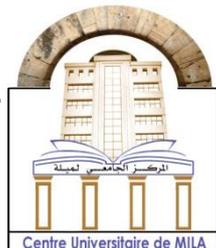


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila**

**Institut des Sciences et de la Technologie**

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

**Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de**

**Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

**Thème :**

**Les petites molécules d'origine microbienne aux propriétés anti-angiogénique : synthèse bibliographique**

**Présenté par :**

- **BOUADAM Feryal**
- **BOUTIBA Sarra**
- **CHELLI Dounya**

**Devant le jury :**

**Présidente : BENDJEDDOU Mouna**

**Examineur : CHEKROUD**

**Promoteur : MOUSSAOUI Bilal**

**Année Universitaire : 2021/2022**

The page is decorated with several large, soft-focus pink flowers. One flower is at the top left, another at the top right, one at the bottom left, and one at the bottom right. The background is a light, neutral color.

## REMERCIEMENT

Avant toute chose, nous tenons à remercier le bon Dieu, le tout puissant pour nous avoir donnée la force et la patience

Tout d'abord un grand Merci pour l'encadrant Bilal Moussaoui pour votre présence et votre disponibilité permanente pour vos conseils et votre soutien.

Nos remerciements vont aux membres du jury Mme Bendjeddou Mouna et Mr CHEKROUD qui fait l'honneur d'accepter de jurer notre travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble des enseignants du département des sciences de la nature et de vie qui ont contribué à notre formation. Nous remercions aussi toutes les personnes qui a participé de près ou de loi, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

The page is decorated with several large, soft-focus pink flowers, likely peonies, scattered around the text. The flowers are in various stages of bloom, with some showing their centers. The overall aesthetic is gentle and celebratory.

# DÉDICACE

J'ai le grand plaisir de Dédier ce modeste travail,  
A ma très chère mère, qui me donne toujours  
l'espoir de Vivre et qui n'a jamais cessé de prier  
pour moi.

A ma très chère père, pour ces encouragements,  
son Soutien, surtout pour son amour et son  
sacrifice afin que rien

N'entrave le déroulement de mes études.

A mon frère Islam et ma sœur Manar,  
A mon très cher marié : Youssouf Benzaid,  
Je remercie ma cousine, Mme Amina Benzaid,  
pour son soutien et ses encouragements tout au  
long de mon parcours.

Et à tous ceux qui aiment le bon travail et ne  
reculent

Pas devant les obstacles de la vie.

**Dounya**



## Dédicace

je dédie ce modeste travail accompagné d'un  
profond amour: à celle qui m'a arrosé l'espoir,  
la source de tendresse et d'amour, à la mère qui ma  
bénie par ces prières, Salima  
Hechaichi ma mère. à mon support dans ma  
vie, je souhaite  
que tu sois ici, mais tu es toujours  
dans mon coeur je suis très heureuse d'avoir  
réalisé ton rêve papa Abdeslam. à mon petit  
frère Wail. à tous mes amis et camarades, et à  
ma grande famille.



Feryal

The page is decorated with several large, soft-focus pink flowers. One flower is in the top left corner, another in the top right, and a cluster of three is in the bottom left. The background is a light, neutral color.

# Dédicace

Voici le fruit de mon long parcours d'études, et c'est avec un très grand plaisir que je dédie cette modeste réalisation :  
À mes parents, qui ont toujours été là pour moi , qui m'ont soutenue , qui ont fais leur possible pour me rendre heureuse, qui mérite, mon amour, ma réussite, et tout mon respect.

Mon adorable Maman et mon chère Abi .

À ma sœule, mon grand frère, mon petit frère et mon fiancé.

Ma source de force, de confiance, de motivation, d'encouragement et de soutien.

À mes grands parents qui n'ont jamais cessé de prié pour moi.

À mes oncles et tantes de ma grande famille " Boutiba - Boualita".

Et a tous mes professeurs tout au long de mes années d'études

**Sarra**

## **Résumé**

Les cancers constituent un problème de santé publique, leur traitement repose entre autres sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Parmi les nouvelles stratégies thérapeutiques, le blocage de l'angiogenèse fait l'objet de nombreux essais cliniques.

L'utilisation de puissants facteurs anti-angiogéniques découverts dans des modèles expérimentaux de tumeur solides, a confirmé l'efficacité de la thérapie anti-angiogénique sur la croissance et la dissémination tumorale.

Le milieu naturel a toujours été une source inépuisable de molécules aux activités importantes. Les microorganismes et leurs composés bioactifs représentent une alternative prometteuse pour la thérapeutique du cancer. Divers agents anticancéreux microbiens tels que les antibiotiques, les alcaloïdes, les terpenoïdes, les composés phénoliques, les peptides, les polycétides, les toxines, etc. agissent selon différents mécanismes d'actions tels que l'apoptose, la nécrose, l'anti-angiogenèse, et l'obstruction des voies de signalisation essentielles pour éliminer les cellules cancéreuses.

### **Les mots clés :**

Cancer, angiogenèse, petites molécules, microorganismes.

## **Abstract**

Cancer a community health burden which treatment relies on surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy and targeted therapies. Belonging to the last ones, anti-angiogenic therapy inspires researchers and physicists. Hence, a wide panel of potential new small molecules undergoes thorough investigation.

The use of recently discovered potent ant-angiogenic factors in experimental models of solid tumors has confirmed the efficacy of anti-angiogenic therapy on tumor growth and dissemination.

Biological small molecules from microbial secondary metabolism have recently emerged as a promising alternative for cancer therapeutics. It encompasses agents ranging from antibiotics, peptides, polyketides, alkaloids, terpenoids, phenolic compounds to toxins... etc. globally, these natural products are endowed of different mechanisms of action. For instance, these chemicals can act as anti-angiogenic agents, thus preventing solid tumors from getting perfused and metastasize.

**Keywords:** cancer, angiogenesis, small molecules, microorganisms.

## الملخص

يعتمد علاج السرطان، الذي يمثل تحديا صحيا للمجتمع والسلطات، على الجراحة؛ العلاج الإشعاعي؛ العلاج الكيميائي؛ العلاج الهرموني والعلاجات المستهدفة. ومن بين الاستراتيجيات العلاجية الجديدة، يشكل تثبيط تخليق الأوعية الدموية موضوع العديد من التجارب السريرية. إذ أكدت الدراسات حول استخدام الجزيئات المضادة لتوليد الأوعية الدموية على نماذج تجريبية للأورام الصلبة، فعالية العلاج في تقليص حجم الورم والحد من انتشاره.

ينظر إلى الجزيئات الصغيرة من أصل ميكروبي على أنها أحد أفضل البدائل الواعدة لتوفير مركبات مزودة بخصائص مضادة للسرطان. إذ أن قائمة منتجات الأيض الجرثومي الثانوي التي يمكنها استهداف الأوعية الدموية ما فتأت تتسع حيث تخضع لاختبارات معمقة للتحقق من فعاليتها. وتشمل على سبيل المثال لا الحصر المضادات الحيوية؛ البوليكيتيدات؛ القلويدات؛ التيربينويدات؛ المركبات الفينولية والسموم الميكروبية. تبعا لذلك تتميز أغلبها بآليات نشاط مختلفة أهمها عرقلة أو منع تزويد الورم السرطاني بالأوعية الدموية مما يتسبب في "خنقه" وحصره في نسيجه الأصلي.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان، تخليق الأوعية الدموية، جزيئات الصغيرة، كائنات الدقيقة.

## Table des matières

Résumé	
Abstract	
المخلص	
Liste de figures	
Liste de tableaux	
Liste des Abréviations	
Introduction .....	1

### *Chapitre I : Biologie du cancer*

I.1. Définition du cancer .....	4
I.2. Les caractéristiques des cellules cancéreuses .....	4
I.3. Les causes .....	5
I.4. La cancérogénèse.....	7
I.4.1. L'initiation .....	8
I.4.2. La promotion.....	8
I.4.3. La progression.....	8
I.5. Gènes impliqués dans la cancérogènes.....	9
I.5.1. Les oncogènes .....	9
I.5.2. Les anti-oncogènes (les gènes suppresseurs) .....	10
I.6. Traitement du cancer .....	11
I.6.1. La chirurgie .....	11
I.6.2. Radiothérapie .....	11
I.6.3. Chimiothérapie.....	12
I.6.4. Hormonothérapie .....	12
I.6.5. Immunothérapie .....	12
I.6.6. Thérapie antiangiogénique.....	12

## *Chapitre II : Angiogenèse*

II. La genèse vasculaire : vasculogenèse, Angiogenèse et lymphangiogenèse.....	16
II.1. Vasculogenèse.....	16
II.2. Angiogenèse.....	16
II.2.1. Les étapes de l'angiogenèse physiologique.....	17
II.2.1.1. La sélection.....	17
II.2.1.2. La migration.....	18
II.2.1.3. La fusion et la formation de la lumière.....	18
II.2.1.4. La maturation et le flux sanguin.....	18
II.3. Lymphogénèse.....	19
II.4. Les médiateurs de l'angiogenèse.....	20
II.4.1. Les activateurs de l'angiogenèse.....	20
II.4.2. Les inhibiteurs de l'angiogenèse.....	22
II.4.3. Les autres facteurs anti-angiogéniques naturels.....	23
II.5. L'angiogenèse pathologique.....	23
II.5.1. L'angiogenèse tumoral.....	24
II.5.2. Les étapes de l'angiogenèse tumorale.....	24
II.5.3. Le switchangiogénique.....	26
II.6. Le rôle d'hypoxie dans l'angiogenèse.....	27
II.7. Rôle de l'angiogenèse dans la progression tumoral et la métastase.....	29
II.8. La résistance aux traitements anti-angiogéniques.....	30
II.9. Thérapie anti-angiogénique.....	33
II.9.1. Le concept des –INIB et des –UMAB.....	33
II.9.2. La stratégie anti – VEGF.....	33
II.9.2.1. Le bévacizumab(anticorps monoclonal).....	33
II.9.3. La stratégie anti-récepteur du VEGF.....	34
II.9.3.1. Le sunitinib (SutentR).....	34
II.9.3.2. Le sorafenib.....	34

II.9.4. Stratégie anti- signalisation .....	35
II.10. Les avantages de la thérapie antiangiogénique .....	35
II.11. Les inconvénients de la thérapie anti-angiogénique .....	36
II.11.1. Toxicités cardio-vasculaires .....	36
II.11.1.1. HTA .....	36
II.11.1.2. Thromboses .....	36
II.11.2. Toxicités rénales .....	36
II.11.3. Toxicité cutanée.....	37

### ***Chapitre III : Petites molécules d'origine microbienne aux propriétés anti-angiogéniques***

III. métabolites primaires microbiens : .....	39
III.1. Définition des métabolites primaires .....	39
III.2. Définition des métabolites secondaires.....	39
III.2.1. Grandes familles chimiques des métabolites secondaires :.....	39
III.2.1.1. Composés terpénoïdes .....	40
III.2.1.2. Polycétides .....	43
III.2.1.3. Peptides .....	45
III.2.1.4. Phénylpropanoïdes.....	45
III.2.1.5. Composés aliphatiques .....	46
III.2.1.6. Composés alcaloïdes :.....	47
III.3. Métabolites anticancéreux d'origine microbienne.....	49
III.4. Métabolites anti-angiogéniques d'origine microbienne.....	50
Conclusion.....	53
Références bibliographiques.....	55

## Liste de figures

<b>Figure 1</b> : caractéristiques des cellules cancéreuse.....	5
<b>Figure 2</b> : Processus de la cancérogènes.....	7
<b>Figure 3</b> : Les étapes de la cancérogènes.....	9
<b>Figure 4</b> : Sélection de phénotype angiogénique dans la population hétérogène de cellule tumorales .....	10
<b>Figure 5</b> : les gènes du cancer.....	11
<b>Figure 6</b> : le rôle de la thérapie –antiangiogénique .....	13
<b>Figure 7</b> : la résistance aux traitements anti-angiogéniques.....	14
<b>Figure 8</b> : vasculogénèse et Angiogénèse.....	16
<b>Figure 9</b> : Mécanisme moléculaires de sélection de la cellule de front.....	17
<b>Figure 10</b> : les principales étapes de l’angiogénèse.....	19
<b>Figure 11</b> : lymphagiogénèse et angiogénèse associées à la tumeur (TAA) et (TLA).....	20
<b>Figure 12</b> : événements cellulaires majeurs et acteurs moléculaires des deux phases de l’angiogénèse.....	22
<b>Figure 13</b> : Représentation schématique des principales étapes de l’angiogénèse (exemple de l’angiogénèse tumorale) .....	25
<b>Figure 14</b> : Interactions entre les activateurs et les inhibiteurs du switchangiogénique .....	27
<b>Figure 15</b> : fonctionnement de la protéine HIF en condition de normoxi et d’hypoxie.....	28
<b>Figure 16</b> : La cascade métastatique.....	30
<b>Figure 17</b> : les mécanismes de résistance de la cellule endothéliale aux agents anti-angiogénique.....	31
<b>Figure 18</b> : Les deux modes de résistances aux traitements anti-angiogéniques .....	32
<b>Figure 19</b> : comment agissent la thérapie anti angiogénique. ....	35
<b>Figure 20</b> : structures des dérivés sesquiterpénique d’origine endophyte fongique.....	41

<b>Figure 21 :</b> structures des dérivés diterpènes et triterpènes d'origine endophyte fongique ....	42
<b>Figure 22 :</b> Structures des dérivés de polycétides d'origine endophyte fongique .....	44
<b>Figure 23 :</b> Structures des dérivés de peptides d'origine endophyte fongique.....	45
<b>Figure 24 :</b> Structures des dérivés de composés phénoliques d'origine endophyte fongique.. .....	46
<b>Figure 25 :</b> Structures des dérivés de composés alyphatiques d'origine endophyte fongique.. .....	47
<b>Figure 26 :</b> structure des dérivés alcaloïdes d'origine endophyte fongique .....	48

## Liste de tableaux

<b>Tableau 1</b> : les causes de cancers et les cancers apparentée. ....	6
<b>Tableau 2</b> : Métabolites anticancéreux d'origine microbienne. ....	49
<b>Tableau 3</b> : Métabolites anti-angiogéniques d'origine microbienne. ....	50

## Liste des Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AKT : Protein Kinase B

ANG : Angiopoïétine

BMP9 : BoneMorphogeneticProtein 9

CE : Cellule Endothéliale

CEL : Cellules Endothéliales Lymphatiques

DTC : Cancer Différencie de la Thyroïde

ECFC : EndothelialColonyFormingCells

ECM : Matrice ExtraCellulaire

ERK : Extracellular signal-Regulatd Kinase

FGF : Fibroblaste GrowthFactor

GR : Globules rouges

HIF : Hypoxia-Inducible Factor

HIF-1 : Hypoxia Inducible Factor-1

HIF- $\alpha$  : Hypoxia Inducible Factor- $\alpha$

HIF- $\beta$  : Hypoxia Inducible Factor- $\beta$

HRE : Élément de Réponse à l'Hypoxie

HTA : L'HyperTension Artérielle

IGF : Insulin-likeGrowth Factor

IL-6 : Interleukine-6

INIB : inhibiteur de l'activité tyrosine kinase

MEC : Matrice Extracellulaire

MEK : Mitogen-activatedprotein Kinase

MPM : Métallo Protéases Matricielles

mTOR : mammalianarget of rapamycin

P53 : Protein 53

PDGF : PlateletDerivedGrowth Factor

PEC : ProgenitorEndothelialCell

PIGF : Placenta Growth Factor

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RAF : RelativeActivity Factor

RAS : Radiation-attenuated Plasmodium Falciparumsporozoites

RCC : Carcinome à Cellules Rénales

SDF-1 : Stromal Derived Factor-1

VHL : Von Hippel-Lindau.

TAA : Tumor Associated Angiogeneses.

TAL : Tumor Associated Lymphangigeneses.

TGF : TransformingGrowth Factor

THS : Traitements Hormonaux Substitutifs

TIE-2 : Tyrosine Kinase withImmunoglobulin-like and EGF-likedomains 2

UMAB : Human Monoclonal Antibodies

UV : Ultra-Violet

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF-A : Vascular Endothelial Growth Factor-A

VEGF-C : Vascular Endothelial Growth Factor-C

VEGF-D: Vascular Endothelial Growth Factor-D

VEGFR : Récepteur de Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire.

VEGFR-2 : Vascular Endothelial Growth Factor-2

VEGFR-3 : Vascular Endothelial Growth Factor-3

VHL : Von Hippel-Lindau

# *Introduction*

### **Introduction**

Le cancer parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Il représente à lui seul le plus important obstacle à l'augmentation de l'espérance de vie dans tous les pays du monde au 21<sup>ème</sup> siècle (**Freddie, 2018**).

Toute augmentation de la population cellulaire tumorale exige une augmentation préalable de la densité capillaire tumorale. L'angiogenèse joue un rôle essentiel dans le développement de cancer, son évolution et ses métastases (**Folkman, 2003**).

Une tumeur ne peut croître sans son approvisionnement en oxygène et nutriments (Bennis et al., 2010). La disponibilité d'oxygène et de nutriments fournis par la vascularisation est cruciale pour les cellules normales et néoplasiques, cependant, la nature des vaisseaux intratumoraux et leur relation avec les cellules néoplasiques a été débattue pour des siècles (**Pezzella et al., 2015**).

La néovascularisation intervient physiologiquement dans de nombreuses situations comme l'embryogenèse, le cycle utérin, la réparation tissulaire. Plusieurs pathologies non tumorales comme les maladies systémiques inflammatoires ou le psoriasis font également intervenir des phénomènes d'angiogenèse au cours de leur processus pathologique (**Weidner, 1991**). De même, la croissance tumorale à la phase invasive et de diffusion métastatique, comme l'a évoqué Folkman dans ses premiers travaux en 1971 (**Folkman, 1971**).

Les traitements anticancéreux incluent, suivant le type et le degré d'évolution, la chirurgie (Chodez et al., 2015), l'irradiation (**Vordermark, 2016**) et/ou la chimiothérapie (Young and Burchenal, 1971; Parimi and Chi, 2016). D'autres approches médicamenteuses sont en cours de développement ou viennent d'être intégrées à l'arsenal thérapeutique tel que l'immunothérapie (**Grossman et al., 2016; Hellmann et al., 2016**) et les inhibiteurs de l'angiogenèse (**Cao, 2004; Jary et al., 2015; Giacomini et al., 2016**).

D'autre part, le développement de novo de médicaments est un processus long et coûteux. De plus en plus, les développeurs de médicaments cherchent à mettre en œuvre des stratégies rentables et à moindre risque pour le développement de produits pharmaceutiques (**Mucke, 2015**). Ainsi a vu le jour le reprofilage des médicaments, qui consiste à les réorienter vers d'autres applications, autres que celle pour laquelle ces anciens médicaments ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (**Kirtonia et al., 2021**).

Il est possible de neutraliser le facteur de croissance lui-même, c'est le cas du bevacizumab/Avastin, un anticorps monoclonal anti-VEGF autorisé dans le traitement de plusieurs cancers (Ferrara et al., 2005; Pietrantonio al., 2015). D'autre part sorafenib (Davoudi et al., 2014; Ferrari et al., 2015), le sunitinib (**Porta et al., 2014**), le pazopanib (**McLachlan and Banerjee 2015**), l'axitinib (**Albiges et al., 2015**) bloquent la transduction du signal bien que le VEGF se fixe sur son récepteur spécifique (**Paesler et al., 2010; Tugues et al., 2011; Daimon et al., 2012**).

Alors que l'utilisation à grand échelle de cette catégorie thérapeutique commence à révéler les risques qu'ils entraînent (Abdel-Rahman et Fouad, 2061). Sans oublier le fardeau économique qu'exerce le recours à des médicaments de référence, princeps (**Coon et al., 2010**), certains composés naturels d'origine végétale sont capables d'empêcher la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins dans la tumeur et inhibent également la prolifération et la croissance des cellules cancéreuses (**Hoseinkhani, 2020**).

