

HUILES ESSENTIELLES ET CANCER

Approche thérapeutique innovante et naturelle

COMPLÉMENT D'INFORMATION

Références bibliographiques

Pages 131-133

Les complications infectieuses restent un problème quotidien en cancérologie. Les causes favorisantes de ces infections sont multiples : les lésions cancéreuses elles-mêmes (par exemple tumeurs bronchiques, tumeurs ORL), les diminutions des défenses immunitaires associées à la pathologie sous-jacente comme une hémopathie (affection maligne du sang) ou à des problèmes non spécifiques tels que la dénutrition, les gestes invasifs à visée diagnostique ou thérapeutique, la mise en place de cathéters centraux. Les neutropénies (baisse des globules blancs neutrophiles) secondaires à la chimiothérapie favorisent aussi les infections.

L'huile essentielle de *Cinnamomum camphora* (Ravintsara) prescrite durant toute la période de chimiothérapie prévient les infections, probablement en protégeant les cellules de l'immunité. Cette huile essentielle est bien connue pour ses propriétés antivirales, comme celle du virus herpes¹. De nombreuses huiles essentielles ont un spectre anti-infectieux très puissant (antiviral, antibactérien, antimycosique, antiparasitaire).

N'oublions pas qu'une poussée fébrile chez un patient en cours de chimiothérapie nécessite une hospitalisation en urgence si sa formule numération révèle qu'il est en aplasie, c'est-à-dire neutropénie inférieure à 500/mm³. Ces infections bactériennes, virales, mycosiques, nécessitant bien sûr des soins allopathiques, sont parfois difficiles à traiter. Elles peuvent bénéficier de traitements aromathérapeutiques, pour potentialiser l'action des traitements antibiotiques, antiviraux et antimycosiques.

Les huiles essentielles comme celle de *Mélaleuca alternifolia* (Tea tree)²⁻³ et *Cinnamosma fragrans* (Saro)⁴⁻⁵ ont des potentiels antimicrobiens intéressants.

Certaines huiles essentielles dont celle de *Cinnamomum camphora* (Ravintsara) ont montré leur intérêt pour diminuer les infections nosocomiales en milieu hospitalier. Une étude conduite sur deux années par le docteur J. M. Blanchard à Sarlat (service de soins intensifs) a montré une diminution de l'incidence des infections nosocomiales en utilisant une diffusion de Ravintsara⁶.

Une autre étude, faite en Allemagne, a rapporté l'expérience positive de l'utilisation des huiles essentielles antibactériennes chez des patients souffrant de cancers curables de la tête et du cou, accompagnés d'ulcération nécrotique malodorante.

Tous les patients ont reçu un traitement avec une antibiothérapie orale ou systémique et leurs ulcères ont été nettoyés deux fois par jour avec une préparation d'huiles essentielles antibactériennes mélangées. Tous les patients ont constaté une résolution complète de l'odeur nauséabonde en trois ou quatre jours, mais également un effet anti-inflammatoire sur les ulcérations qui, chez certains d'entre eux, sont parvenues à une complète réépithélisation. Leur qualité de vie a été améliorée de

1. Minami M et al. The inhibitory effect of essential oils on herpes simplex virus type 1 replication in vitro. Microbiology and immunology. 2003, 47. 681-684.

2. Allan P. Tea Tree oil: the science behind the antimicrobial hype. Lancet. 2001. 358 (9289): 1245.

3. Cox S.D, Mann C.M, Markham J.L, et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of melaleuca alternifolia (tea tree oil). J App Microbial. 2000. 88 : 170 - 175.

4. Randrianrivo R, Sarter S, Odoux E, et al. Composition and antimicrobial activity of essential oils of Cinnamosma fragrans. Food. Chem. 2009 114 : 680-684.

5. Katoarison C., Ramanitrahasimbola D., Behra O. et al. Saro : une huile essentielle nouvelle à potentialité anti-microbienne prometteuse. 37^e Le Magazine ; 71 : 5-9.

