inde, aucune étude épidémiologique sur l'incidence en termes de risque d'apparition de cancers n'a encore été publiée à ce sujet. Ceci est moins surprenant concernant le chardon-marie du fait de son seul statut de plante médicinale ; le thé vert et le curcuma rentrant dans des habitudes de vie de milliards d'individus.

Les données cliniques restent quant-à-elles limitées. Des résultats prometteurs ont été obtenus dans la prise en charge de stades précoces des leucémies lymphoïdes chroniques avec un extrait de thé vert mais son évaluation est encore loin d'être satisfaisante.

Il est intéressant de comparer les différents niveaux d'évaluation des trois plantes (et de leurs composés actifs) discutées dans cet article. Les premiers travaux sur les propriétés anticancéreuses de la silymarine datent du début des années 90 mais la majorité ont été réalisés dans les années 2000 et une grande partie sont issus du même groupe de recherche. Les recherches sur les propriétés anticancéreuses des composés du chardon-marie sont uniquement de type préclinique, sur culture cellulaire ou sur des animaux. Concernant le curcuma et la curcumine, les premières études datent des années 80. Elles ont été nombreuses dans les années 90 et très abondantes depuis les années 2000. Aucune étude épidémiologique n'a été effectuée et les quelques essais cliniques apportent peu d'informations sinon sur la tolérance à des doses élevées de curcumine et sa faible biodisponibilité. Le lien entre la consommation de thé et l'incidence de cancers fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques depuis les années 60. On retrouve quelques études pharmacologiques dans les années 70 mais c'est à partir de la fin des années 80 que les propriétés anticancéreuses du thé vert et de ses polyphénols commencent à être plus étudiées. On trouve ainsi plusieurs dizaines d'études épidémiologiques et une pléthore d'études précliniques.

Un point commun est la multiplication récente des modèles expérimentaux utilisés, des lignées cellulaires cancéreuses et des mécanismes pharmacologiques observés qui apportent rapidement une somme de connaissances importante, montrant le potentiel de ces substances à interagir à presque tous les stades du processus cancéreux et à travers de nombreuses voies. Ceci amène vite à une hypertrophie de données précliniques par rapport aux données cliniques marginales. Ces expériences sont par ailleurs réalisées avec des concentrations généralement importantes, peu comparables avec celles qui peuvent être atteintes avec les posologies usuelles.

Ces plantes au potentiel anticancéreux nous semblent un exemple intéressant d'une ethnopharmacologie « moderne ». Ces propriétés ne découlent pas d'utilisations traditionnelles. L'intérêt suscité provient essentiellement de l'abondance des études pharmacologiques précliniques, les observations épidémiologiques apportant également des arguments notoires. Des données scientifiques représentent les bases de leur utilisation pour ces propriétés anticancéreuses. Ce savoir est réapproprié, remodelé avec l'influence des différents médias et créent plusieurs niveaux d'acceptation selon les groupes de population. La mondialisation participe aussi à façonner l'usage de ces plantes à travers une idéalisation du mode de vie et d'alimentation de certaines



populations dans lesquels sont recherchées des solutions aux grands maux contemporains occidentaux. Dans un documentaire récent consacré aux différents composés toxiques présents dans notre alimentation, le curcuma est par exemple présenté comme un aliment garantissant l'absence de cancers dans la population de villages en Inde.

Les plantes bénéficient également d'un statut particulier dans le cadre du cancer. Tout d'abord, de nombreux médicaments anticancéreux conventionnels, ayant apporté des progrès considérables sont issus du règne végétal. Malgré cela, les thérapeutiques anticancéreuses sont fortement iatrogènes et incarnent une médecine organiciste, peu respectueuse de l'intégrité de la personne et source d'effets indésirables importants. Les plantes apportent ainsi une action multicible, là où les thérapeutiques conventionnelles visent un mécanisme défini. Elles incarnent aussi le remède idéal qui soigne sans effet indésirable, dans le respect du corps.

A l'inverse, l'intérêt suscité par les études précliniques et l'usage répandu par des malades atteints de cancers motivent des investigations plus poussées et notamment des essais cliniques.

On observe une forte polarisation entre traitements biomédicaux conventionnels et méthodes naturelles, complémentaires. Si ce sujet est de plus en plus discuté dans le milieu de la cancérologie [68], il est parfois vu comme un concurrent (influencer l'observance) ou une source de problème vis à vis des thérapeutiques des spécialistes (interactions médicamenteuses).

L'intérêt porté est lié à l'importance du recours chez les malades atteints de cancers.