# *Chapitre I : Biologie du cancer*

### **I.1. Définition du cancer**

Une maladie multifactorielle et complexe d'un groupe d'environ une centaine de maladies, dans laquelle il y aura un déséquilibre dans le cycle cellulaire. La cellule normale est contrôlée par des signaux qui dictent la division, la différenciation et la mort cellulaire. Elle est programmée pour un nombre de multiplication fini puis elle meurt selon le cycle cellulaire (**Cheeseman et al., 2016 ; Hejmadi, 2009**).

L'exposition de la cellule aux facteurs mutagènes, naturels ou artificiels, causent des lésions dans l'ADN. L'accumulation des mutations génétiques, qui parfois, sont déjà présentes génétiquement chez certaines personnes dès la naissance, est l'origine de la transformation d'une cellule normale à une cellule cancéreuse.

Cette cellule va échapper à tout signal de multiplication, elle n'est plus disciplinée et peut se diviser à l'infini d'une manière rapide et anarchique, cette cellule va acquérir des propriétés qui lui permettent de fournir de l'oxygène et des nutriments nécessaires pour leur multiplication, qui finit par une population de cellules « tumeur ». [1]

Généralement les tumeurs sont très petites et ne présentent pas de menaces sur la vie. C'est des tumeurs dites bénignes.

Une fois que les tumeurs commencent à envahir les autres tissus et forment de nouvelles tumeurs dans des autres organes (métastase), les tumeurs deviennent malignes et représentent un risque réel pour la vie (**Paraic, 2007**).

### **I.2. Les caractéristiques des cellules cancéreuses**

Le cancer se caractérise par la prolifération de cellules qui ont réussi à échapper aux mécanismes de contrôle endogènes centraux (**Krieghoff et al., 2017**).

En 2000, Hanahan et Weinberg ont publié leur revue influente : les caractéristiques du cancer (**Hanahan et Weinberg, 2000**). Où ils ont tenté d'organiser les complexités denses de la biologie du cancer en six caractéristiques principales.

- 1) Immortalité : potentiel répliatif illimité.
- 2) Résistance à la mort cellulaire (apoptose).
- 3) Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance.
- 4) Autosuffisance en facteurs de croissance.

- 5) Capacité d'angiogénese.
- 6) Capacité d'invasivité et de métastaser.

Une décennie plus tard, dans une revue de mise à jour a ajouté deux caractéristiques émergentes : la reprogrammation du métabolisme énergétique et l'évasion de la réponse immunitaire, et deux traits habilitants : l'instabilité et la mutation du génome, et l'inflammation favorisant les tumeurs (Hanahan et Weinberg, 2011 ; Weinberg, 2014).

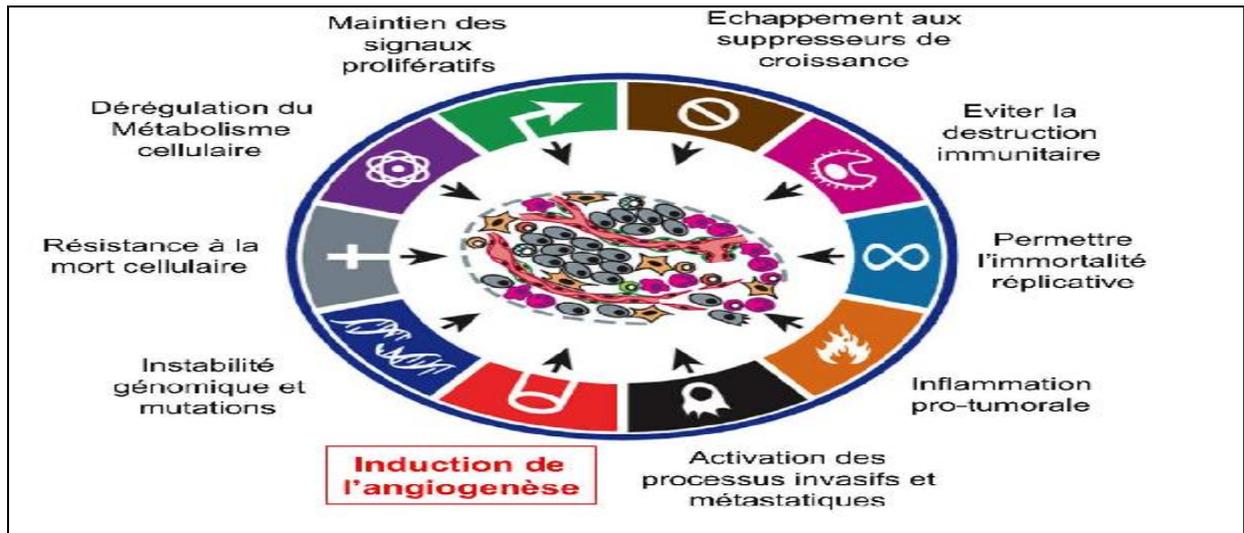


Figure 1 : caractéristiques des cellules cancéreuses (Hanahan et Weinberg, 2011 ; Weinberg, 2014).

### I.3. Les causes

Plusieurs facteurs sont à l'origine des différents cancers ils peuvent être répartis en 3 classes :

- **Les carcinogènes chimiques** : Sont des agents mutagènes ou initiateurs (endommagent l'ADN) et promoteurs tumoraux (stimulent la prolifération cellulaire), comme l'amiante, tabac, aflatoxine (fort cancérigène résultant des différents champignons contaminant les fruits secs et les cacahuètes conservés dans de mauvaises conditions), œstrogènes. [2]
- **Les carcinogènes physiques** : parmi eux les rayons ultraviolet solaires, rayonnement ionisants (Fridman et Sautès-Fridman, 2014).
- **Les carcinogènes biologiques** : Des divers virus provoquent également le cancer chez l'homme, parmi ces virus nous trouvons : le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, le virus du papillome humain. En plus d'autre

causes biologiques comme les Parasites, les champignons, les bactéries (Blackadar, 2016).

Ce tableau contient certaines des causes et les tumeurs apparentées :

**Tableau 1** : les causes de cancers et les cancers apparentée.

Les causes	Cancers associées
<p><b><u>Les risques liés aux comportements</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le tabac</li> <li>-Certaines habitudes alimentaires</li> <li>-La sédentarité, l'absence d'activité physique, le surpoids et l'obésité [3].</li> </ul>	<p>Cancer du poumon, larynx, œsophage, cancers de la vessie, cancer colorectal, cancer de l'estomac, des cancers de la bouche et du pharynx, cancer du foie, cancer de la peau [3].</p>
<p><b><u>Les risques liés à l'environnement :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Des polluants d'origine physique ou chimique :</b> l'ozone atmosphérique, les métaux de transition, l'amiante, les radiations ionisantes, rayons X, UV (Marano, 2019).</li> <li>-<b>Les agents infectieux :</b> les virus de l'hépatite B et C [3].</li> </ul>	<p>Sarcomeosseux, leucémie, mésothelium de la plèvre, péritoine et du péricarde, cancer broncho-pulmonaire primitif, carcinome hépatocellulaire [4].</p>
<p><b><u>Les risques liés à l'individu et son histoire :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>L'âge :</b> la performance du système immunitaire diminue avec l'âge donc l'incidence des cancers augmente avec ce dernier en raison de baisse de la capacité de réparation de l'ADN par exemple. (Morin et al, 2007)</li> <li>-<b>Les hormones :</b> comme les traitements hormonaux substitutifs à la ménopause (THS), l'âge de la puberté et de la ménopause, le nombre de grossesses. (Fondation ARC, 2013)</li> <li>-<b>L'hérédité :</b> 5 à 10% des cancers sont influencés par l'hérédité, Plusieurs cancers peuvent survenir dans une même famille sans que l'hérédité soit directement en cause [5].</li> <li>- <b>les maladies inflammatoires ou auto-immunes :</b> cela pourrait être un début des lymphomes. (Pasquet et al., 2014)</li> </ul>	<p>Le cancer du sein, Le cancer bronchique, Le cancer de la prostate (Morin et al, 2007)</p>

## I.4. La cancérogénèse

Ensemble de phénomènes qui transforme une cellule normale à une cellule cancéreuse, cette formation est provoquée par l'accumulation d'altération des gènes responsable de la prolifération et la mort cellulaire, par mieux :

Les gènes activateurs « proto-oncogènes » stimulent la division cellulaire (**Henry et Pitot, 1993**).

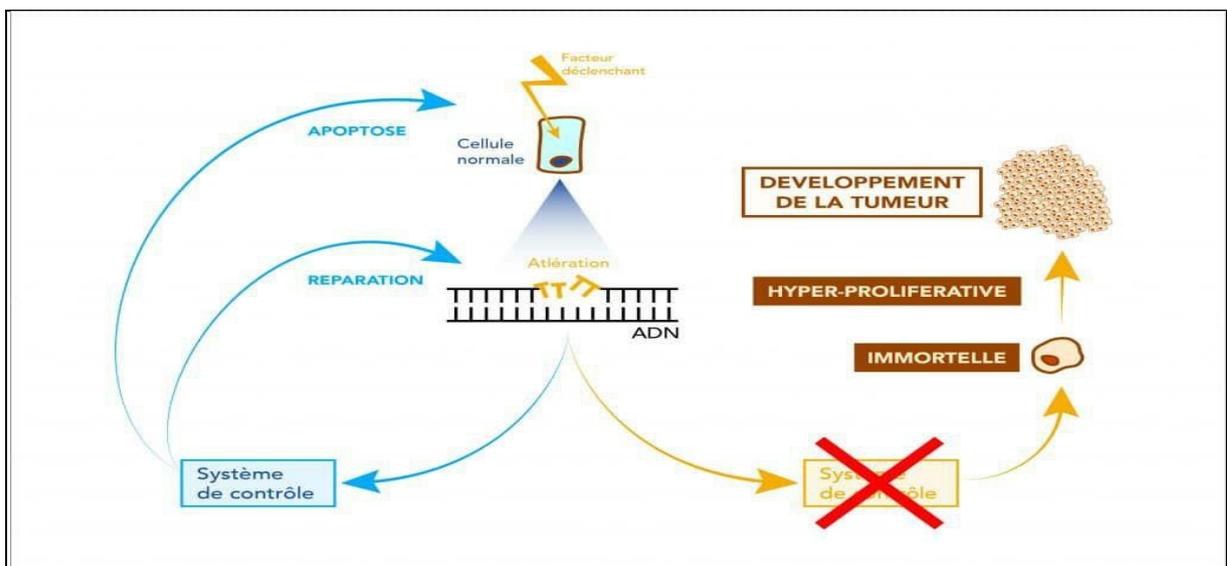
Les gènes suppresseurs « anti-oncogènes » qui freinent la division cellulaire et favorisent l'apoptose (**Lemaine et al., 2020**).

A l'état normal, il existe un équilibre entre les deux, ces gènes peuvent avoir des mutations répétées par des facteurs cancérogènes, dans ce cas :

Les gènes activateurs mutés se transforment en oncogènes qui favorisent une multiplication excessive des cellules de façon non contrôlée.

Les gènes anti oncogènes mutés deviennent inactifs et donc incapable de limiter la prolifération cellulaire (**Henry et Pitot, 1993**).

La balance de ces gènes est déséquilibrée au cours du processus tumorale la cellule cancéreuse est incapable d'équilibrer la division cellulaire par la mort cellulaire don l'apparition de tumeur cancéreuse (**IARC, 2006**).



**Figure 2 :** Processus de la cancérogènes (**Olivier, Sharpen picture**).

Les mécanismes cellulaires et tissulaires aboutissent la formation d'une tumeur.

**I.4.1. L'initiation**

La transformation d'une cellule normale à une cellule cancéreuse commence par une altération du génome (génétoxicité) d'une première cellule par une erreur au cours de la duplication de l'ADN, l'effet des radicaux libres sur l'ADN et l'exposition à des facteurs environnementaux cancérogènes.

Cette cellule présente une mutation somatique d'un proto-oncogène ou anti-oncogène (**Lemaine et al., 2020**) et apparaît une lésion de son ADN et donc elle devient génétiquement modifiée.

Ces modifications irréversibles de l'ADN déterminent le sort de la cellule selon le cycle cellulaire, si la lésion de l'ADN est létale pour la cellule ou réparée par la protéine 53, la cellule est programmée directement à la mort cellulaire (apoptose). Si la lésion n'est pas réparée la cellule va acquérir les propriétés d'une cellule tumorale. (**Balmain et Harris, 2000 ; Henry et Pitote, 1993 ; Heninget al., 1993**).

**I.4.2. La promotion**

C'est une phase longue au cours de laquelle l'action répétitive des divers facteurs endogène (Facteurs de croissances, hormones) et exogène (toxiques, chimiques et facteurs alimentaires) entraînent un dérèglement des mécanismes qui contrôlent la multiplication cellulaire (**Lemaine et al., 2020**).

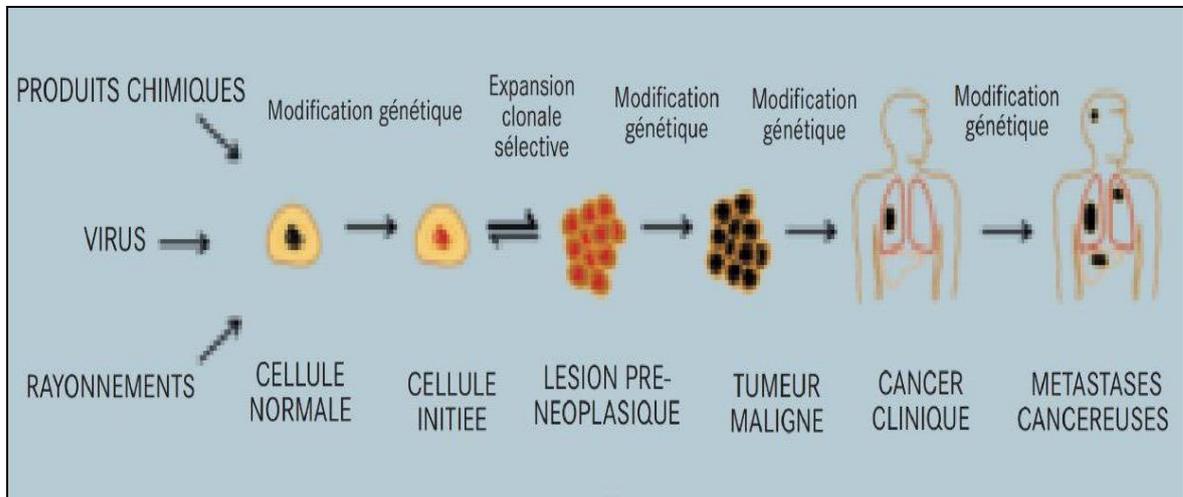
Une prolifération anarchique et rapide des cellules initiées conduit à une hyperplasie de tissu (la croissance du volume du tissu causé par l'augmentation du nombre de cellules cancéreuses) le clone de ces cellules est encore semblable à cellules normales du tissu sur lequel sont formées, donc l'apparition d'une lésion précancéreuse, il s'agit d'une tumeur bénigne.

De nouvelles mutations génétiques entraînent la poursuite de la prolifération cellulaire anarchique, les cellules nouvelles formées présentent un aspect anormal. Il se forme une dysplasie ou anomalie du développement d'un tissu donc c'est le stade de tumeur maligne ou cancer in situ (**Lasfargues, 2018 ; Lemaine et al., 2020**).

**I.4.3. La progression**

La phase complexe du mécanisme de transformation tumorale, démarre par une nouvelle mutation qui déclenche le passage de lésions précancéreuses à des lésions malignes, la cellule tumorale quitte son lieu d'origine en traversant la membrane basale, voyage par la

circulation sanguine où lymphatique et va envahir les tissus voisins, c'est le stade du cancer invasif. Cette cellule va créer une tumeur secondaire (métastase) à force de se proliférer rapidement et anarchiquement puis elle va former des nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) pour continuer à se développer (**Lemaine et al., 2020 ; Henry et Pitote, 1993**).



**Figure 3 :** Les étapes de la cancérogènes (**IARC, 2006**).

## I.5. Gènes impliqués dans la cancérogènes

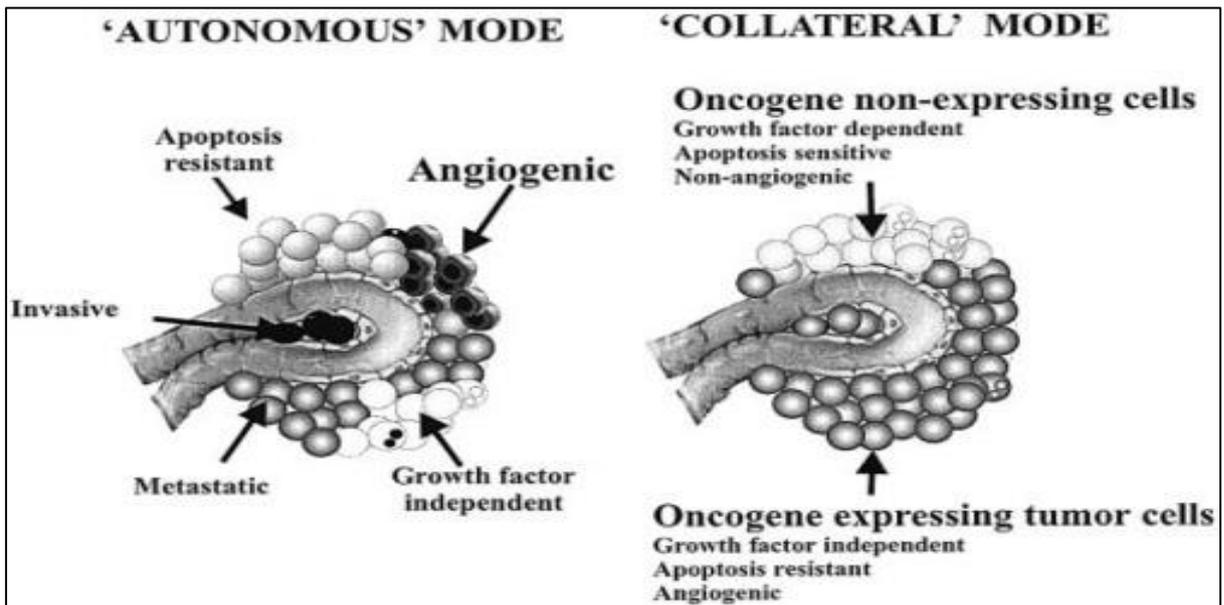
Le développement de tous les cancers subit d’abord des changements au niveau génétique, plus précisément dans deux familles de gènes qui sont celles des oncogènes et les antis oncogènes (les gènes suppresseurs) (**Janin, 1994**).

### I.5.1. Les oncogènes

Sont des gènes qui codent pour une protéine qui contribue au phénotype malin de la cellule, sont issus de gènes normaux exprimés d’une façon anormale et altérée (Weber et McClure, 1987). Les oncogènes codent pour quatre classes des protéines : facteurs de croissance ( par exemple :v-sis) et récepteurs des facteurs de croissance (v-erbB, v-fms, v-kit) transducteurs des réponses des facteurs de croissance (v-src, v-ras, v-raf ) et facteurs de transcription qui interviennent dans l’expression génique induite par le facteur de croissance (v-jun, v-fos) (**Cantley et al.,1991**). Le rôle qu'ils peuvent jouer est le contrôle de l'une quelconque des étapes de la mitose, le développement de cellules et de tissus particuliers, l’implication dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaire, la transgénèse, le développement harmonieux d’un organisme (**Morello et Babinet, 1989**).

Ces gènes sont capables de déréguler l'expression des stimulateurs et des inhibiteurs de l'angiogenèse dans les cellules cancéreuses, lorsqu'il est activé, il y a une expression de propriétés angiogéniques (**Rak et al., 2000**).