6. J. M. Blanchard, « Cinnamomum camphora à cineole (Ravintsara) : une plante au service de la prévention des infections nosocomiales en milieu hospitalier », *Phytothérapie*. 2007. 1 : 15-20.

façon significative¹. Les chimiothérapies, par leur effet immunodépresseur, peuvent entraîner des mycoses profondes difficiles à traiter qui nécessitent la prescription d'Amphotéricine B (médicament allopathique antimycosique, contre les champignons). Cependant, l'Amphotéricine B induit une forte toxicité rénale qui limite son utilisation, surtout si le patient présente une dysfonction rénale. De plus, l'apparition de souches de levures résistantes à l'Amphotéricine B a été observée. Ainsi, l'utilisation d'huiles essentielles telles que celle de *Thymus vulgaris CT thymol* (**Thym vulgaire à chémotype thymol**) ou l'HE de *Cinnamomum cassia* (**cannelle de Chine**) en concomitance avec des médicaments tels que l'Amphotéricine B pourrait augmenter l'action antifongique²⁻³.

L'action antifongique de l'HE de *Thymus vulgaris CT thymol* est due à son composant principal, le thymol (63 %), substance phénolique bien connue pour ses propriétés antifongiques. L'action antifongique de l'HE de *Cinnamomum cassia* est due au fort pourcentage en trans-cinnamaldehyde (92 %) bien connu pour ses propriétés antifongiques⁴.

L'HE de *Origanum compactum* (origan) est connue aussi pour ses propriétés contre le candidat albicans. L'huile essentielle de *Laurus nobilis* (**laurier noble**) a des propriétés antifongiques également⁵.

L'huile essentielle de *Mélaleuca alternifolia* (**arbre à thé ou tea tree**) possède des activités antifongiques, à la fois sur les dermatophytes comme *Epidermophytum*, *Trichophytum*, *Microsporium*, responsables de mycoses unguéales (champignons des ongles) ainsi que sur le *Candida albicans*⁶.

La recherche fondamentale des huiles essentielles en cancérologie

Des travaux de recherche fondamentale pratiqués sur une formule d'huile essentielle, avec demande de brevet en 2000 par le Dr Anne-Marie Giraud, Brevet Français délivré en 2001 et brevet européen délivré en 2010⁷.

En 2002, publication sur l'évaluation de l'activité antimutagène, antigénotoxique d'un mélange d'HE sur des mouches drosophiles⁸.

Cette publication a été réalisée par un tiers à partir de la formule protégée par un brevet du Dr Anne-Marie Giraud, déposé antérieurement à cette publication, qui ne fait aucunement référence à ce brevet, ni par les auteurs, ni même dans la bibliographie...

1. Warnke P.H., Sherry E., Russo P.A. Antibacterial essential oils reduce tumor smell and inflammation in cancer patients. *J. Clin Oncol.* 2005. 23 7 : 1588-9.

2. R. Giordani, J. Kaloustian, « Action anticandidosique des huiles essentielles: leurs utilisations concomitantes avec les médicaments antifongiques », *Phytothérapie*, 2006. 3: 121-124.

3. Giordani R., Regli P., Kaloustian J et al. Potentiation of antifungal activity of amphotericin B by essential oil from cinnamomum cassia. *Phytotherapy Res.* 2006. 20 : 58-61.

4. Singh HB., Srivastara M., Singh AB et al. Cinnamom bork oil, a potent fungitoxicant against fungi Causing respiratory tract mycoses. *Allergy.* 1995. 50: 995-999.

5. Simic A et al. The Chemical composition of some Lauraceae essential oilss and their antifungal activities. *Phytotherapy research.* 2004. 18 713-717.

6. Hammer K. A et al. Antifungal effects of Melaleuca alternifolia (tea tree oil) and its components on Candidat albicans, Candida glabrata and saccharomyces cerevisiae. *Journal of antimicrobial chemotherapy.*2004; 53, 1081-1085.).

7. Anne-Marie Giraud, *Association d'huiles essentielles et applications thérapeutiques. Brevet Européen : EP1301194, FR2811899 (A1), 2000.*

8. Idaomar M, Hamss R, Bakkali F, Mezzoug N, Zhiri A, Baudoux D, Muñoz-Serrano A, Liemans V, Alonso-Moraga A. Genotoxicity and antigenotoxicity of some essential oils evaluated by wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 2002 Jan 15; 513(1-2):61-8.