L'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure sur l'efficacité de plantes médicinales pour limiter l'évolution de cancers. Les plantes que nous avons décrites nous paraissent les plus étudiées pour leurs propriétés anticancéreuses. Il nous semble qu'elles peuvent être utilisées par des malades qui cherchent dans les produits naturels, des moyens d'améliorer leurs chances de guérison, d'éviter les récives ou d'augmenter leur durée de vie. Les interactions potentielles avec les thérapeutiques anticancéreuses éprouvées incitent à éviter d'associer des doses importantes pendant l'administration des traitements.

Cependant, certaines phases telles que le temps entre l'annonce du diagnostic et le début du traitement, les semaines entre les cycles de chimiothérapie ou la prévention secondaire représentent des vides thérapeutiques qui peuvent être comblés avec ces plantes. De même, chez des malades qui doivent arrêter des traitements du fait d'une toxicité trop importante, dont l'état général est trop mauvais pour envisager un traitement ou encore pour lesquels aucun traitement à balance bénéfice/risque favorable ne peut être proposé, elles pourraient combler un vide possiblement vécu comme un abandon par les malades.

Par ailleurs, dans le cas du traitement de malades atteints de cancers à des stades avancés avec des chimiothérapies empiriques, il nous paraît acceptable d'y associer des plantes qui ont montré, expérimentalement, leur capacité à potentialiser leur effet.

Aussi le curcuma (titré en curcumine et en huile essentielle conforme à la Pharmacopée européenne) et le thé vert peuvent être proposés en cures préventives.

Le chardon-marie trouve sa place lors des souffrances hépatiques consécutives aux traitements anticancéreux. Il convient toutefois de rester prudent vis à vis des effets indésirables potentiels liés à l'utilisation de ces plantes, notamment avec des doses importantes et des extraits concentrés. Une étude récente montre par exemple que la curcumine est susceptible d'interférer avec la prolifération de cellules non cancéreuses [69]. Des extraits de thé vert ont aussi été incriminés dans des cas d'hépatotoxicité [70]. Par précaution, ces cures ne seront pas administrées pendant les traitements de chimiothérapie anticancéreuse car ces trois plantes ont des effets antioxydants puissants qui pourraient interférer.

Références

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 10. GLOBOCAN 2008 [Internet] 2010 [cited 2011 Dec 10]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Fleurentin J, Hayon J-C. Des plantes toxiques qui soignent. Rennes: Éd. Ouest-France; 2011.
3. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 Mar 23;75(3):311-35.
4. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Afchain P, de Gramont A, Garcia-Larnicol M-L, et al. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bull Cancer* 2007 Nov;94(11):1017-25.



5. Rodrigues M, Wassermann J, Barthélémy P, Rajpar S, Khoa T, Boudou-Rouquette P, et al. Utilisation des médecines alternatives et complémentaires par les patients en cancérologie : résultats de l'étude MAC-AERIO. Euro cancer 2010 compte rendu du XXIIIe Congrès, 22-23-24 juin 2010, Palais des Congrès, Paris. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2010. p. 95-6.
6. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. Bull Cancer 2007 May;94(5):483-8.
7. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Annals of Oncology 2005 Apr;16(4):655-63.
8. Huet M. De l'usage raisonné des plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : synthèse bibliographique et réflexions. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Rennes 1; 2012.
9. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. Cell Mol Life Sci 2008 Jun;65(11):1631-52.
10. Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. Cancer Lett 2008 Oct 8;269(2):199-225.
11. Dorai T, Cao YC, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. Prostate. 2001 Jun 1;47(4):293-303.
12. Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN, et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway. Clin Cancer Res 2007 Jun 1;13(11):3423-30.
13. Kunnumakkara AB, Guha S, Krishnan S, Diagaradjane P, Gelovani J, Aggarwal BB. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products. Cancer Res 2007 Apr 15;67(8):3853-61.
14. Hong JH, Ahn KS, Bae E, Jeon SS, Choi HY. The effects of curcumin on the invasiveness of prostate cancer in vitro and in vivo. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9(2):147-52.
15. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. Clin Cancer Res 2005 Oct 15;11(20):7490-8.
16. Ichiki K, Mitani N, Doki Y, Hara H, Misaki T, Saiki I. Regulation of activator protein-1 activity in the mediastinal lymph node metastasis of lung cancer. Clin Exp Metastasis 2000;18(7):539-45.
17. Notarbartolo M, Poma P, Perri D, Dusonchet L, Cervello M, D'Alessandro N. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF-kB activation levels and in IAP gene expression. Cancer Lett 2005 Jun 16;224(1):53-65.
18. Jagetia G, Krishnan SK, Aggarwal BB. Natural Agents That Can Sensitize Tumor Cells to Chemotherapy and Radiation Therapy. In: Bonavida B, (ed.) Sensitization of Cancer Cells for Chemo/Immuno/Radio-therapy [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2008 [cited 2011 Nov 28]. p. 211-40. Available from: <http://www.springerlink.com/content/j70uq642n477733/>
19. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orlowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. Cancer Res 2002 Jul 1;62(13):3868-75.
20. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med 1998 May;64(4):353-6.
21. Gupta SC, Prasad S, Kim JH, Patchva S, Webb LJ, Priyadarsini IK, et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. Nat Prod Rep 2011 Nov 15;28(12):1937-55.
22. Teiten M-H, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Curcumin-the paradigm of a multi-target natural compound with applications in cancer prevention and treatment. Toxins (Basel) 2010 Jan;2(1):128-62.
23. Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. Br J Nutr 2010 Jun;103(11):1545-57.
24. Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bio-availability, and clinical trials. Arch Pharm (Weinheim) 2010 Sep;343(9):489-99.
25. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Anticancer Res 2001 Aug;21(4B):2895-900.
26. Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. Molecules 2011;16(6):4567-98.
27. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. Clin Cancer Res 2001 Jul;7(7):1894-900.
28. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2008 Jul 15;14(14):4491-9.



29. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, Habacher G, Hung SK, Milazzo S, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD005004.
30. Ogunleye AA, Xue F, Michels KB. Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Jan;119(2):477-84.
31. Tang N, Wu Y, Zhou B, Wang B, Yu R. Green tea, black tea consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2009 Sep;65(3):274-83.
32. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, Yao X, et al. Green tea and gastric cancer risk: meta-analysis of epidemiologic studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(1):159-65.
33. Ju J, Lu G, Lambert JD, Yang CS. Inhibition of carcinogenesis by tea constituents. *Semin Cancer Biol* 2007 Oct;17(5):395-402.
34. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett* 2008 Oct 8;269(2):269-80.
35. Khan N, Mukhtar H. Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea. *Cancer Metastasis Rev* 2010 Sep;29(3):435-45.
36. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006 Jan 15;66(2):1234-40.
37. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, Sloan JA, Dakhil SR, Novotny P, et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2003 Mar 15;97(6):1442-6.
38. Shanafelt TD, Call TG, Zent CS, LaPlant B, Bowen DA, Roos M, et al. Phase I trial of daily oral Polyphenon E in patients with asymptomatic Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009 Aug 10;27(23):3808-14.
39. Shanafelt TD, Call T, Zent CS, LaPlant B, Leis JF, Bowen D, et al. Phase 2 Trial of Daily, Oral Green Tea Extract in Patients with Asymptomatic, Rai Stage 0-II Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings. *Journal of Clinical Oncology*; 2010. N° 15_suppl.
40. Tyagi A, Raina K, Singh RP, Gu M, Agarwal C, Harrison G, et al. Chemopreventive effects of silymarin and silibinin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Mol Cancer Ther* 2007 Dec;6(12 Pt 1):3248-55.
41. Gu M, Singh RP, Dhanalakshmi S, Mohan S, Agarwal R. Differential effect of silibinin on E2F transcription factors and associated biological events in chronically UVB-exposed skin versus tumors in SKH-1 hairless mice. *Mol Cancer Ther* 2006 Aug;5(8):2121-9.
42. Velmurugan B, Gangar SC, Kaur M, Tyagi A, Deep G, Agarwal R. Silibinin exerts sustained growth suppressive effect against human colon carcinoma SW480 xenograft by targeting multiple signaling molecules. *Pharm Res* 2010 Oct;27(10):2085-97.
43. Yan Y, Wang Y, Tan Q, Lubet RA, You M. Efficacy of deguelin and silibinin on benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Neoplasia*. 2005 Dec;7(12):1053-7.
44. Kohno H, Suzuki R, Sugie S, Tsuda H, Tanaka T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Clin Cancer Res* 2005 Jul 1;11(13):4962-7.
45. Ramakrishnan G, Raghavendran HRB, Vinodhkumar R, Devaki T. Suppression of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis by silymarin in rats. *Chem Biol Interact* 2006 Jun 10;161(2):104-14.
46. Yanaida Y, Kohno H, Yoshida K, Hirose Y, Yamada Y, Mori H, et al. Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis* 2002 May;23(5):787-94.
47. Tyagi A, Sharma Y, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin impairs constitutively active TGF α -EGFR autocrine loop in advanced human prostate carcinoma cells. *Pharm Res* 2008 Sep;25(9):2143-50.
48. Mateen S, Tyagi A, Agarwal C, Singh RP, Agarwal R. Silibinin inhibits human non-small cell lung cancer cell growth through cell-cycle arrest by modulating expression and function of key cell-cycle regulators. *Mol Carcinog* 2010 Mar;49(3):247-58.
49. Wang H-J, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T. Inhibition of insulin-like growth factor 1 receptor signaling enhanced silibinin-induced activation of death receptor and mitochondrial apoptotic pathways in human breast cancer MCF-7 cells. *J Pharmacol Sci* 2008 Jul;107(3):260-9.
50. Singh RP, Tyagi A, Sharma G, Mohan S, Agarwal R. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin. *Clin Cancer Res* 2008 Jan 1;14(1):300-8.
51. Varghese L, Agarwal C, Tyagi A, Singh RP, Agarwal R. Silibinin efficacy against human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005 Dec 1;11(23):8441-8.
52. Kim S, Choi JH, Lim HI, Lee S-K, Kim WW, Kim JS, et al. Silibinin prevents TPA-induced MMP-9 expression and VEGF secretion by inactivation of the Raf/MEK/ERK pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2009 Jun;16(6-7):573-80.
53. Yang S-H, Lin J-K, Chen W-S, Chiu J-H. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J Surg Res* 2003 Jul;113(1):133-8.