L'inhibition pharmacologique des oncogènes dans les cellules tumorales, rend les vaisseaux sanguins fonctionnelles comme avant. Ainsi, cibler les oncogènes pendant le traitement donne de meilleurs résultats que cibler les vaisseaux tumoraux (**Bottos et Bardelli,**



**Figure 4 :** Sélection de phénotype angiogénique dans la population hétérogène de cellule tumorales (**Rak et al., 2000**).

### I.5.2. Les anti-oncogènes (les gènes suppresseurs)

Sont des allèles de type sauvage de gènes qui jouent un rôle régulateur dans la prolifération cellulaire, la différenciation et d'autres processus cellulaires. Lorsqu'il est désactivé ou perdu, il produit une tumeur, les gènes suppresseurs sont impliqués dans la transduction du signal, l'angiogenèse et le développement, aussi dans le contrôle du cycle cellulaire (**Sager, 1989**). Le gène p53 considéré comme un gène suppresseur de réponse au stress, code la protéine p53, il arrête le cycle cellulaire ou l'apoptose en réponse à des dommages d'ADN (**Steele et al., 1998**). p53 est l'exemple le plus important des gènes suppresseurs du cancer puisqu'il est muté dans la moitié des tumeurs humaines (**Harris et Hollstein, 1993**).

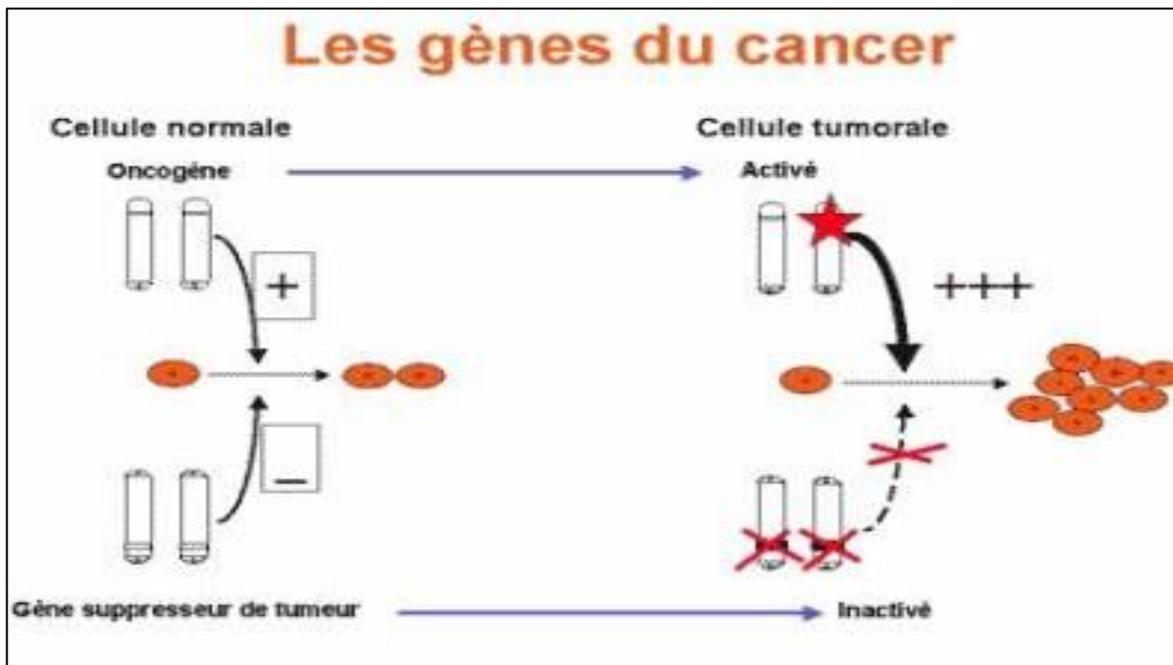


Figure 5 : les gènes du cancer.

## I.6. Traitement du cancer

Plusieurs traitements existent pour guérir le cancer. Sont la chirurgie, La radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie), et la thérapie anti-angiogénique.

### I.6.1. La chirurgie

Le traitement le plus ancien pour soigner le cancer est la chirurgie. Cette dernière consiste en l'exérèse de la tumeur maligne avant que celle-ci ne soit métastasée ; Selon le stade de la maladie, elle peut être associée à d'autres modalités thérapeutiques comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, il s'agit de la méthode la plus efficace pour éliminer la plupart des types de cancer (**Robert, 2020**).

### I.6.2. Radiothérapie

La radiothérapie est la plus modalité commune pour le traitement des cancers humains quatre –vingt pour cent des patients atteints de cancer ont besoin de radiothérapie à un moment ou un autre , la radiothérapie est l'utilisation des rayons X dirigés ou de particules subatomique principalement pour la gestion du cancer dans des contextes curatifs et palliatifs(**Maani, 2021**).

### **I.6.3. Chimiothérapie.**

La chimiothérapie est l'un des traitements anticancéreux les plus fréquemment utilisés de nos jours, il s'agit d'un traitement à base de médicaments cytotoxiques ou cytostatiques qui combattent les cellules malignes ou les empêchent de proliférer (**Rojere et al., 2006**).

La chimiothérapie est actuellement utilisée dans trois contextes cliniques principaux :

- **Chimiothérapie néo adjuvante** : comme premier traitement avant une chirurgie ou radiothérapie.
- **Chimiothérapie adjuvante** : après une opération chirurgicale.
- **Chimiothérapie palliative** : traite des métastases c'est-à-dire des cellules cancéreuses qui se sont propagées dans l'organisme.

### **I.6.4. Hormonothérapie**

L'hormonothérapie est un traitement qui ajoute, bloque ou enlève des hormones afin de ralentir ou de faire cesser la croissance de cellules cancéreuses hormono-dépendantes .

L'hormonothérapie consiste à enlever la glande sécrétrice d'hormones, à l'irradier ou encore à administrer des hormones ou autres médicaments agissant sur l'activité ,cette opération fait partie des stratégies permettant de traiter les cancers tout en réduisant les risques de récurrences ( **Clere et al., 2018**) Elle permet ainsi d'empêcher le développement des tumeurs.

### **I.6.5. Immunothérapie**

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui consiste à modifier le système immunitaire de l'hôte et/ou l'utilisation de composants du système immunitaire comme traitement du cancer (**Dillman, 2011**), donc cette opération est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

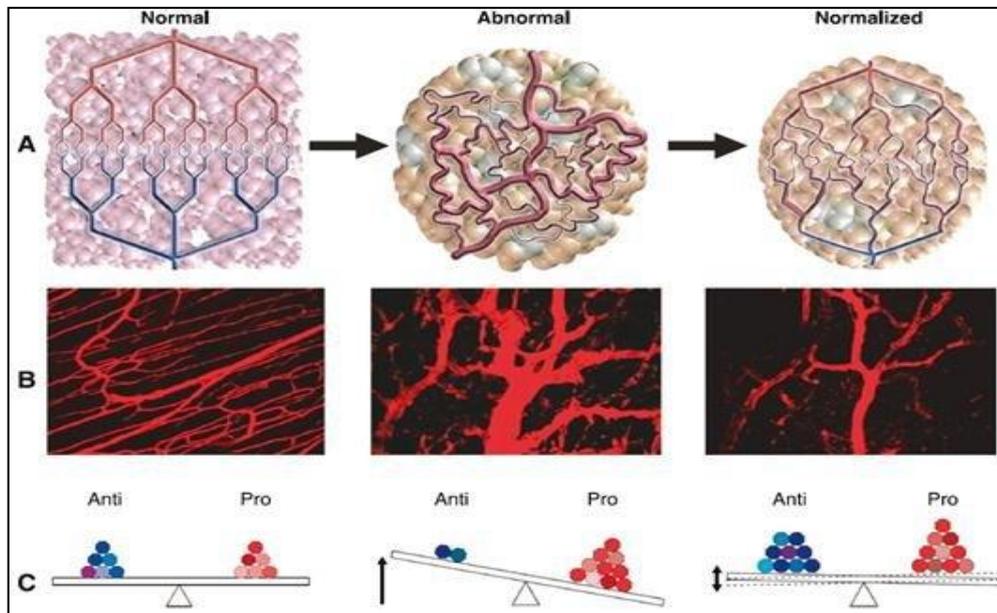
Il existe deux approches de base :

- **Immunothérapie active** : l'utilisation de vaccins ou de produits bactériens.
- **Immunothérapie passive** : l'administration d'anticorps ou de cellules lymphoréticulaires.

### **I.6.6. Thérapie antiangiogénique**

La thérapie anti-angiogénique est une méthode de lutte contre le cancer qui vise à supprimer l'apport de nutriments et d'oxygène aux cellules tumorales en diminuant le réseau

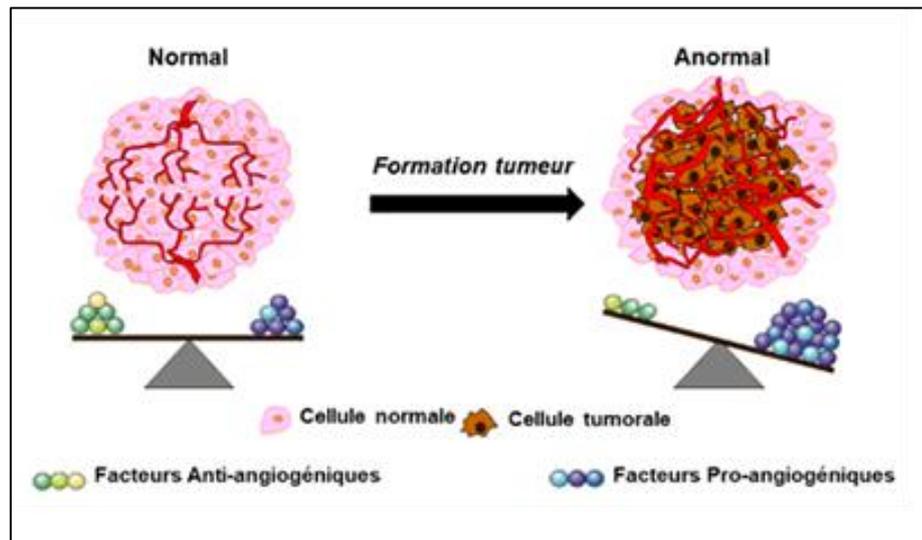
vasculaire et en évitant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (**Lopes et al., 2021**), les agents anti-angiogéniques peuvent provoquer régression des lésions métastatiques et empêchent également leur dissémination (**Rojer et al., 2006**).



**Figure 6** : le rôle de la thérapie –antiangiogénique

La plupart des agents anti-angiogéniques approuvés pour le traitement du cancer reposent sur le ciblage des actions du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), car la signalisation du VEGF est considérée comme le principal promoteur de l'angiogenèse. En plus du contrôle de l'angiogenèse, ces médicaments peuvent potentialiser l'immunothérapie car le VEGF présente également des fonctions immunosuppressives (**Lopes et al., 2021**). Les traitements anti-angiogéniques sont maintenant devenus une réalité dans la prise en charge des patients atteints de glioblastomes. Le glioblastome, une tumeur fortement angiogénique, garde un pronostic sombre malgré l'utilisation combinée de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Les stratégies anti-angiogéniques, qui sont arrivées récemment en clinique, sont les plus prometteuses pour ces redoutables tumeurs. Le médicament anti-angiogénique le plus avancé dans son évaluation pour le traitement des patients souffrant d'un glioblastome est le bevacicumab (**Guillamo, 2011**).

Certains tumeurs tels que le carcinome à cellules rénales, les cancers de l’ovaire et du col de l’utérus et les tumeurs neuroendocrines pancréatiques soient sensibles à ces médicaments, d’autres tels que le cancer de la prostate, l’adénocarcinome pancréatique et le mélanome sont résistantes. Même lorsque les médicaments ont donné des résultats significatifs, les améliorations de la survie sans progression et, dans certains cas, de la survie globale, sont modestes (Jayson et al., 2016).



**Figure 7 :** la résistance aux traitements anti-angiogéniques.

# *Chapitre II : Angiogenèse*

## II. La genèse vasculaire : vasculogenèse, Angiogenèse et lymphangiogenèse

### II.1. Vasculogenèse

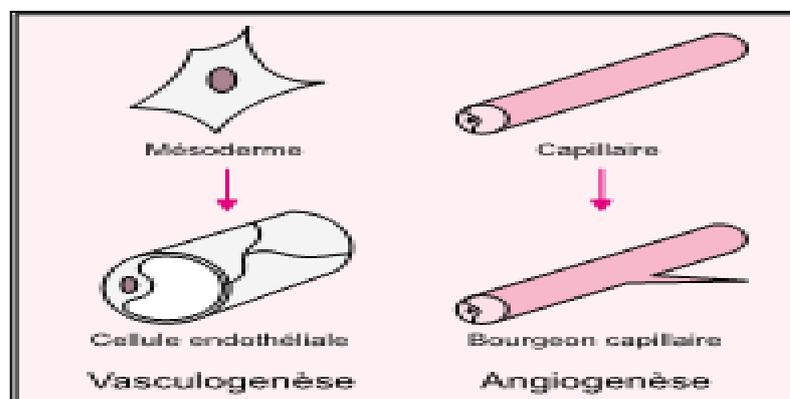
La vasculogenèse intervient principalement au début de la vie, lors des premières étapes du développement embryonnaire.

Au tout début de la vie, en l'absence de réseaux vasculaires, les nutriments et l'oxygène indispensables à la croissance cellulaire parviennent aux tissus par Diffusion simple.

Puis, très rapidement, un réseau de vaisseaux sanguins se met en place à travers Deux processus : la vasculogenèse et l'angiogenèse (**Couffinhal et al., 2001**).

La formation du système cardiovasculaire débute par la vasculogenèse, processus qui donne naissance à un réseau primitif de structures vasculaire par différenciation de cellules endothéliales in situ à partir de précurseurs mésenchymateux, les angioblaste (**risau et flamme,1995**) eux-mêmes dérivés de cellules souches plus primitives,les hémanogioblaste .

La vascularisation de certains organes (parexemple, les poumons) est également effectuée par vasculogenèse, tandis que d'autres (parexemple, le système nerveux central) sont vascularisé par un processus d'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux à partir de cellules endothéliales préexistantes (**risau, 1997**).



**Figure 8 :** vasculogenèse et Angiogenèse.

### II.2. Angiogenèse

La germination de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants (**Pandya et al., 2006**).

L'angiogenèse est un processus essentiel lors de tout événement de réparation ou de prolifération tissulaire, normale ou tumorale. Elle requiert la migration, la multiplication et la différenciation de cellules endothéliales issues des vaisseaux préexistants (Tobelem, 1990).

## II.2.1. Les étapes de l'angiogenèse physiologique

### II.2.1.1. La sélection

La première étape de l'angiogenèse, correspond à l'activation et à la sélection de cellules endothéliales (Treps et Gavard, 2015).

Les cellules de pointe sont sélectionnées par l'expression Delta-Like Ligand (Dll4) et la signalisation Notch entre les cellules endothéliales adjacentes au front angiogénique. Initialement, on pense que la signalisation Dll4 et Notch est équilibrée dans les cellules endothéliales jusqu'à ce que les cellules de pointe présumées augmentent finalement l'expression de Dll4 en réponse à la signalisation VEGF par conséquent, Notch est régulé dans les cellules voisines, ce qui inhibe l'expression des récepteurs VEGF (Eilken et Adam, 2010).

Une cellule endothéliale du front (tip cell) est sélectionnée pour guider la formation du nouveau vaisseau (Azzi et Gavard, 2014), et des cellules de soutien (stalkcells) qui prolifèrent en arrière.

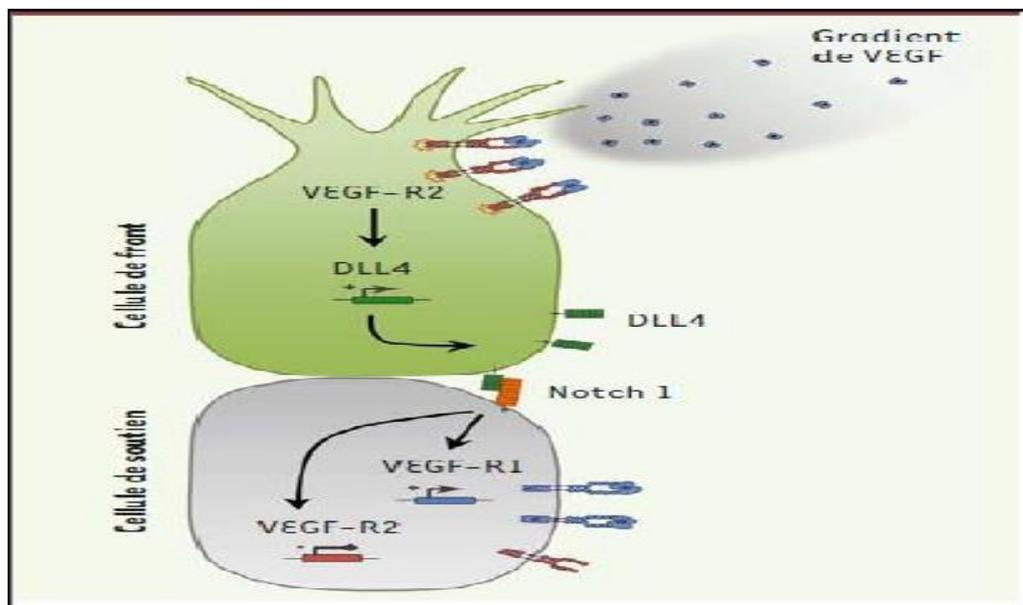


Figure 9 : Mécanisme moléculaire de sélection de la cellule de front (Treps et Gavard, 2015).

**II.2.1.2. La migration**

Une cellule de pointe ne prolifère pas, mais migre vers l'avant, navigue avec ses filopodes. Les cellules voisines deviennent des cellules de soutien qui prolifèrent et migrent, contribuant ainsi à l'allongement de la germination.

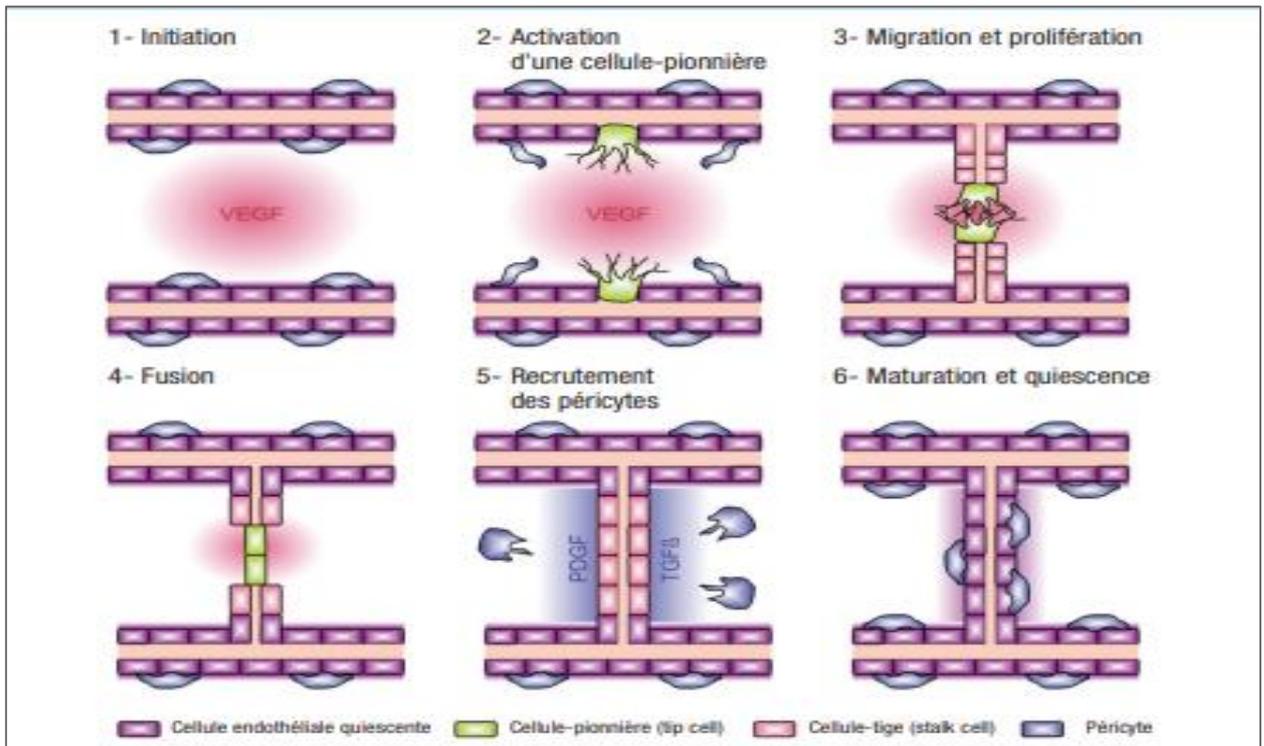
A partir des échanges dynamiques entre les cellules de pointe et les cellules de soutien, Les cellules endothéliales (CE) migrent et permettent au pédoncule de se multiplier et d'allonger le germe (**Heck et al., 2015**).