Activation de l'apoptose par les caspases

L'apoptose des cellules cancéreuses passe par l'activation de certaines protéines de la famille des caspases. Différentes caspases sont activées (caspases 3, 8, 9, 10) et leur activation est systématiquement évaluée, en particulier dans les études cellulaires. Du point de vue biochimique, ceci passe par la phosphorylation et l'activation de protéines (p53, Bax, et p21/waf) impliquées dans la cascade d'événements qui conduit finalement à l'activation de ces caspases, qui vont donner le signal aux cellules cancéreuses de se détruire, enrayant ainsi la prolifération cellulaire propre au cancer. Ceci passe également par une baisse de l'expression des gènes bcl-2 et des protéines associées (anti-apoptotiques donc protectrices de l'activité cellulaire) dans les cellules cancéreuses. La variation de ces marqueurs évolue significativement notamment avec le géranol à partir de 0,25 mM dans les cultures cellulaires et 60 mg/kg dans les tumeurs chez l'animal¹ (Kim SH et coll. 2011). L' α -bisabolol agit en particulier sur les protéines bcl-2 dans les leucémies par exemple² (Cavaliere E. et coll., 2011). Le β -élémane agit aussi sur la voie P53, bcl-2³ (Li X. et coll., 2005) ainsi que l'eugénol⁴ (Pal D. et coll., 2010). La plupart de ces phénomènes biochimiques se retrouvent clairement dans une étude chez des rats développant des carcinomes gastriques induits par le N-méthyl-N (')-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)⁵ (Manikandan P. et coll., 2010). L'administration de 100 mg/kg d'eugénol (trois fois par semaine du début de l'exposition au MNNG jusqu'à la fin de l'étude, vingt-six semaines) induit l'apoptose dans les cellules tumorales et n'affecte pas les cellules saines (non traitées au MNNG).

Modification du potentiel de membrane de la cellule cancéreuse et des mitochondries

Nous savons que les pompes Na⁺/K⁺ entretiennent un potentiel de 70 mV (négatif à l'intérieur de la cellule), alors que les complexes mitochondriaux de la chaîne respiratoire réalisent un potentiel de 150 mV (négatif à l'intérieur de la mitochondrie).

De plus en plus de recherches montrent que l'effet bénéfique des terpènes efficaces contre le cancer est associé à un changement dans la polarisation de la membrane des cellules cancéreuses et en particulier de leurs mitochondries. Les terpènes sont en effet très liposolubles et ont une forte affinité pour les membranes cellulaires. L'induction de l'apoptose par le géranol dans le cancer de la prostate est associée à une dépolarisation de la membrane des mitochondries dans les cellules cancéreuses de la prostate à partir de 0,25 mM pendant 24-48⁶ heures (Kim S. H. et coll. 2011). Les cellules cancéreuses sont souvent hyperpolarisées et cette dépolarisation induite par les terpènes permet de rétablir les mécanismes normaux dans la cellule, y compris l'apoptose.

Les mitochondries des cellules cancéreuses sous l'action des terpènes libèrent des molécules comme le cytochrome C qui vont également activer les caspases. Une des voies mitochondriales provoquant cette mort cellulaire passe aussi par l'ouverture du « pore de transition de perméabilité mitochondriale » (PTP) qui permet un accroissement soudain de la perméabilité de la membrane mitochondriale interne pour l'eau et des molécules de taille inférieure à 1,5 kDa. Des terpènes comme l' α -bisabolol semblent avoir pour cible ce système⁷ (Darra E et coll, 2008).

1. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Apr 1;407(1):129-3.

2. Cavaliere E, Rigo A, Bonifacio M, Carcereri de Prati A, Guardalben E, Bergamini C, Fato R, Pizzolo G, Suzuki H, Vinante F. Pro-apoptotic activity of α -bisabolol in preclinical models of primary human acute leukemia cells. *J Transl Med*. 2011 Apr 21; 9: 45.

3. Li X, Wang G, Zhao J, Ding H, Cunningham C, Chen F, Flynn DC, Reed E, Li QQ. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Apr;62(7-8):894-904.

4. Pal D, Banerjee S, Mukherjee S, Roy A, Panda CK, Das S. Eugenol restricts DMBA croton oil induced skin carcinogenesis in mice: downregulation of c-Myc and H-ras, and activation of p53 dependent apoptotic pathway. *J Dermatol Sci*. 2010 Jul;59(1):31-9.

5. Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, Vinothini G, Nagini S. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci*. (2010) 86: 936-41.

6. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Apr 1;407(1):129-34.

7. Darra E, Abdel-Azeim S, Manara A, Shoji K, Maréchal JD, Mariotto S, Cavaliere E, Perbellini L, Pizzia C, Perahia D, Crimi M, Suzuki H. Insight into the apoptosis-inducing action of alpha-bisabolol towards malignant tumor cells: involvement of lipid rafts and Bid. *Arch Biochem Biophys*. 2008 Aug 15; 476:113-25.