54. Tyagi A, Singh RP, Ramasamy K, Raina K, Redente EF, Dwyer-Nield LD, et al. Growth inhibition and regression of lung tumors by silibinin: modulation of angiogenesis by macrophage-associated cytokines and nuclear factor-kappaB and signal transducers and activators of transcription 3. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009 Jan;2(1):74-83.
55. Deep G, Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010 Sep;29(3):447-63.
56. Colombo V, Lupi M, Falchetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 Feb;67(2):369-79.
57. Dhanalakshmi S, Agarwal P, Glode LM, Agarwal R. Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin- and carboplatin-induced growth inhibition and apoptotic death. *Int J Cancer* 2003 Sep 20;106(5):699-705.
58. Jiang Y, Wang H, Wang J, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T. The protective effect of silibinin against mitomycin C-induced intrinsic apoptosis in human melanoma A375-S2 cells. *J Pharmacol Sci* 2009 Oct;111(2):137-46.
59. Flaig TW, Su L-J, Harrison G, Agarwal R, Glodé LM. Silibinin synergizes with mitoxantrone to inhibit cell growth and induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2007 May 1;120(9):2028-33.
60. Deep G, Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010 Sep;29(3):447-63.
61. Colombo V, Lupi M, Falchetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet] 2010 Apr 30; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431887>
62. Dhanalakshmi S, Agarwal P, Glode LM, Agarwal R. Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin- and carboplatin-induced growth inhibition and apoptotic death. *Int J Cancer* 2003 Sep 20;106(5):699-705.
63. Tyagi AK, Singh RP, Agarwal C, Chan DCF, Agarwal R. Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest, and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2002 Nov;8(11):3512-9.
64. Singh RP, Mallikarjuna GU, Sharma G, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Chan DCF, et al. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance. *Clin Cancer Res* 2004 Dec 15;10(24):8641-7.
- 64b. Li L, Zeng J, Gao Y, He D. Targeting silibinin in the antiproliferative pathway. *Expert Opin Investig Drugs* 2010 Feb;19(2):243-55.
65. Abdelmeguid NE, Chmairie HN, Abou Zeinab NS. Silymarin ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rats: histopathological and ultrastructural studies. *Pak J Biol Sci* 2010 May 15;13(10):463-79.
66. Rašković A, Stilinović N, Kolarović J, Vasović V, Vukmirović S, Mikov M. The protective effects of silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Molecules* 2011;16(10):8601-13.
67. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao DH, Rheingold SR, et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010 Jan 15;116(2):506-13.
68. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bull Cancer*. 2013 Mai;100(5):485-95.
69. Jackson SJT, Murphy LL, Venema RC, Singletary KW, Young AJ. Curcumin binds tubulin, induces mitotic catastrophe, and impedes normal endothelial cell proliferation. *Food Chem Toxicol* 2013 Oct;60:431-8.
70. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Apr;65(4):331-41.

Lien d'intérêt : aucun