**II.2.1.3. La fusion et la formation de la lumière**

Propulsés par la prolifération des cellules de soutien, les nouveaux vaisseaux sanguins s'allongent sous la conduite par la cellule de front. Le processus est basé sur l'établissement d'un gradient de VEGF-C qui est sécrété par les macrophages présents au site de bourgeonnement, lorsque deux cellules de front entrent en contact par leurs filopodes, les deux bourgeons vasculaires après un fusionnement par anastomose forment un vaisseau connecté, cette interaction mène à la formation de la lumière du vaisseau (**Treps et Gavard, 2015**)

**II.2.1.4. La maturation et le flux sanguin**

Le but de cette étape est la production d'une membrane basale autour des nouveaux capillaires, et assurer une couverture péricytaire qui à son tour garantie la vie pour les cellules endothéliales en cas de quiescence en absence de VEGF. Les médiateurs majeurs de cette phase sont PDGF, TGF $\beta$ , angiopoïétine1, BMP9 (bone morphogenetic protein 9) (**Feige, 2010**)



**Figure 10 :** les principales étapes de l'angiogenèse (Feige, 2010).

### II.3. Lymphogénèse

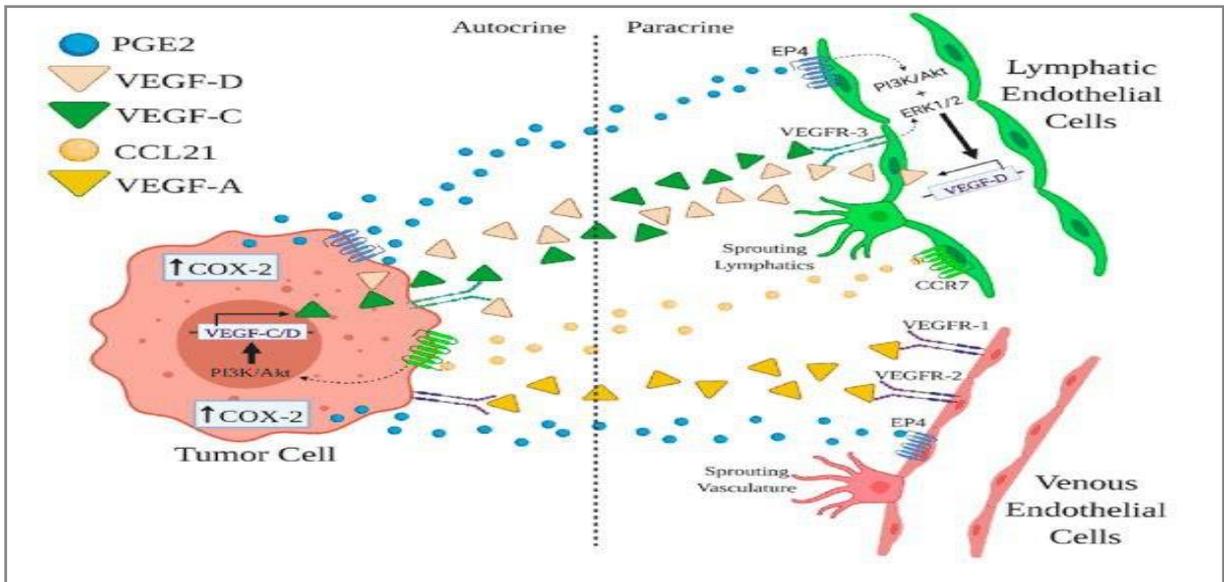
La formation du système lymphatique s'effectue au cours de l'embryogenèse, après la formation du système cardio-vasculaire. Il se constitue en parties, d'abord par la différenciation de cellules lymphoblastiques du mésenchyme primaire puis par bourgeonnement à partir de la vascularisation initiale qui permet la formation de six sacs lymphatiques. Ces derniers font apparaître par bourgeonnement les premiers vaisseaux lymphatiques dans lesquels circule la lymphe (Wilting et al., 1999).

En conditions pathologiques, on peut observer une formation de lymphoœdème causée d'un défaut du drainage lymphatique ou un excès de lymphangiogenèse au cours de maladies inflammatoires chroniques et de la dissémination métastatique (Garmy-Susini et al., 2017).

Le sang et la lymphe assurent les échanges biologiques, nutritionnels et respiratoires pour la survie et le développement des tumeurs grâce à une vascularisation en croissance à proximité de la tumeur ou en intra-tumorale (Leclercq et al., 2005).

La néoformation des vaisseaux lymphatiques due à l'activité stimulante des facteurs de croissance qui ont été produits et sécrétés par les cellules tumorales comme le VEGF-C et VEGF-D qui se lient au récepteur VEGF-R3 exprimé à la surface des cellules endothéliales lymphatiques (CEL). Le VEGF-C se lie également au récepteur VEGF-R2, il est indispensable

au développement embryonnaire des vaisseaux lymphatiques, généralement il est synthétisé par les macrophages et les cellules tumorales et stimule la prolifération et la différenciation de CEL. Au contraire du VEGF-D, qui a un rôle au contrôle de la vasodilatation des vaisseaux lymphatiques au cours des pathologies inflammatoires. (Garmy-Susini et al., 2017).



**Figure 11** : lymphangiogénèse et angiogénèse associées à la tumeur (TAA) et (TLA)  
(Tutunea-Fatane et al., 2015).

## II.4. Les médiateurs de l'angiogénèse

L'angiogénèse est contrôlée par des facteurs activateurs et des facteurs inhibiteurs (Lejmi, 2005).

### II.4.1. Les activateurs de l'angiogénèse

- **FGFs (fibroblaste growth factor)**

Facteur angiogénique, Il y a une relation entre les FGFs et le développement vasculaire dans les tissus normaux et pathologiques. Les membres de cette famille jouent un rôle dans l'assemblage et la germination des vaisseaux, induisent la lymphangiogénèse, et favorisent les ramifications des vaisseaux, ces médiateurs sont les plus importants candidats pour le développement de nouvelles thérapies (Javerzat et al., 2002).

- **VEGF (Vascular endothelial growth factor)**

C'est une glycoprotéine homodimérique, médiateur de l'angiogénèse qui favorise l'angiogénèse dans le développement embryonnaire.

Un nouveau système vasculaire se forme dans et autour de la tumeur grâce à la production de VEGF et d'autres facteurs de croissance par la tumeur (**Carmeliet, 2005**).

- **Les angiopoïétines**

ANG-1 et ANG-2 sont des agonistes de récepteur TIE-2 qui activent son autophosphorylation et la phosphorylation de protéine kinase AKT, cette activation favorise la quiescence et la survie des cellules endothéliales (**Jacques, 2009**).

- **PDGF**

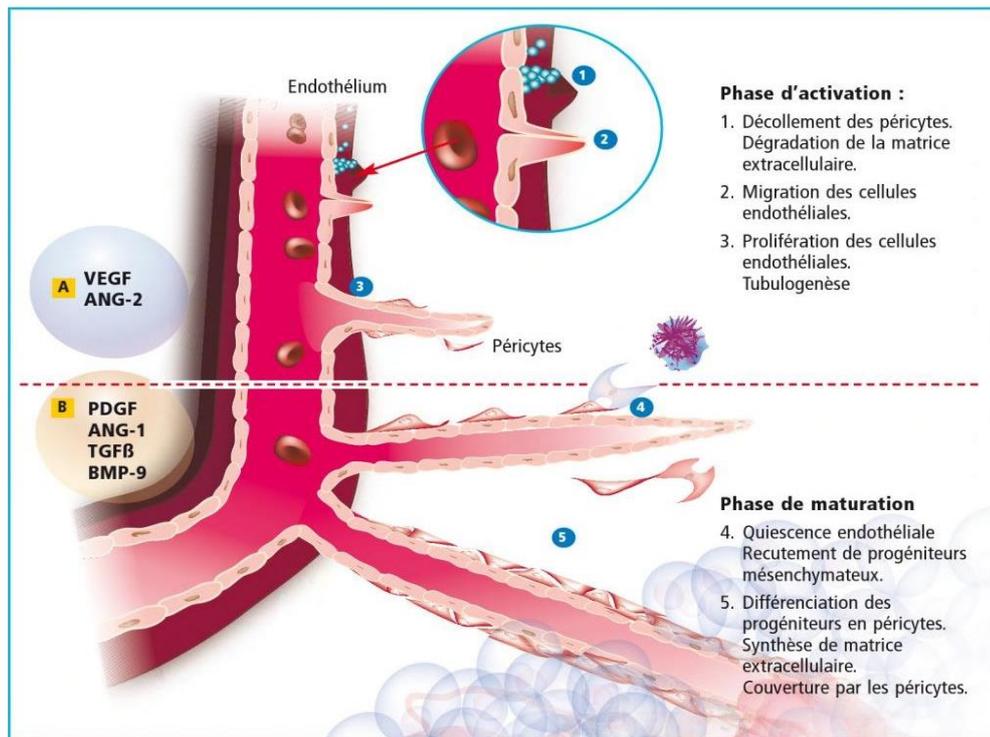
Est un facteur dimérique produit par certains types cellulaires purifiés des plaquettes sanguines, ces facteurs jouent un rôle important dans la phase de maturation de l'angiogenèse en favorisant le recrutement de cellules progénitrices mésenchymateuses, leur stabilisation en absence de VEGF, nécessitent leur différenciation en péricytes et leur accolement sur les néo vaisseaux (**Jacques, 2009**).

- **IGF et cytokines**

Des facteurs de croissance et des cytokines comme IGF-1 et IL-6 ont été impliqués dans la régulation de VEGF pour les cancers gastro-intestinaux contribuant ainsi à l'angiogenèse et donc la croissance tumorale (**Lang et al., 2007**).

- **TGF- $\beta$ 1**

C'est une cytokine pléiotropique, possède des propriétés pro angiogéniques augmentant la viabilité et la migration des ECFC (les *endothelial colony forming cells*) ainsi que le recrutement et l'expansion de PEC pour le remodelage vasculaire des pathologies fibrogéniques, parce que la plupart des maladies fibrogéniques sont associées à un remodelage vasculaire (**Evrard et al., 2015**).



**Figure 12 :** événements cellulaires majeurs et acteurs moléculaires des deux phases de l'angiogenèse.

#### II.4.2. Les inhibiteurs de l'angiogenèse

Très nombreux facteurs négatifs ne permettent l'expression des facteurs angiogéniques dans les conditions physiologiques normales que dans des situations particulières comme la cicatrisation, embryogenèse (Lejmi, 2005).

- **Angiostatine**

Un fragment protéolytique du plasminogène, possède les mêmes propriétés que ce dernier, ce fragment se lie à l'actine de façon dépendante du temps, de concentration et des kringles, il se lie aux cellules endothéliales par ces kringles sur des sites communs que le plasminogène dans l'actine présente sur ces cellules. Conséquemment l'angiostatine inhibe des processus dépendant de la plasmine comme le mouvement et la migration cellulaire (Dudani et al., 2005).

- **Endostatine**

Elle est issue d'une coupure d'un type de collagène de type XVII en C-terminal, l'endostatine capable d'inhiber chez l'animal toute une série de tumeurs greffées, sans acquisition de résistance au traitement et sans effet toxique (L'Allemain, 2001).

#### **II.4.3. Les autres facteurs anti-angiogéniques naturels**

L'angiogenèse est inhibée par les inhibiteurs des métalloprotéines matricielles qui jouent un rôle important dans la progression tumorale, aussi les interférons peuvent inhiber la migration des cellules endothéliales capillaires. Lathrombospondine est un inhibiteur de la prolifération cellulaire endothéliale (Lejmi, 2005).

#### **II.5. L'angiogenèse pathologique**

L'angiogenèse est contrôlée par différents activateurs et inhibiteurs qui sont produits par les cellules saines et cellules tumorales.

Elle est essentielle pour de nombreux processus physiologiques, on l'a retrouvée au niveau de :

- L'embryogenèse : développement des organes.
- La construction musculaire lors de l'entraînement à une activité sportive.
- La formation du placenta.
- Au cours du cycle menstruel (angiogenèse endométriale) (« ADN génomique – Endomètre », clinisciences).

On la retrouve également dans des conditions pathologiques telles que :

- La cicatrisation et la réparation des tissus.
- Les affections ophtalmiques : la rétinopathie chez les diabétiques.
- Les affections dermatologiques : le psoriasis.
- Maladies immunitaires ou inflammatoires : la polyarthrite rhumatoïde.
- Pathologies dégénératives : l'athérosclérose.
- Le Cancer, où on retrouve une angiogenèse importante comme c'est un tissu en expansion (Pelletier, 2009/2010).

### **II.5.1. L'angiogenèse tumoral**

A la suite des travaux de Folkman en 1971, il est établi que les vaisseaux se développant au sein d'une tumeur étaient indispensables à l'expansion de cette même tumeur (**Folkman et al., 1971**).

Au sein d'un tissu, une tumeur ne peut dépasser 1 à 2 mm de diamètre si elle ne peut pas produire une néo vascularisation. Les vaisseaux sanguins lui sont indispensables car ils vont assurer un apport d'oxygène, de nutriments favorables à sa croissance, ainsi que l'élimination des déchets cellulaires (**Folkman et al., 1995**).

Des expériences de transplantations tumorales dans la chambre antérieure de l'œil de lapin ou dans le vitré – organe avasculaire – ont montré l'importance de l'angiogenèse. En effet, à cet endroit, la tumeur est en phase dormante, mais si elle est déplacée au niveau de l'iris – zone très vascularisée – elle induit une néo-vascularisation et prolifère rapidement (**Gimbrone MA et al., 1974**).

### **II.5.2. Les étapes de l'angiogenèse tumorale**

Au début de la prolifération tumorale, la tumeur d'une taille ne dépasse pas 1 à 2 mm de diamètre, elle va s'approvisionner grâce au réseau vasculaire normal situé dans le tissu où elle se développe. Elle puise donc son oxygène et ses nutriments par simple diffusion passive (**Folkman et al., 1990**).

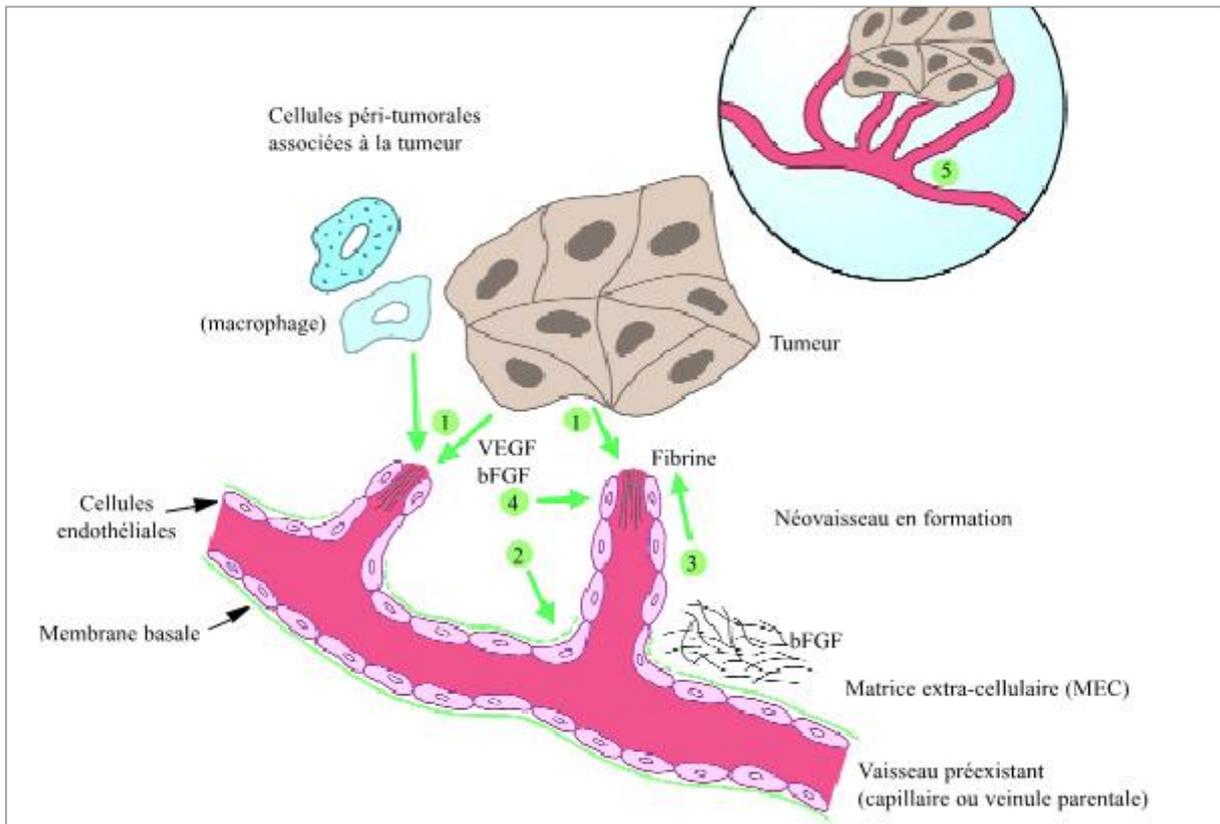
La capacité d'échange liée à la diffusion est limitée et peut seulement assurer les besoins nutritifs d'une tumeur de petite taille. La durée de cette phase pré-vasculaire est variable. Dès l'acquisition du phénotype angiogénique.

A partir d'une taille critique de 3 mm de diamètre, la tumeur a besoin de quelques vaisseaux sanguins pour assurer son approvisionnement en oxygène et en nutriments, l'évacuation des déchets du métabolisme et l'apport de facteurs de croissance (**Huynh, 2006**).

La néovascularisation va favoriser la croissance tumorale à la fois par un effet de perfusion et par un effet de régulation paracrine lié à la production de facteurs de croissance par les cellules stromales et/ou les cellules endothéliales des capillaires néoformés (**Folkman, 1995**).

Les principaux facteurs de croissance intervenant au cours de cette étape de l'angiogenèse sont le FGF, libéré par la dégradation de la matrice extra cellulaire, et le VEGF.

Arrivées à proximité du stimulus, les cellules endothéliales se réorganisent et forment de nouveaux vaisseaux immatures mais fonctionnels.



**Figure 13 :** Représentation schématique des principales étapes de l'angiogenèse (exemple de l'angiogenèse tumorale) (Folkman, 1995).

(1) Synthèse de facteurs angiogéniques (bFGF, VEGF, ...) par les cellules tumorales et péri tumorales associées à la tumeur. Ces facteurs stimulent la migration et la prolifération des cellules endothéliales.

(2) Dégradation de la membrane basale par des enzymes spécifiques (métallo protéases matricielles (M.M.), activateurs du plas - minogène) sécrétées par les cellules tumorales et endothéliales. Mobilisation et activation du bFGF stocké dans la MEC.