Inhibition de l'inflammation et du stress oxydant

L'inflammation et le stress oxydant sont des phénomènes associés à la progression du cancer, mais sont aussi très probablement associés à sa genèse. De nombreuses études montrent que l'action anticancéreuse de certains composés des HE est associée à une diminution de l'inflammation et du stress oxydant. Le limonène, par exemple, restaure les taux de glutathion réduit (antioxydant central de l'organisme : GSH), de glutathion peroxydase (GPx), de catalase et de glutathion réductase¹ (Chaudhary S. C. et coll., 2012). L'eugénol restaure aussi les taux de GSH dans la peau soumise à un agent carcinogène induisant des tumeurs chez des souris : le DBMA (7,12-diméthylbenz[α]anthracène)² (Kaur et coll., 2010). Le géranol inhibe la production du « nuclear factor-kappa B (NF- κ B) » qui est une protéine pro-inflammatoire clé de l'organisme³ (Ahmad S. T. et coll., 2011). Le lien est établi entre l'action inflammatoire de ce facteur NF- κ B et le développement du cancer, la résistance thérapeutique au cours du développement tumoral, l'angiogenèse, et les métastases du cancer et il est de mieux en mieux décrit⁴ (Brown M. et coll., 2008). L'eugénol agit également en diminuant le NF- κ B dans le traitement de carcinomes gastriques induits chez le rat (100 mg/kg, trois fois par semaine pendant toute l'étude)⁵ (Manikandan P. et coll., 2011). Les terpènes diminuent d'autres facteurs d'inflammation comme la cyclooxygénase 2 (COX2) ou les cytokines et facteurs inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF-alpha et la PGE(2) : ex de l'eugénol⁶ (Hussain A. et coll., 2011).

Production de radicaux libres dans la cellule cancéreuse

Le stress oxydant et l'inflammation sont néfastes à une échelle globale et incontrôlée dans l'organisme. Cependant une augmentation spécifique de radicaux libres et du stress oxydant dans la cellule cancéreuse a un effet antitumoral. Le thymol semble produire un intermédiaire radicalaire phénolxyle stable qui génère des radicaux libres et des dérivés oxydés de quinones et qui est associé à la mort de cellules de mélanome (CI 50 atteinte pour 400 μ M)⁷ (Satooka H et coll., 2012) et dans des cellules d'ostéosarcome (200-400 μ M)⁸ (Chang H. T. et coll., 2011). Le thymol augmente en particulier la production de H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène comme l'eau oxygénée) dans la mitochondrie de cellules cancéreuses⁹ (Deb D. D. et coll., 2011). L'eugénol produit aussi un stress oxydant au sein de la cellule cancéreuse et diminue son taux de glutathion^{10 11}(Vidhya N. et coll., 2011) (Yoo C. B. et coll., 2005).

Effet anti-angiogénèse

De plus, on sait que les tumeurs sont irriguées par des capillaires sanguins (angiogénèse) qui leur apportent des nutriments ; les composés des HE comme les terpènes et certains polyphénols sont susceptibles de diminuer et d'empêcher la formation de ce réseau sanguin approvisionnant la tumeur. Une étude a été faite sur le limonène¹² (Lu XG et coll, 2004) et montre que la densité des microvaisseaux est de (5,32+/-4,26) dans le groupe supplémenté avec du limonène contre (18,64/±2,81) pour le groupe contrôle. L'expression du « *vascular endothelial growth factor* » (VEGF) était de (29,71+/-8,92) dans le

1. Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, Alam MS. D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. *Hum Exp Toxicol.* 2012; 798-811.
2. Kaur G, Athar M, Alam MS. Eugenol precludes cutaneous chemical carcinogenesis in mouse by preventing oxidative stress and inflammation and by inducing apoptosis. *Mol Carcinog.* 2010 Mar; 49(3):290-301.
3. Ahmad ST, Arjumand W, Seth A, Nafees S, Rashid S, Ali N, Sultana S. Preclinical renal cancer chemopreventive efficacy of geraniol by modulation of multiple molecular pathways. *Toxicology.* 2011 Nov 28;290(1):69-81.
4. Brown, M., Cohen, J., Arun, P., Chen, Z., Van Waes, C., 2008. NF-kappaB in carcinoma therapy and prevention. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 12, 1109–1122.
5. Manikandan P, Vinothini G, Vidya Priyadarsini R, Prathiba D, Nagini S. Eugenol inhibits cell proliferation via NF- κ B suppression in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Invest New Drugs.* 2011 Feb; 29(1):110-7.
6. Hussain A, Brahmabhatt K, Priyani A, Ahmed M, Rizvi TA, Sharma C. Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells.
7. Satooka H, Kubo I. Effects of thymol on B16-F10 melanoma cells. *J Agric Food Chem.* 2012 Mar 14;60(10):2746-52.
8. Chang HT, Hsu SS, Chou CT, Cheng JS, Wang JL, Lin KL, Fang YC, Chen WC, Chien JM, Lu T, Pan CC, Cheng HH, Huang JK, Kuo CC, Chai KL, Jan CR. Effect of thymol on Ca²⁺ homeostasis and viability in MG63 human osteosarcoma cells. *Pharmacology.* 2011; 88(3-4):201-12.
9. Deb DD, Parimala G, Saravana Devi S, Chakraborty T. Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelocytic cancer cell line HL-60. *Chem Biol Interact.* 2011 Aug 15;193: 97-106.
10. Vidhya N, Devaraj SN. Induction of apoptosis by eugenol in human breast cancer cells. *Indian J Exp Biol.* 2011 Nov; 49(11):871-8.
11. Yoo CB, Han K, Cho KS, Ha J, Park HJ, Nam JH, Kil UH, Lee KT. Eugenol isolated from the essential oil of *Eugenia caryophyllata* induces a reactive oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Cancer Lett.* 2005, 225, 41–52.
12. Lu XG, Zhan LB, Feng BA, Qu MY, Yu LH, Xie JH. Inhibition of growth and metastasis of human gastric cancer implanted in nude mice by d-limonene. *World J Gastroenterol.* 2004 Jul 15; 10(14):2140-4.

groupe limonène contre (45,77+/-4,79) pour le groupe contrôle. Le beta-élémente (Chen W. et coll., 2011) réduit aussi significativement le VEGF à partir de 20 µM¹.

L'administration de 100 mg/kg d'eugénol (trois fois par semaine du début de l'exposition au MNNG jusqu'à la fin de l'étude, vingt-six semaines) induit l'apoptose dans les cellules tumorales et diminue significativement le VEGF ainsi que les *métalloprotéases* matricielles (MMPs), démontrant ainsi clairement un effet antiangiogénique² (Manikandan P. et coll., 2010).

Histones

Les histones sont des protéines essentielles dans l'organisme, car l'ADN s'enroule autour pour former des structures appelées nucléosomes. La charge positive des histones basiques permet une interaction forte avec les groupements phosphate de l'ADN qui portent des charges négatives. L'inhibition de la croissance de cellules cancéreuses par certains terpènes comme le β-élémente, pourrait être associée avec l'augmentation de l'histone H1, considérée comme inhibiteur de la transcription³ (Bao F et coll., 2012).

Potentialisation de certaines chimiothérapies

Certaines chimiothérapies sont potentialisées par certains composés d'huiles essentielles. Le limonène augmente l'activité du Doxetacel⁴ (Yang et coll ; 2010), tout comme le géraniol⁵ (Kim SH et coll ; 2011). Le bêta caryophyllène potentialise l'activité du Paclitaxel⁶ (Legault J. et Pichette A., 2007) ainsi que le cisplatine qui est potentialisé par le beta-élémente⁷ (Li Q.Q. et coll ; 2009).

1. Chen W, Lu Y, Wu J, Gao M, Wang A, Xu B. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Apr; 67(4):799-808.

2. Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, Vinothini G, Nagini S. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci.* (2010) 86: 936-41.

3. Bao F, Qiu J, Zhang H. Potential role of β-elemene on histone H1 in the H22 ascites hepatoma cell line. *Mol Med Report.* 2012 Jul;6(1):185-90.

4. Yang H, Q.P. Dou. Targeting apoptosis pathway with natural terpenoids: implications for treatment of breast and prostate cancer. *Curr. Drug Targets.* 11 (2010)733-744.

5. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Apr 1;407(1):129-34.

6. Legault J, Pichette A. Potentiating effect of beta-caryophyllene on anticancer activity of alpha-humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. *J Pharm Pharmacol.* 2007 Dec;59(12):1643-7.

7. Li QQ, Wang G, Zhang M, Cuff CF, Huang L, Reed E. beta-Elemene, a novel plant-derived antineoplastic agent, increases cisplatin chemosensitivity of lung tumor cells by triggering apoptosis. *Oncol Rep.* 2009 Jul;22(1):161-70.