(3) Augmentation de la perméabilité vasculaire sous l'action du VEGF (formation d'un gel de fibrine), migration et prolifération des cellules endothéliales amorçant le bourgeonnement du vaisseau parental. La progression de ces cellules s'accompagne d'une dégradation de la MEC sous l'action des M.M.

(4) Remodelage du réseau capillaire grâce à la synthèse des composants de la MEC par les cellules endothéliales (formation de tubules).

(5) Fusion des tubules, maturation et stabilisation des néo vaisseaux (Eric et al.,2001).

### **II.5.3. Le switchangiogénique**

On appelle les tumeurs dans la phase prévasculaire « tumeurs dormantes » (Folkman et Hanahan, 1991) d'un volume stable de 2-3mm (InfoCancer, 2020). La dormance tumorale peut durer des mois et des années. [6]

La croissance de toutes les tumeurs se fait par le même rythme, mais il y en a qui reste microscopique car le rythme de la division cellulaire et l'apoptose est similaires. [6]

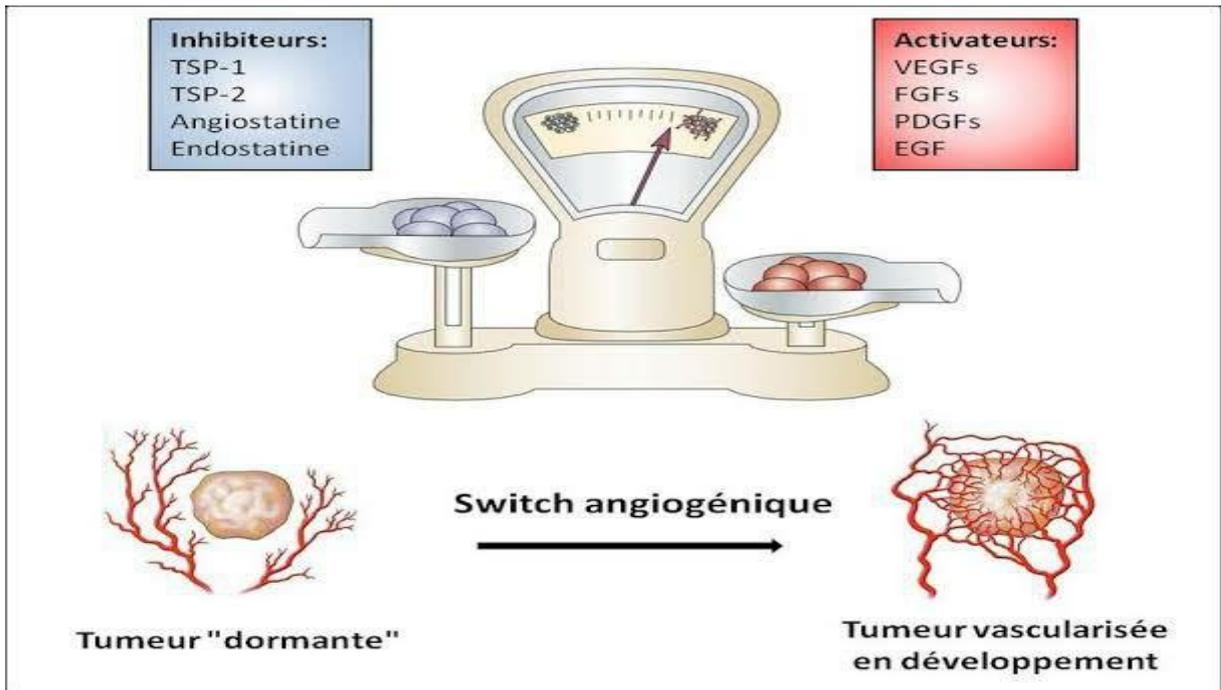
Par contre les tumeurs qui se développent mieux sont celles qui contrôlent une angiogénèse, c'est la sortie de dormance (**Baeriswyle et Christophorie, 2009 ; Folkman et Kalluri, 2004**).

Cette dernière se fait par deux processus : l'échappement du contrôle immunitaire quand l'immunité adaptative est altérée et le Switch Angiogénique (**Folkman et Hanahan, 1991**).

Le Switch Angiogénique est le passage de la cellule tumorale au phénotype angiogénique, ce mécanisme c'est la cause d'un déséquilibre entre les activateurs et les inhibiteurs sécrétés par la cellule tumorale. L'augmentation des pro-angiogéniques ou/et la diminution des anti-angiogéniques causent la prolifération, la migration et regroupement des cellules vasculaires en vaisseaux tumoraux, ce qui va induire la formation d'un réseau vasculaire connecté avec son environnement et donc la tumeur aura la capacité de contrôler l'angiogénèse, ce qui permet d'améliorer les conditions pour la survie et le développement de la tumeur (**Hunyh, 2006**).

« La où on détecte la tumeur elle est déjà vascularisée » (**Folkman et Hanahan, 1991**).

Lorsqu'un nombre suffisant de cellules tumorales devient angiogéniques la tumeur devient agressive puis libère des cellules métastatiques (**Folkman et Hanahan, 1991**).



**Figure 14 :** Interactions entre les activateurs et les inhibiteurs du switchangiogénique (Poupard, 2015).

## II.6. Le rôle d'hypoxie dans l'angiogenèse

L'hypoxie est un manque d'apport d'oxygène dans les tissus de l'organisme. Les maladies respiratoires chroniques, insuffisances cardiaque, anémie sévère, hémorragie, un séjour en altitude et même un cas de choc peut être une cause de l'hypoxie (Nicard, 2017).

Généralement les tumeurs solides caractérisent par une hypoxie intra tumorale (Simon, 2007) et (Hasmim et al., 2014).

Les cellules tumorales ont des besoins accrus en oxygène, et l' $O_2$  ne peut diffuser qu'environ 150 micro mètre des capillaires ce qui n'est pas suffisant dans ce cas. Pour survivre dans des conditions pareilles, les cellules cancéreuses développent des mécanismes adaptatifs en induit une angiogénèse tumorale comme réponse physiologique à ces besoins en assurant l'augmentation du débit sanguin vers la tumeur (Pelletier, 2009) (Cordis, « l'hypoxie comme traitement anti cancer »).

« La présence de région hypoxique dans la tumeur est associé à un phénotype tumorale » (Simon, 2007).

L'hypoxie cellulaire déclenche l'activation de voies moléculaire complexe par une série de réponse biologique en présence de protéines HIF – régulateur centrale de l'hypoxie-qui

stimule l'expression des gènes ciblés responsable de la synthèse des facteurs de croissance VEGF activateur de processus de l'angiogénèse (Simon, 2007 ).

HIF1 est composé de deux protéines : HIF1a et HIF1b, dont la quantité de HIF1a est réglée par la quantité d'oxygène.

Dans les conditions physiologique « normoxi » :

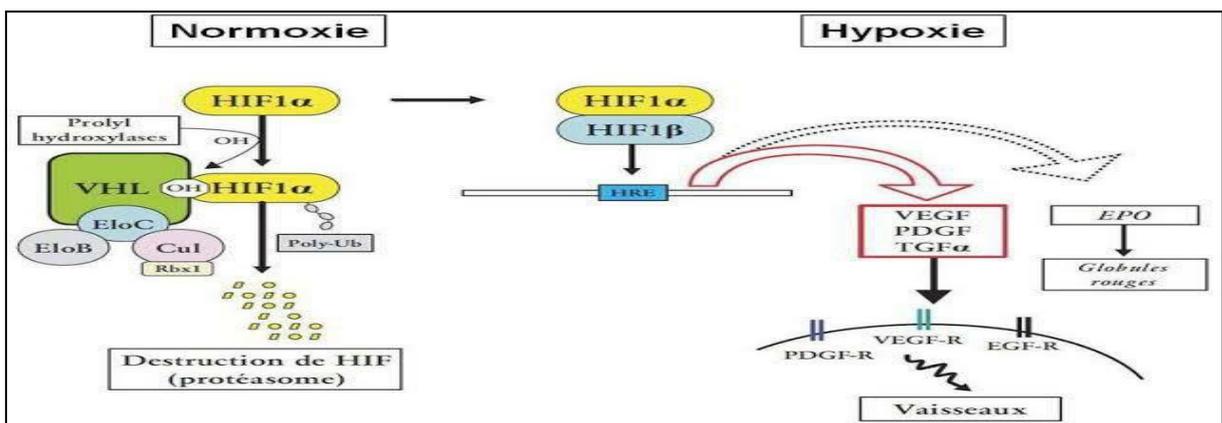
Tant que le taux d'oxygène est normal la prolyl hydroxylase– l'enzyme qui hydrolyse le HIF1a – est active, ensuite l'ubiquitine ligase oriente le HIF1a hydrolysé vers le protéasome où il va être dégradé.

Par contre dans les conditions physiopathologiques, cas d'hypoxie, la polys hydroxylase est inactivé, le HIF1a n'est plus dégradé ce qui fait donc sonaccumulation, ensuite ce dernier joue son rôle de ciblé environ 40 gènes parmi eux « VEGF» et « L'érythropoïétine » qui sont les régulateurs majeurs de l'angiogenèse.

L'augmentation des VEGF provoquent l'angiogenèse et la vasculogénèse également, qui conduits la multiplication du nombre des vaisseaux sanguins.

A l'autre côté il y aura une augmentation équivalente des érythropoïétines et donc automatiquement une production très importante de GR.

Pour atteindre a la fin de cette série de paramètres biologiques,l'amélioration de la capacité du sang a transporté l'oxygène au tissu hypoxique (Pelletier, 2009).



**Figure 15** : fonctionnement de la protéine HIF en condition de normoxi et d'hypoxie (Richard et al., 2007).

## **II.7. Rôle de l'angiogenèse dans la progression tumoral et la métastase**

L'angiogenèse est une étape essentielle de la croissance tumorale et métastases, qui se manifeste à travers les étapes suivantes :

- **Angiogenèse**

Les néo vaisseaux immatures hautement perméable fournissent aux cellules tumorales l'oxygène, les nutriments et une voie d'évacuation permettant aux cellules tumorales, après la perte d'adhésion cellulaire d'avoir la capacité de s'échapper.

« Plus la tumeur est grosse, plus la densité vasculaire à l'intérieur de la tumeur est grande, plus il y a de chances qu'une cellule tumorale s'échappe. »(Bielenberg et Zetter, 2015).

- **Intervasion**

Après leur détachement des cellules tumorales non métastatiques et de la matrice voisines, les cellules tumorales métastatiques envahissent la membrane basale capillaire et migrent à travers la barrière endothéliales afin de pénétrer dans la circulation sanguine.

- **Survie**

Les 0.01 % des cellules cancéreuses qui circulent et qui se sont échappées de l'immuno-surveillance se fixent aux cellules endothéliales dans les vaisseaux des organes aval.

- **Extravasation**

Selon des recherches récentes les cellules cancéreuses s'extravasent dans des organes distants soit à travers les jonctions inter-endothéliales, soit, par des voies trans-cellulaires dans les vaisseaux puis migrent vers les artérioles où l'oxygénation est plus élevée ce qui permet l'amélioration de leur croissance et forme une micro-métastase.

- **Formation de tumeur secondaire**

L'angiogenèse permet la prolifération des micro-métastases en tumeurs métastatiques qui peuvent re-métastaser vers d'autres organes.

Avant l'initiation de l'angiogenèse au niveau des micro métastases ces derniers restent en dormance. (Bielenberg et Zetter, 2015 ; Zetter, 1998 ; Bruce et Zetter, 1998)

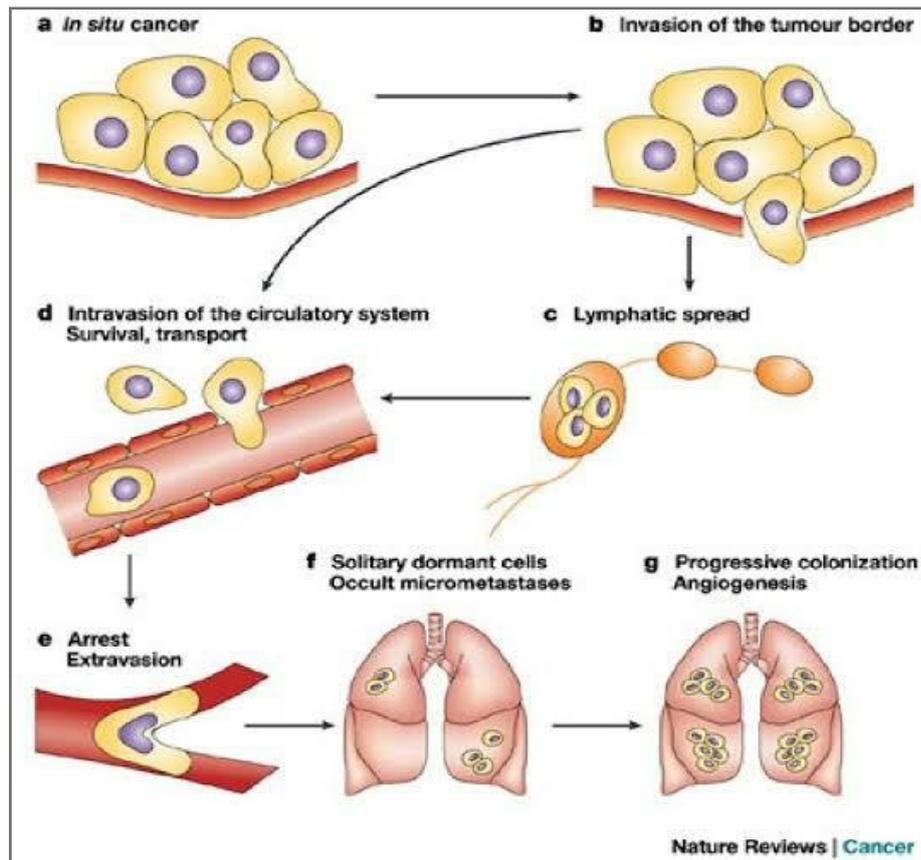
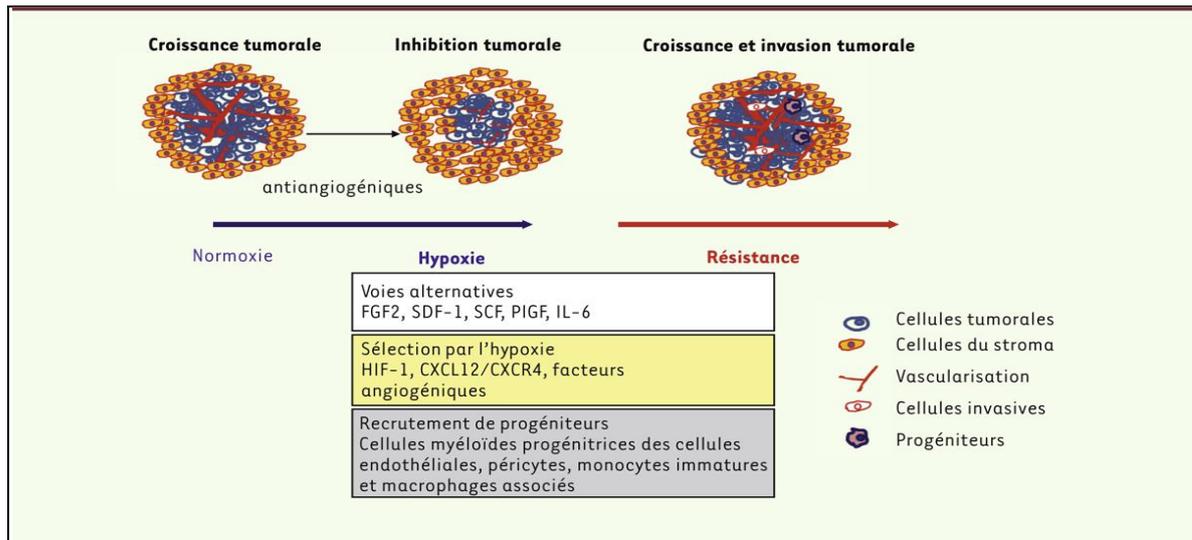


Figure 16 : La cascade métastatique.

## II.8. La résistance aux traitements anti-angiogéniques

L'utilisation des agents anti-angiogéniques est une stratégie qui permet de bloquer la croissance tumorale, mais l'utilisation de ces agents en clinique est limitée, puisqu'il y a eu développement de résistance à certains anti-angiogéniques et de leurs importantes toxicités.

Cette stratégie reste toutefois valable, puisqu'elle permet l'allongement de la survie des patients atteints par les cancers coliques, mammaires, hépatique.... (Gu et al., 2016).



**Figure 17 :** les mécanismes de résistance de la cellule endothéliale aux agents anti-angiogénique (**Giuliano et pagès, 2013**).

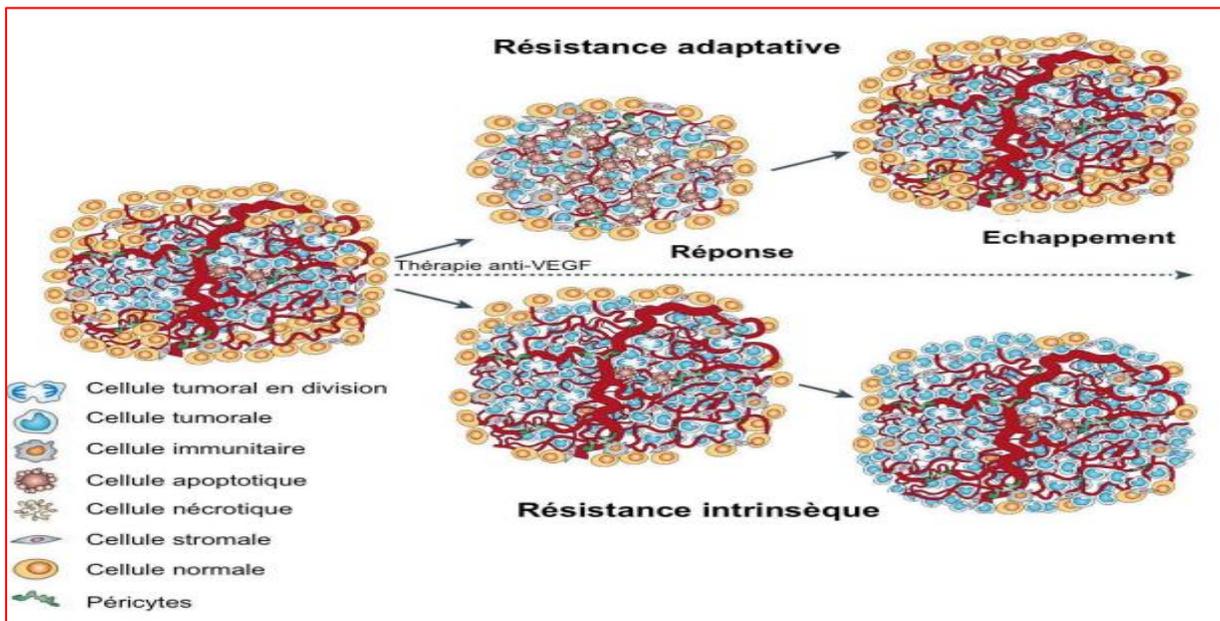
Les cellules endothéliales présentes au sein de la tumeur et soumises aux traitements anti-angiogéniques (Anti VEGF) ou inhibiteurs de tyrosine en association à une chimiothérapie peuvent, après une première réponse, développer une résistance aux agents anti-angiogéniques par le biais de l'hypoxie, des voies alternatives de néoangiogenèse, en stimulant des facteurs angiogéniques autres que le VEGF (le fibroblaste growth factor-(FGF2), le stromal derived factor-1 (SDF-1), le placenta growth factor (PIGF), l'interleukine-6 (IL-6), ou via le facteur hypoxique inducible factor (HIF-1) qui les stimule. D'autres voies, indépendantes de la néoangiogenèse, peuvent également prendre le relais par le recrutement de précurseurs endothéliaux ou par la stimulation de certaines voies de signalisation, en général impliquées dans l'invasion tumorale. CXCL12/CXCR4 : chemokine (C-X-C motif) ligand 12 / C-X-C chemokine receptor type 4.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse ciblant les voies de signalisation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) offrent une efficacité thérapeutique démontrable dans des modèles murins de cancer et dans un nombre croissant de cancers humains (**Bergers et Hanahan, 2008**).

Cependant, dans les contextes précliniques et cliniques, les avantages au mieux transitoires et sont suivis d'une restauration de la croissance et de la progression tumorales (**Bergers et Hanahan, 2008**).

Les données émergentes soutiennent une proposition selon laquelle deux modes de résistance non conventionnelle sous-tendent ces résultats :

La résistance évasive, une adaptation pour contourner le blocage angiogénique spécifique ; et insensibilité intrinsèque ou préexistante. De multiples mécanismes peuvent être invoqués dans différents contextes tumoraux pour manifester une résistance à la fois évasive et intrinsèque, motivant l'évaluation de leur prévalence et de leur importance et, à leur tour, la conception de stratégies pharmacologiques qui confèrent des thérapies anti-angiogéniques durables (**Bergers et Hanahan, 2008**).



**Figure 18 :** Les deux modes de résistances aux traitements anti-angiogéniques (**Bergers et Hanahan,2008**).

Deux modes de résistance en réponse à la thérapie anti-angiogénique impliquent l'évasion adaptative et la non-réactivité intrinsèque des tumeurs la résistance adaptative ou évasive fait référence à la capacité d'une tumeur après une phase de réponse initiale à s'adapter pour échapper au blocage thérapeutique en induisant ou accentuant les mécanismes qui permettent la néovascularisation malgré le blocage thérapeutique ,ou réduisent la dépendance vis-à-vis d'une telle croissance de nouveaux vaisseaux sanguins par d'autres moyens conduisant à une croissance et une progression tumorales renouvelées. En revanche la non-réactivité intrinsèque est une condition préexistante définie par l'absence de tout effet bénéfique (même transitoire), allant de l'incapacité à réduire ou à stabiliser les tumeurs à l'absence d'amélioration de la qualité de vie. Par conséquent, les tumeurs se développent et progressent sans relâche au cours de la thérapie anti-angiogénique (**Bergers et Hanahan, 2008**).

## II.9. Thérapie anti-angiogénique

Un grand nombre de thérapies anti-angiogéniques ont vu le jour, Depuis la découverte de l'angiogenèse et de son rôle crucial dans le développement tumoral, ces stratégies ont Pour but de diminuer ou d'inhiberUne ou plusieurs étapes essentielles de l'angiogenèse (**Boüardet Guillamo, 2005**).

Les traitements anti-angiogénique inhibent l'extension vasculaire tumorale et aussi les signaux de survie adressés aux cellules endothéliales. Donc ces dernières deviennent plus Sensibles à la chimiothérapie et la Radiothérapie. . Sous traitement, les vaisseaux deviennent matures et fonctionnels (**Guyot, 2013**).

### II.9.1. Le concept des –INIB et des –UMAB

Sont des grands inhibiteurs, INIB (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase) sont des petits inhibiteurs pharmacologiques peut traverser facilement la membrane plasmique, UMAB (Human monoclonal antibodies) Sont des anticorps monoclonaux, humanisés, qui ciblent le développement tumoral. Ces inhibiteurs sont de deux types ; soit des récepteurs à Activité kinase soit des kinases intracellulaire (**Aggoun, 2014**).

### II.9.2. La stratégie anti – VEGF

Il y a une relation entre l'expression du VEGF et la densité des micros vaisseaux dans plusieurs nombres de tumeurs malignes solides comme le Cancer de sein (**Pinedo etSlamon, 2000**).

Les antigéniques et en particulier les anti- VEGF est utilisé pour améliorer le pronostic et la survie des malades de cancer (**Clou et Luque, 2022**).

#### II.9.2.1. Le bévacicumab(anticorps monoclonal)

C'est un Exemple de ces molécules, son Rôle est l'inhibition de la voie de signalisation du vascular endothelial growth factor, ces traitement peuventêtreassociées une chimiothérapie (**Clou et Luque ,2022**), car ils s'utilisent comme monothérapieSemblent moins efficaces pour faire régresser les vaisseaux matures du fait que ces vaisseaux dépendent moins des Facteurs de croissance angiogéniques (**Le, et al., 2020**).

### **II.9.3. La stratégie anti-récepteur du VEGF**

C'est un moyen de blocage de l'angiogenèse, qui utilise des inhibiteurs mimétiques de l'ATP, entrent en compétition avec elle pour la fixation sur les domaines intracellulaire des Récepteurs.

En raison de cette compétition, il y a inhibition de l'activation des voies de signalisation en aval des récepteurs cibles. En clinique, il y a plusieurs anti-angiogéniques de ce type Utilisés, qui diffèrent par leurs Caractéristiques pharmacocinétiques et ses effets secondaires, **le sunitinib et le sorafenib** c'est un exemple de ces inhibiteurs (**Guyot, 2013**).

#### **II.9.3.1. Le sunitinib (SutentR)**

C'est un inhibiteur de certains récepteurs tyrosine kinase. Ceux-ci comprennent les récepteurs de VEGF et les récepteurs du facteur de PDGF (dérivés des Plaquettes), ....

L'utilisation de sunitinib comme traitement de première ligne a amélioré la survie globale de patient atteint le carcinome à cellules rénales (RCC) par rapport à celle observée après Un traitement par cytokines. Dans des études de phase II, chez des patients atteints de certains affections malignes, il y a une activité anti tumorale intéressante telles que le cancer Du poumon, cancer hépatocellulaire et des tumeurs Neuroendocrines, le sunitinib a beaucoup d'effets secondaires parmi eux, la fatigue est l'un des effets les plus courants et Aussi la diarrhée, les modifications dela bouche, il peut exercer une hypertension par Voie directe sur le système vasculaire (**Papaetis et Syrigos, 2009**).

#### **II.9.3.2. Le sorafenib**

C'est un inhibiteur multikinase, il représente une avancée importante dans le traitement du cancer de foie (**Kaiting et Santoro, 2009**), aussi pour les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (DTC) et carcinome à cellules rénales (RCC) (**Escudier et al., 2018**).

Le sorafenib exerce son activité anti-tumorale en ciblant partiellement les Raf-1 et B-Raf (sont des protéines de la famille des kinases jouant un rôle dans les processus cellulaires, la différenciation, prolifération et la survie, il y a des nouvelles approches thérapeutiques fait par la régulation de l'apoptose par les kinases Raf en oncologie (**Galmiche et Ezzoukhry,2010**) inhibant ainsi les voies de signalisation RAF/MEK/ERK (**Zhai et Sun,2013**).

#### II.9.4. Stratégie anti- signalisation

La voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) est une voie de signalisation majeure dans la croissance et la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la synthèse des protéines (Ravaud et al.,2010), L'activité clinique anti-tumorale des inhibiteurs de mTOR est donc expliquée par une inhibition de l'angiogenèse (Aggoun,2014).

#### II.10. Les avantages de la thérapie antiangiogénique

Du fait de la forte dépendance de la tumeur vis à vis de l'angiogenèse (plus particulièrement le rôle clé du VEGF), cette dernière est une méthode ancienne de lutte contre le cancer qui vise à supprimer l'apport de nutriments et d'oxygène aux cellules tumorales en diminuant le réseau vasculaire et en évitant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (Lopes et al., 2021).

Les traitements anti-angiogéniques permettraient de combattre la croissance tumorale en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie normalisant les vaisseaux sanguins déjà existants dans la tumeur (Bennis et al., 2010).

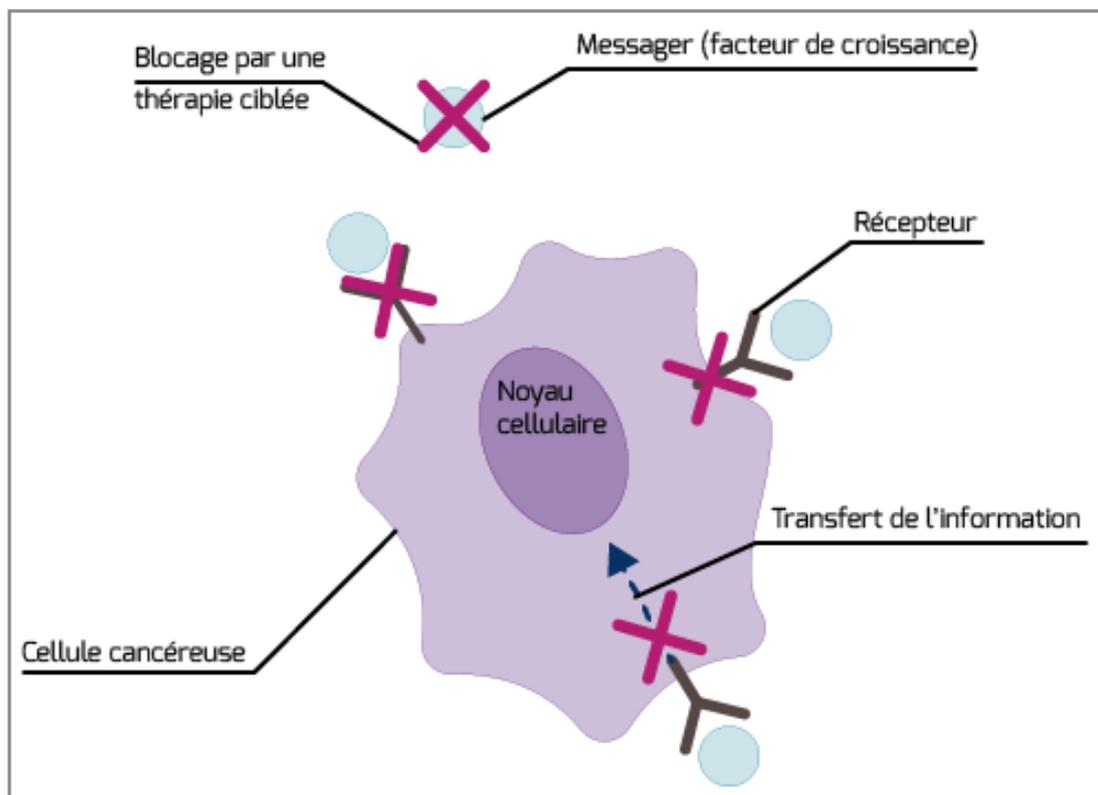


Figure 19 : comment agissent la thérapie anti angiogénique.

La thérapie anti-angiogénique présente plusieurs avantages dans le traitement des cancers (su et al., 2021) ; le bévacizumab premier médicament anti-angiogénique au monde dans le traitement du cancer plusieurs cliniques ont confirmé l'efficacité de bévacizumab dans d'autres tumeurs malignes, c'est –à-dire le cancer du sein, le cancer du pancréas ; le cancer de la prostate ; le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome rénal métastatique et les tumeurs ovariennes.

Une thérapie ciblée avec divers agents anti-angiogéniques, dont le sunitinib , le sorafenib , le temsirolimus , l'évérolimus et le bévacizumab , a été utilisée comme traitement systémique de première ligne avec un succès impressionnant chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique .(Abdel et wood, 2009)

## **II.11. Les inconvénients de la thérapie anti-angiogénique**

### **II.11.1. Toxicités cardio-vasculaires**

#### **II.11.1.1. HTA**

L'hypertension artérielle (HTA) a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par antiangiogénique, les anti – vascular endothelial growth factor (VEGF) et les inhibiteurs de tyrosine kinase sont les deux principales classes thérapeutiques pouvant entraîner ou déstabiliser une hypertension artérielle (brosseau et al., 2015).

#### **II.11.1.2. Thromboses**

Le risque thrombotique a été associée aux traitements anti-angiogéniques quelle que soit leur classe (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase du VEGFR, sunitinib et sorafenib). Les données actuelles montrent qu'il n'existe pas de majoration du risque de thromboses veineuse sous traitement anti-angiogénique (Ravoire et Barlési, 2010).

### **II.11.2. Toxicités rénales**

La protéinurie est la toxicité rénale la plus fréquente chez les patients recevant un anti – angiogénique (Bennis et guillet, 2010). La protéinurie peut apparaître avec un délai variable après la mise sous traitement anti-angiogénique (Halimi et al., 2008). Elle est presque constamment associée à l'HTA.

Chez les patients (0 à 3 %) recevant le bevacizumab observent Une protéinurie de grade 3-5. Mais, une protéinurie non sévère est présente chez jusqu'à 60 % des malades sous bevacizumab (Brosseau et al., 2015).

**II.11.3. Toxicité cutanée**

Une toxicité cutanée de grade 3-5 est notée chez 2,3 et 9 % des patients recevant le bevacizumab mais surtout les EGFR-TKI. Néanmoins, une toxicité cutanée non sévère est présente chez 70 % des malades sous EGFR-TKI. Cette toxicité spécifique des EGFR-TKI (mais aussi des anticorps monoclonaux anti-EGFR) serait liée à la présence de récepteurs à l'EGF sur les kératinocytes, les glandes sudoripares eccrines et sébacées (Ravoire et **Barlési**, 2010)

***Chapitre III :***  
***Petites molécules d'origine***  
***microbienne aux propriétés***  
***anti-angiogéniques***

### **III. métabolites primaires microbiens :**

#### **III.1. Définition des métabolites primaires**

Les métabolites primaires sont des produits microbiens fabriqués pendant la phase exponentielle de croissance dont la synthèse fait partie intégrante du processus de croissance normal. Ils comprennent des intermédiaires et des produits finaux du métabolisme anabolique, qui sont utilisés par la cellule comme blocs de construction pour les macromolécules essentielles (par exemple, les acides aminés, les nucléotides) ou sont convertis en coenzymes (par exemple, les vitamines). D'autres métabolites primaires (par exemple, l'acide citrique, l'acide acétique et l'éthanol) résultent du métabolisme catabolique ; ils ne sont pas utilisés pour la construction de constituants cellulaires mais leur production, qui est liée à la production d'énergie et à l'utilisation du substrat, est essentielle à la croissance (**Sanchez et Demain, 2008**).

#### **III.2. Définition des métabolites secondaires**

Les métabolites secondaires sont, cependant, des composés de faible poids moléculaire ( $PM < 3000$ ), chimiquement et taxonomiquement extrêmement divers avec une fonction obscure, caractéristiques principalement de certains types d'organismes spécifiques et distincts. Le groupe des petits métabolites secondaires moléculaires des micro-organismes, présente généralement certains types d'activités biologiques.

La définition exacte, la position et la fonction réelles des métabolites secondaires étaient, pendant longtemps, le domaine le plus contesté et le plus obscur dans toute la microbiologie. Ils (petites molécules secondaires) semblent être absolument inutiles pour les producteurs (microorganisme), n'ayant aucune fonction apparente dans leur cycle de vie. Les caractéristiques les plus inédites sont leur incroyable gamme de structures chimiques uniques et leur existence très fréquente et leurs bioactivités polyvalentes (**Berdy, 2005**).

##### **III.2.1. Grandes familles chimiques des métabolites secondaires :**

Dans le domaine des produits naturels, il n'existe aucun autre groupe avec une telle diversité de produits chimiques spécifiques et d'une telle complexité de structures, avec un éventail fascinant de structures diverses et uniques, que dans le groupe des antibiotiques et d'autres métabolites secondaires microbiens bioactifs (**Berdy, 2005**). Ces derniers peuvent être répartis sur différentes familles chimiques comprenant, notamment les terpénoïdes, les

alcaloïdes, les phénylpropanoïdes, les composés aliphatiques, les polycétides et les peptides (Mousa et Raizada, 2013).

### **III.2.1.1. Composés terpénoïdes**

Les sesquiterpènes, les diterpénoïdes et les triterpénoïdes sont les principaux terpénoïdes qui ont été isolés des endophytes (Mousa et Raizada, 2013).

- **Les sesquiterpènes**

C'est un sous-groupe des terpenoïdes très diversifié. Entre autres on cite les exemples suivants (Abraham, 2001) :

- ✓ Trichodermin.
- ✓ Phénone.
- ✓ 8 –Acétoxyphomadecaline.
- ✓ phomadecaline E.
- ✓ 3,12-Dihydroxycadalène.
- ✓ Cycloépoxy lactone.
- ✓ cycloepoxytrirole B.
- ✓ 1 -10 -Epoxy-7 –hydroxyérémophile.
- ✓ 11-en-12, 8- -olide.
- ✓ AcideHeptélidique.
- ✓ Hydroheptelidique.
- ✓ acid\_ENREF\_285-Hydroxy-2- (1-oxo-5-methyl-4-hexenyl) benzofurane.
- ✓ 5-hydroxy-2-(1-hydroxy-5-methyl-4-hexenyl) benzofurane.
- ✓ Chokols.
- ✓ Paclitaxel.

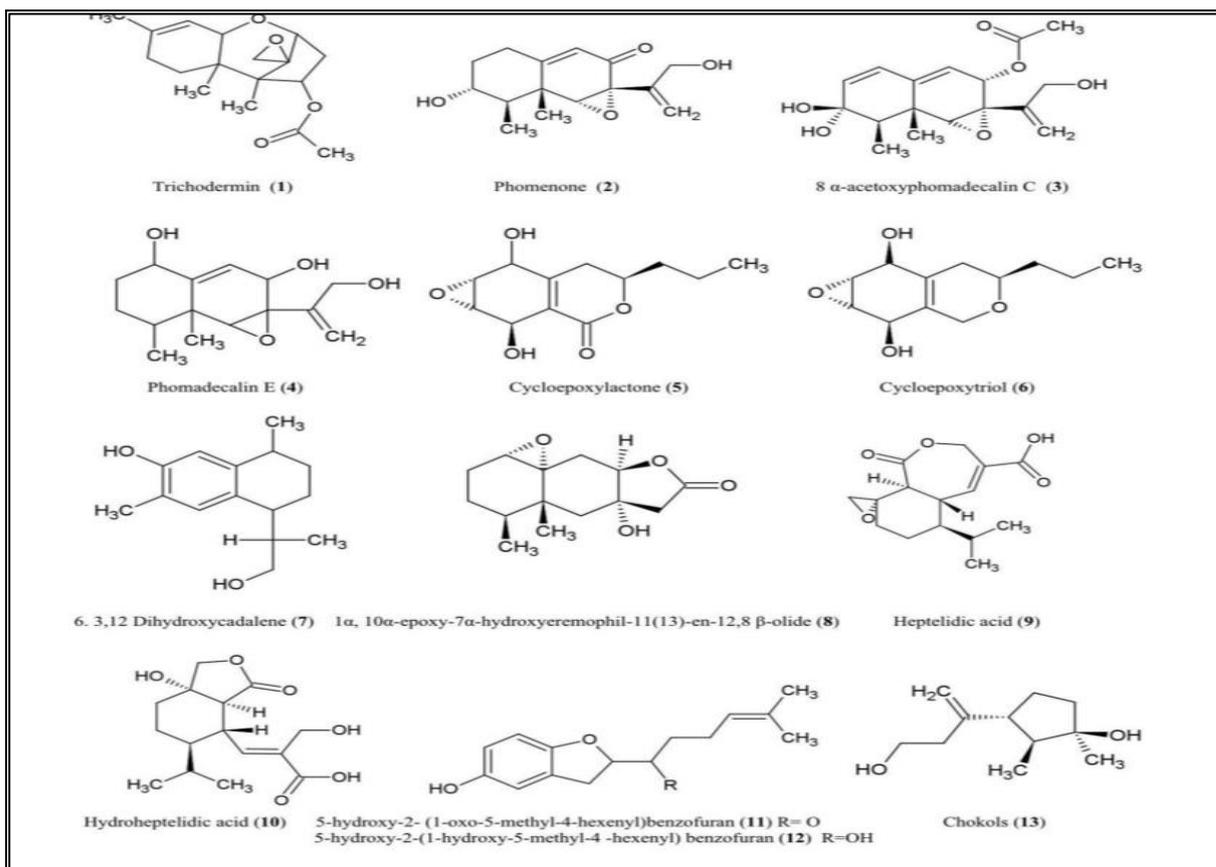


Figure 20 : structures des dérivés sesquiterpénique d'origine endophyte fongique (Abraham, 2001).

- Les diterpénoïdes

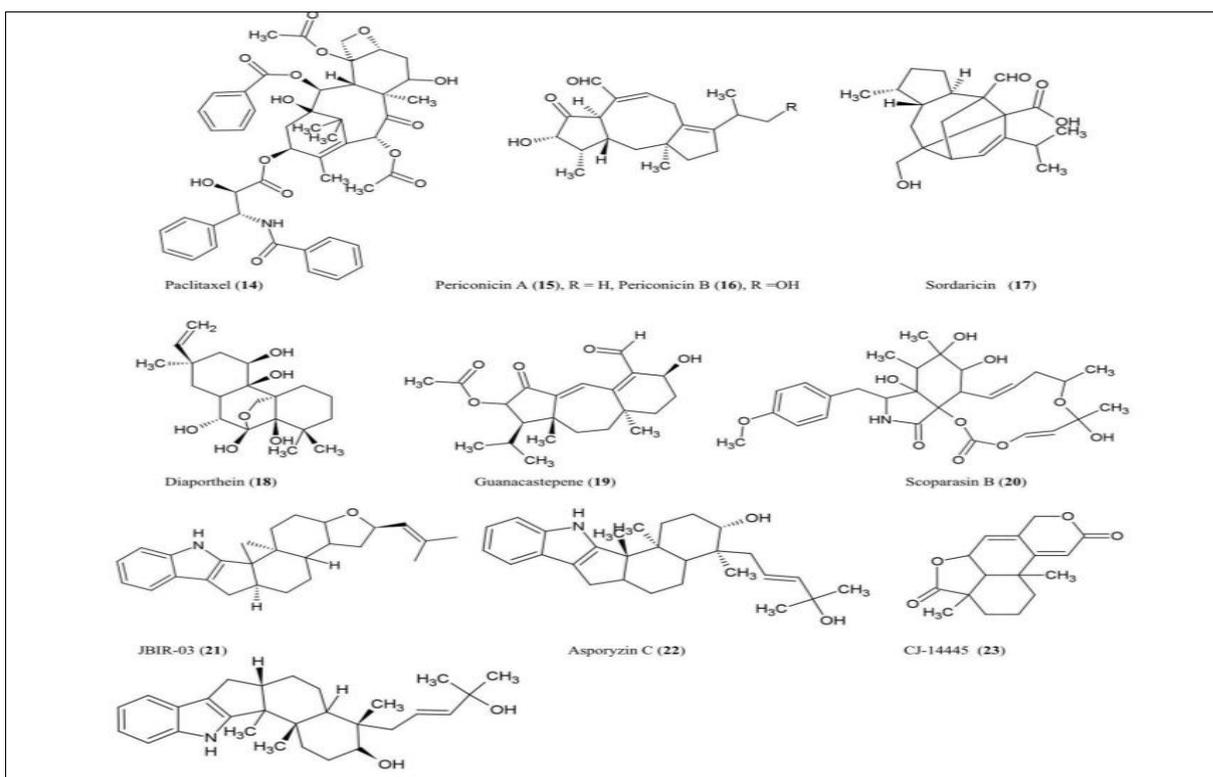
C'est un sous-groupe des terpénoïdes très diversifié. Entre autres on cite les exemples suivants (Quan et al., 2021) :

- ✓ Paclitaxel
- ✓ Scoparasin B
- ✓ Diterpene CJ-14445.
- ✓ Diapothein B
- ✓ Sordaricin
- ✓ Periconicins A et B
- ✓ Asporyzin C
- ✓ Composé JRIB-03.
- ✓ Guanacastepzene.

• **Les triterpénoïdes**

C'est un sous-groupe des terpénoïdes très diversifié. Entre autres on cite les exemples suivants (De Souza et al., 2011) :

- ✓ Acide helvétique.
- ✓ Stéroïdes.
- ✓ Pénicistéroïd.
- ✓ Steroids 3,5 -dihydroxy-6 -acetoxy-ergosta-7,22-diene.
- ✓ 3,5 -dihydroxy-6 -phenylacetyloxy-ergosta-7,22-diene.
- ✓ 3 -hydroxy-ergosta-5-ene.
- ✓ 3-oxo-ergosta-4, 6, 8.
- ✓ 22-tetraene-3 -hydroxy-5, 8 epidioxy-ergosta-6, 22-diene.



**Figure 21** : structures des dérivés diterpènes et triterpènes d'origine endophyte fongique (Quan et al., 2021).

**III.2.1.2. Polycétides**

Les structures des dérivés de polykétide sont indiquées ci-dessous :

- ✓ O-methylalaternin.
- ✓ Altersolanol a.
- ✓ Palmarumycin cp17 et cp18.
- ✓ Rugulosin.
- ✓ Nodulisporins.
- ✓ Pyrrocidines a et b.
- ✓ Isofusidienol a–d.
- ✓ Chaetoglobosins a et c.
- ✓ Chaetomugilin A et D.
- ✓ Pestalothol c.
- ✓ Cr377.
- ✓ Acidesxanalteric I et II.
- ✓ Pestalachloride b.

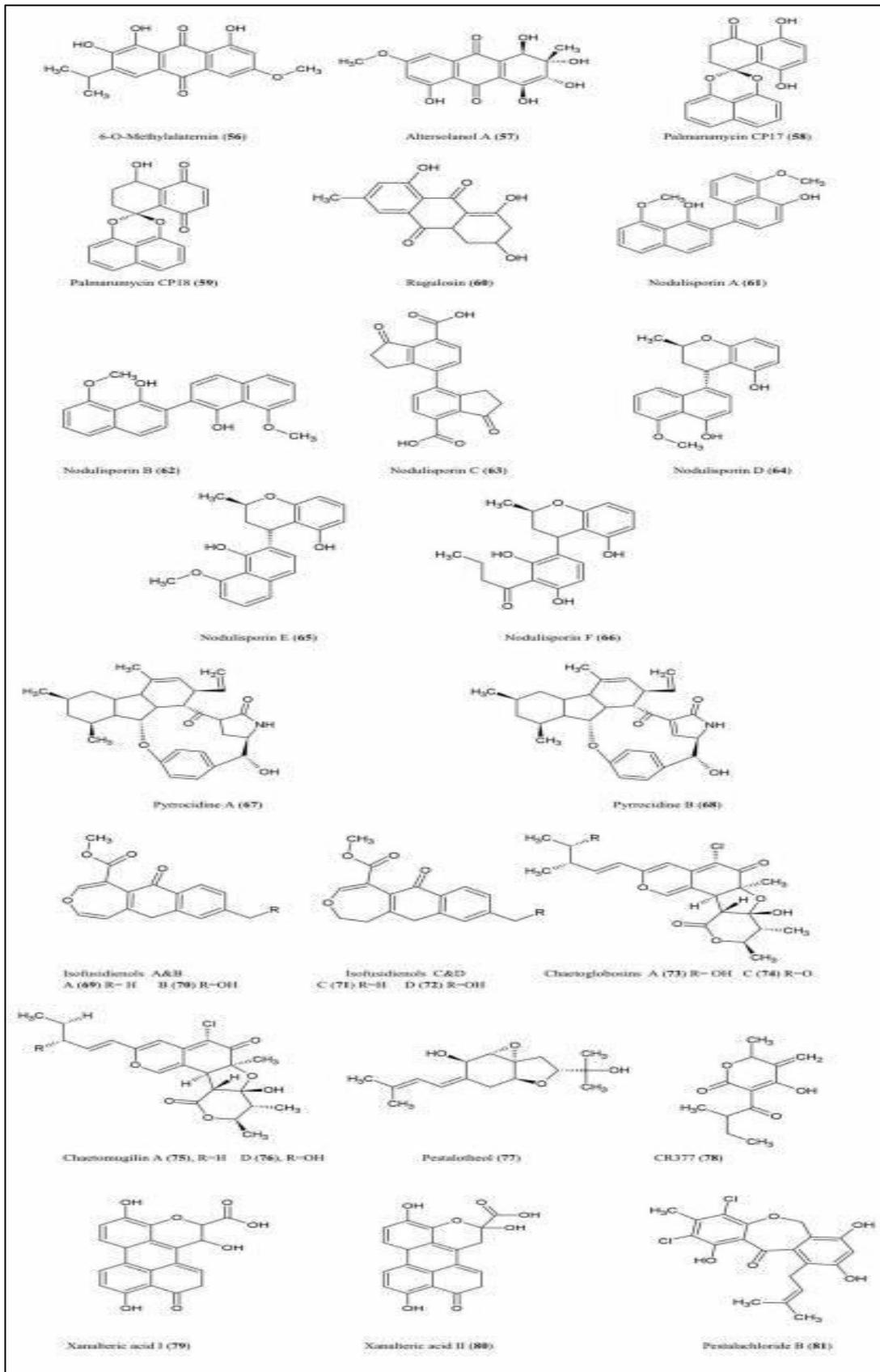
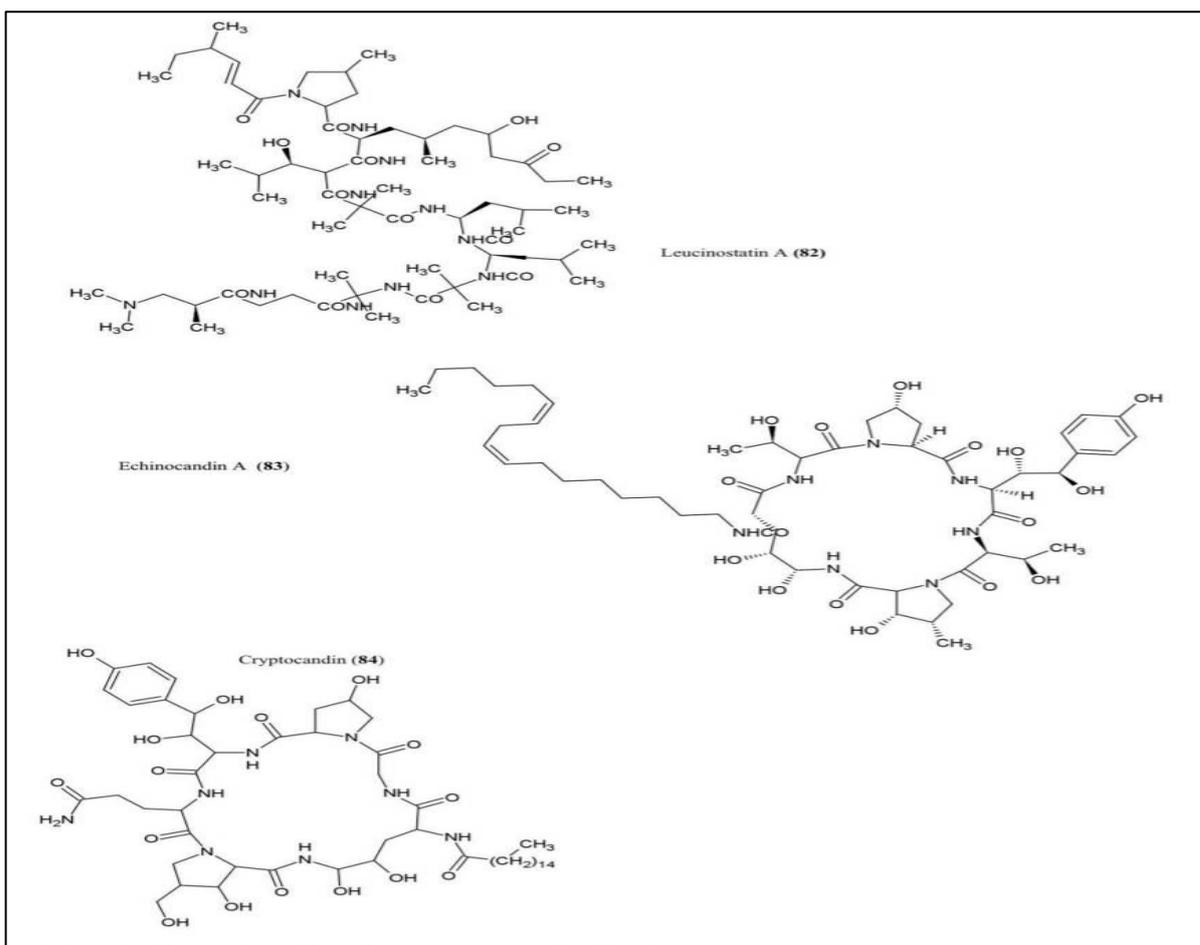


Figure 22 : Structures des dérivés de polycétides d'origine endophyte fongique (Mousa et Raizada, 2013).

**III.2.1.3. Peptides**

Les structures des dérivés peptidiques discutés dans cette revue sont illustrées :

- ✓ Leucinostatin A
- ✓ Echinocandin
- ✓ Cryptocandin



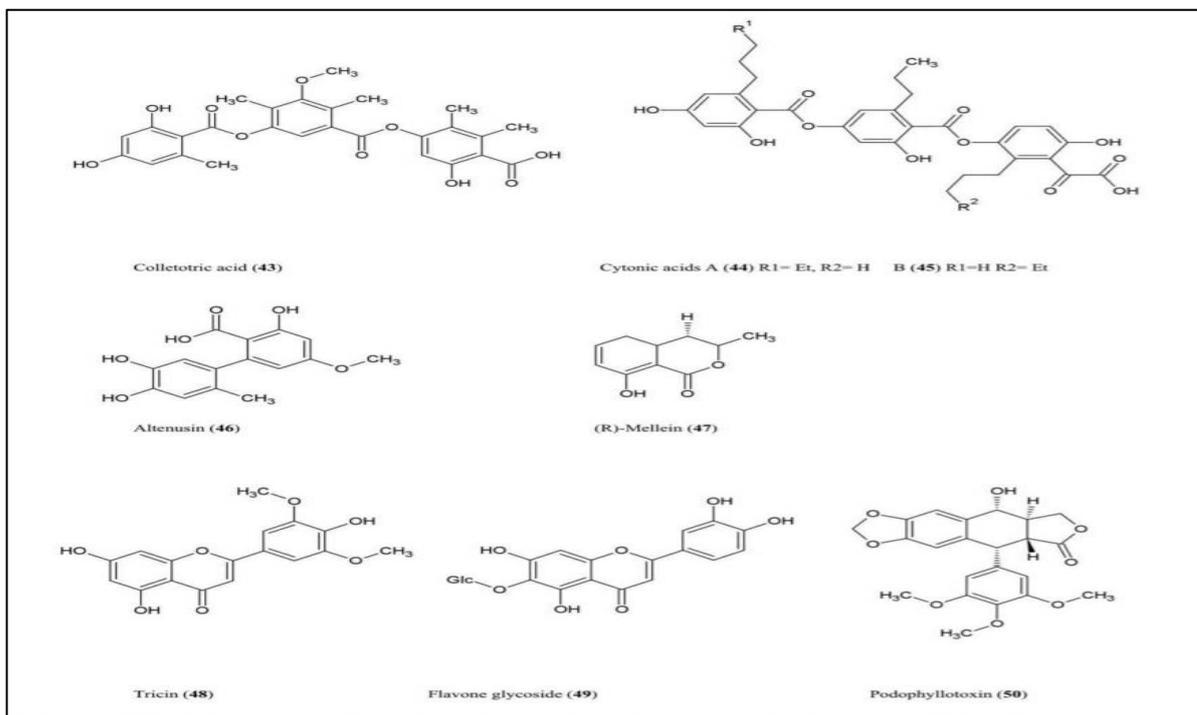
**Figure 23** : Structures des dérivés de peptides d'origine endophyte fongique (Mousa et Raizada, 2013).

**III.2.1.4. Phénylpropanoïdes**

Les structures de ces composés phénoliques sont décrites ci-dessous :

- **Phénols et acides phénoliques**
  - ✓ 2-Methoxy-4-hydroxy-6-methoxymethylbenzaldehyde
  - ✓ Acide p-Hydroxybenzoic
  - ✓ Acide p-hydroxyphenylacetic

- ✓ Tyrosol
- ✓ Acides p-coumaric
- ✓ Acide colletotric
- ✓ Acides cytonic A et B
- ✓ Altenusin
- **Dérivés d'isocoumarine**
  - ✓ (r)-mellein
- **Flavonoïdes**
  - ✓ tricin
  - ✓ relatedflavone glycosides
- **Lignans**
  - ✓ podophyllotoxin

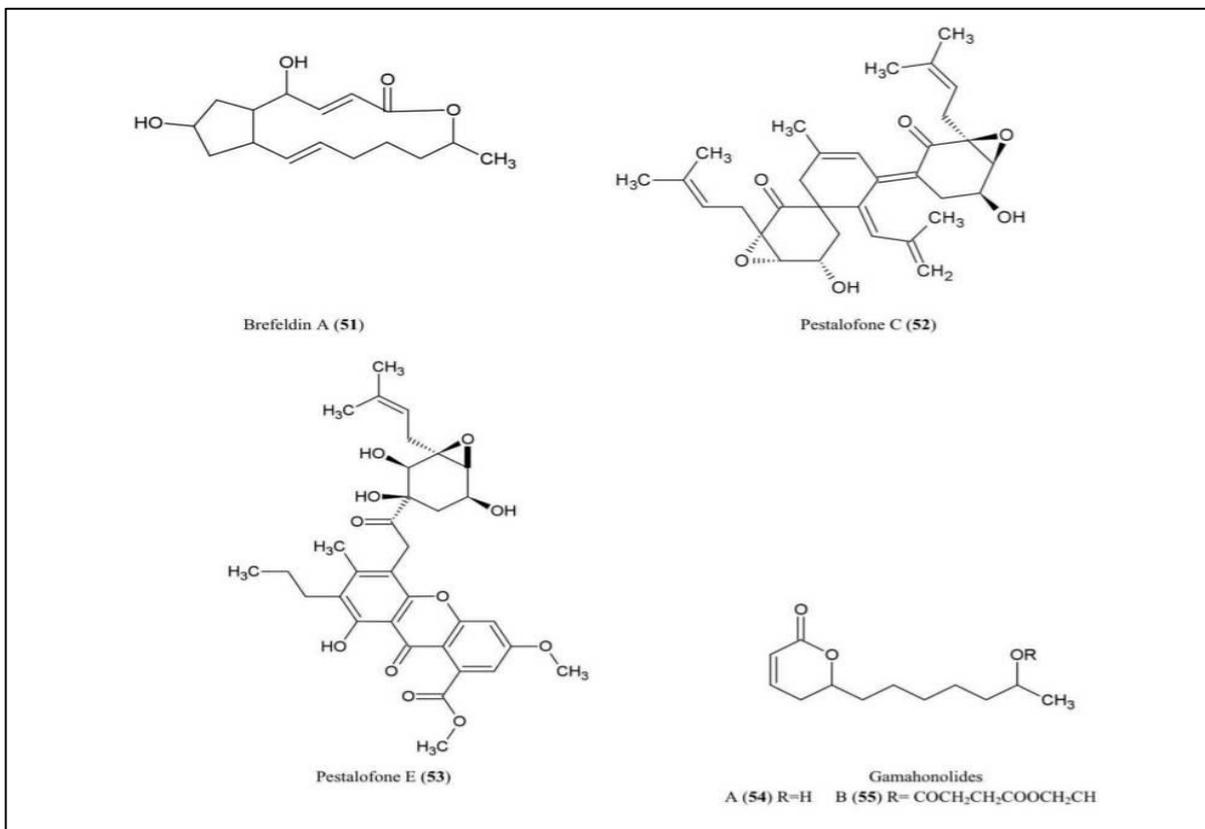


**Figure 24** : Structures des dérivés de composés phénoliques d'origine endophyte fongique (Mousa et Raizada, 2013).

### III.2.1.5. Composés aliphatiques

Les structures des dérivés aliphatiques décrites dans cette revue sont illustrées :

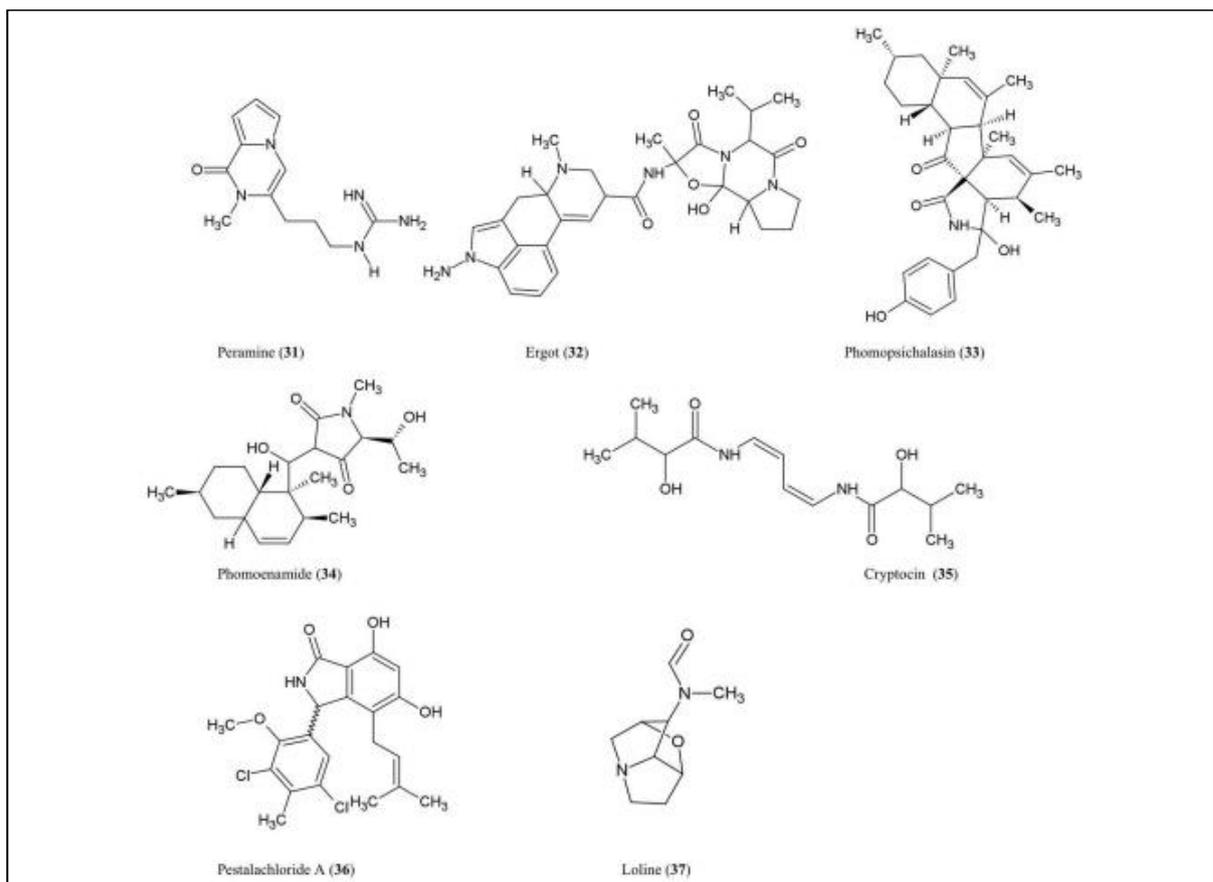
- ✓ Brefeldin A
- ✓ Pestalofones C et E
- ✓ Gamahonolide A et B



**Figure 25** : Structures des dérivés de composés alyphatiques d'origine endophyte fongique (Mousa et Raizada, 2013).

### III.2.1.6. Composés alcaloïdes :

- **AMINES et AMIDES** : se compose de six sous-groupes (Mousa et Raizada, 2013) :
  - Peramine
  - Alcaloïde de l'ergot
  - phomopsichalasin
  - phomoénamide-
  - criptocinees
  - pestalachloride A



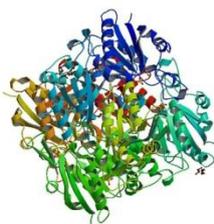
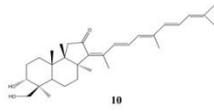
**Figure 26 :** structure des dérivés alcaloïdes d'origine endophyte fongique (Mousa et Raizada, 2013)

**Dérivé indole :** il contient :

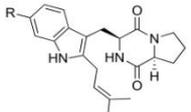
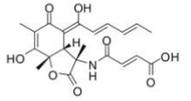
- Alcaloïde de loline **Quinoline et isoquinoline**
- Camptothécine
- 10- hydroxycamptothécine
- 9-méthoxycamptothécine
- Asperfumoid
- Aspernigerin
- Marinamide (Zhang et al., 2012).

**III.3. Métabolites anticancéreux d'origine microbienne**

**Tableau 2 : Métabolites anticancéreux d'origine microbienne.**

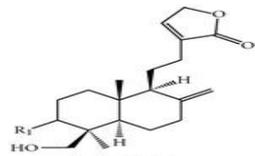
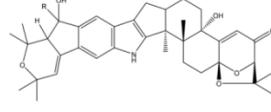
Nom composé	Structure chimique	Cancers	Mécanisme	Références
Paclitaxel	Diterpène	Sein, foie	Arrêt du cycle cellulaire	(Chandra, 2012)
Fumagiline	Polycétides	Sein	Cytotoxicité contre la prolifération des cellules endothéliales	(Yuan et al.,2020).
Héctochlorine	Alcaloïde	Colon, mélanome, cancer des ovaires et rénale	Hyperpolymerization, l'arrêt de la phase G2/M des cellules CA46	(Tohme et al., 2011)
Bleomycine	Antibiotique	Cancers épidermoïdes, lymphome de Hodgkin et non hodgkinien	Produit des lésions de l'ADN identiques aux dommages.	(Mohan et al., 2021)
L-asparginase		Tumeurs cérébrales, carcinome ovarien, lymphome et médulloblastome pédiatrique (DAOY).	Réduction de la synthèse des protéines et inhibition de la croissance des cellules tumorales.	(Baindara et Mandal, 2020)
Lastelletine J		Cancer de l'ovaire.	Cytotoxicité et apoptose.	(Yong-Xin Li et al., 2013)

### Chapitre III Petites molécules d'origine microbienne aux propriétés anti-angiogéniques

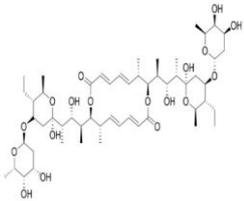
Tryprostatin A		Cancer du sein.	Arrêt du cycle cellulaire et inhibition de la protéine de résistance.	(Barbero et al., 2018)
Sorbicillactone A		Carcinome cervicale, phéochromocytomes.	Toxicité et cytostatique.	(Greve et al., 2010)

#### III.4. Métabolites anti-angiogéniques d'origine microbienne

**Tableau 3 :** Métabolites anti-angiogéniques d'origine microbienne.

Nom composé	Structure chimique	Cancers	Mécanisme	Référence
Antrodiacamphorata		poumon foie sein	Anti VEGF,	(Jana et Acharya, 2022)
Shearinine		Sang	Anti EGF	(Tohme et al., 2011)

### ***Chapitre III Petites molécules d'origine microbienne aux propriétés anti-angiogéniques***

Elaiophyline		ovaire	Inhibition du VEGFR2, inhibition de l'hypoxie.	(Lim et al., 2018)
MMP-2 (Matrix metalloproteinase-2)	peptide	Cancer du pancréas	Bloquer l'angiogénese et la migration des vaisseaux sanguins	(Shoari et al., 2021)
Verrucarin A	Sesquiterpene	Leucémie	Inhibition partielle de IL-8 d'une lignée cellulaire de leucémie promyélocytaire	(Shams ul Hassan et al., 2021)

# *Conclusion*

## **Conclusion**

Les sources naturelles telles que les bactéries, les plantes, les champignons et les micro-organismes marins ont servi de source inépuisable d'agents anticancéreux qui sont considéré comme des médicaments très efficace contre le cancer en inhibant l'angiogénèse. Ces médicaments sont des métabolites secondaires peuvent être répartir sur différentes familles chimiques parmi eux, les terpenoïdes, alcaloïdes, les composés aliphatiques comme la bléomycine, flavonoïde, L-asparginase...

Les micro-organismes peuvent développer une résistance aux médicaments, surtout s'ils sont génétiquement modifiés, cela pose des problèmes de sécurité.

## *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

### A

- **Abraham, W. R. (2001).** Bioactive sesquiterpenes produced by fungi are they useful for humans as well. *Current medicinal chemistry*, 8(6), 583-606.
- **AGGOUN Cherifa,** “Effets de l’homocystéine sur les processus angiogéniques et l’invasion tumorale du tissu endothélial in vivo et in vitro”, thèse de doctorat en Physiologie Cellulaire et Moléculaire, sous la direction de Pr. SATTA Dalila, Constantine, Université des Frères Mentouri Constantine, 2014, 120p.

### B

- **Baeriswyl, V., & Christofori, G. (2009, October).** The angiogenic switch in carcinogenesis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 19, No. 5, pp. 329-337). Academic Press.
- **Balmain, A., & C. Harris, C. (2000).** Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis*, 21(3), 371-377.
- **Berdy, J. (2005).** Bioactive microbial metabolites. *The Journal of antibiotics*, 58(1), 1-26.
- **Bielenberg, D. R., & Zetter, B. R. (2015).** The contribution of angiogenesis to the process of metastasis. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 21(4), 267.
- **Blackadar, C. B. (2016).** Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology*, 7(1), 54.
- **Bottos, A., & Bardelli, A. (2013).** Oncogenes and angiogenesis: away to personalize anti-angiogenic therapy?. *Cellular and molecular life sciences*, 70(21), 4131-4140.
- **Boye, M. (2008).** Les nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques: les thérapies ciblées (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- **Brosseau, S, Naltet, C., Gounant, V., and Zalcmann, G. (2015).** Antiangiogéniques en cancérologie thoracique: critères de prescription et gestion des effets indésirables. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 7(4), 414-422.

- **Brotelle, T., & Bay, J. O. (2016).** La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR: description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, 103(1), 18-29.

## C

- **Cantley, L. C., Auger, K. R., Carpenter, C., Duckworth, B., Graziani, A., Kapeller, R., & Soltoff, S. (1991).** Oncogenes and signal transduction. *Cell*, 64(2), 281-302.
- **Carmeliet, P. (2005).** VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology*, 69(Suppl. 3), 4-10.
- **CHABANNES, E., BERNARDINI, S., WALLERAND, H., & BITTARD, H. (2001).** L'angiogenèse dans les tumeurs vésicales: indicateur pronostique et cible thérapeutique. *Progrès en Urologie*, 11(3). De Souza, J. J., Vieira, I. J. C., Rodrigues-Filho, E., & Braz-Filho, R. (2011). Terpenoids from endophytic fungi. *Molecules*, 16(12), 10604-10618.
- **Chandra, S. (2012).** Endophytic fungi: novel sources of anticancer lead molecules. *Applied microbiology and biotechnology*, 95(1), 47-59.
- **Cheeseman, K., Certad, G., & Weitzman, J. B. (2016).** Parasites et cancer : existe-t-il un lien ?. *médecine/sciences*, 32(10), 867-873.
- **Clou, E., & Luque, Y. (2022).** Anti-angiogéniques: mécanisme d'action et néphrotoxicité. *Néphrologie & Thérapeutique*, 18(1), 1-6.
- **Couffinhal T., Dufourcq P., Daret D. et Duplaà C.** Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques. *La revue de médecine interne*, Vol 22 - N° 11 - P. 1064-1082 - octobre 2001.

## D

- **deBoüard, S., & Guillamo, J. S. (2005).** Angiogenesis and anti-angiogenic strategies for glioblastoma. *Bulletin du cancer*, 92(4), 360-372. Mélanie GUYOT, "Les thérapies anti-angiogéniques : entre espoir et réalité", thèse de doctorat en Interactions moléculaires et cellulaires, sous la direction de Dr Gilles PAGES, Nice,

L'UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS Ecole doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, 2013 , 315 p.

- **Dudani, A. K., Ben-Tchavtchavadze, M., Porter, S., & Tackaberry, E. (2005).** Angiostatin and plasminogen share binding to endothelial cell surface actin. *Biochemistry and cell biology*, 83(1), 28-35.

## *E*

- **Escudier, B., Worden, F., & Kudo, M. (2019).** Sorafenib: key lessons from over 10 years of experience. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 19(2), 177-189.
- **Evrard, S., D'Audigier, C., Mauge, L., Israel-Biet, D., Guerin, C., Bieche, I., ... & Smadja, D. (2015).** La cytokine fibrogénique TGF- $\beta$ 1 augmente les propriétés angiogéniques des progéniteurs endothéliaux circulants. *Morphologie*, 99(327), 151.

## *F*

- **FOLKMAN J. :** Clinical applications of research on angiogenesis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 : 1757-1763.
- **Folkman, J. (1990).** Endothelial cells and angiogenic growth factors in cancer growth and metastasis. *Introduction. Cancer Metastasis Rev.* 9 (3): 171-4. Review.
- **Folkman, J., & Hanahan, D. (1991, January).** Switch to the angiogenic phenotype during tumorigenesis. In *Princess Takamatsu Symposia* (Vol. 22, pp. 339-347).
- **Folkman, J., & Kalluri, R. (2004).** Cancer without disease. *Nature*, 427(6977), 787-787.
- **FOLKMAN J., MERLER E., ABERNATHY C., WILLIAMS G. :** Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.*, 1971, 133 : 275-288.
- **Fridman W.H et Sautès-Frdman C.(2014).** Le microenvironnement tumoral-matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *médecine/sciences*, 30(4) : 359-365.

## G

- **Galmiche, A., &Ezzoukhry, Z. (2010).** Régulation de la survie cellulaire par les kinases de la famille RAF. *médecine/sciences*, 26(8-9), 729-733.
- **Garmy-Susini, B., Pizzinat, N., Villeneuve, N., Bril, A., Brakenhielm, E., & Parini, A. (2017).** Cardiac lymphatic system. *Medecine Sciences: M/S*, 33(8-9), 765-770.

## H

- **Halimi, J. M., Azizi, M., Bobrie, G., Bouché, O., Deray, G., des Guetz, G., ... and Rieu, P. (2008).** Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques:recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD).*Néphrologie & thérapeutique*, 4(7), 602-615.
- **Hasmim, M., Messai, Y., Noman, M. Z., & Chouaib, S. (2014).** Tumor hypoxia: A key player in the regulation of stromal and anti-tumor responses. *Medecine Sciences: M/S*, 30(4), 422-428.
- **Hejmadi, M. (2009).** How cancer arises. *Introduction to cancer biology*, 2, 7-16.
- **Hejmadi Momna (2009).** Introduction to Cancer Biology Edition : Momna Hejmadi & Ventus Publishing ApS ISBN 978-87-7681-478-6 p :37 ,06 ,p : 24 , p17.
- **Hertweck, C. (2009).** The biosynthetic logic of polyketide diversity. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(26), 4688-4716.
- **Hennings, H., Glick, A. B., Greenhalgh, D. A., Morgan, D. L., Strickland, J. E., Tennenbaum, T., & Yuspa, S. H. (1993).** Critical aspects of initiation, promotion, and progression in multistage epidermal carcinogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 202(1), 1-8.
- **Huynh-Do, U. (2006, August).** Angiogenèse et anti-angiogenèse: les deux visages de la néovascularisation. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 6, No. 35 , pp. 763-768). EMH Media.

*J*

- **Jana, P., & Acharya, K. (2022).** Mushroom: A new resource for anti-angiogenic therapeutics. *Food Reviews International*, 38(1), 88-109.

*K*

- **Keating, G. M., & Santoro, A. (2009).** Sorafenib. *Drugs*, 69(2), 223-240.

*L*

- **Lang, S. A., Moser, C., Dahlke, M. H., Popp, F. C., Schlitt, H. J., Piso, P., ... & Stöltzing, O. (2007).** Blockade von Hsp90 inhibiert multiple pro-angiogenetische Signalwege in vitro und vermindert Angiogenese und Tumorwachstum humaner Pankreaskarzinomzellen in vivo. In *Chirurgisches Forum 2007* (pp. 31-33). Springer, Berlin, Heidelberg.
- **l'Allemain, G. (2001).** Une avancée décisive dans le mécanisme d'action de l'endostatine. *Bulletin du Cancer*, 88(4).
- **Leclers, D., Durand, K., Dutour, A., Barrière, G., Monteil, J., Rigaud, M., & Sturtz, F. (2005).** Vaisseaux lymphatiques et cancer. *M/S: médecine sciences*, 21(10), 839-847.
- **Lejmi Esma,** “ Mise au point d'une méthode de culture tissulaire pour l'évaluation de l'effet antiangiogène de quelques substances”, memoir en vue d'obtention du grade de maître en sciences pharmaceutiques (MSc) option technologie pharmaceutique , sous la direction de Dr. Patrice Hildgen, Université de Montréal ,2005 ,99 P.
- **Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020).** Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1148-1160.
- **Le, V. N. H., Hou, Y., Bock, F., & Cursiefen, C. (2020).** Supplemental anti Vegf A-therapy prevents rebound neovascularisation after fine needle diathermy treatment to regress pathological corneal (LYMPH) angiogenesis. *Scientific reports*, 10(1), 1-8.
- **Lopes-Coelho F ,Pereira SA , Serpa J.** Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives .*Int J Mol Sci.*2021 Apr 5;22 (7) :3765 .doi.10.3390/ijms22073765?PMID:33916438;PMCID:PMC8038573.

*M*

- **Marano, F. (2019).** Synthèse: Les mécanismes d'action des polluants, un élément de l'évaluation des risques environnementaux?. *Environnement, Risques & Santé*, 4(1), 41.
- **Morello, D., & Babinet, C. (1989).** Oncogènes et développement .
- **Morin, F., Spano, J. P., & Morère, J. F. (2007).** Âge et cancer. *Cancer du sujet âgé*, 23 -34.
- **Mousa, W. K., & Raizada, M. N. (2013).** The diversity of anti-microbial secondary metabolites produced by fungal endophytes: an interdisciplinary perspective. *Frontiers in microbiology*, 4, 65.
- **Mohan, C. D., Rangappa, S., Nayak, S. C., Jadimurthy, R., Wang, L., Sethi, G., ...& Rangappa, K. S. (2021, May).** Bacteria as a treasure house of secondary metabolites with anticancer potential. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press.

*P*

- **Pandya, N. M., Dhalla, N. S., & Santani, D. D. (2006).** Angiogenesis—a new target for future therapy. *Vascular pharmacology*, 44(5), 265-274.
- **Paraic A. Kenny, Ph.D, (2007).** Stages of Cancer Development Edition : by Infobase publishing, Inc.p :90, 93.
- **Pasquet, F., Pavic, M., Ninet, J., & Hot, A. (2014).** Maladies auto-immunes et cancers. Première partie: cancers au cours des maladies auto-immunes et de leur traitement. *La Revue de Médecine Interne*, 35(5), 310-316.
- **Pelletier, D. L., & Pelletier, D. L. (2008).** Biologie cellulaire de l'angiogènèse. *Histoire*.
- **Pinedo, H. M., & Slamon, D. J. (2000).** Introduction: translational research: the role of VEGF in tumor angiogenesis. *The Oncologist*, 5(S1), 1-2.
- **Pitot, H. C. (1993).** The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72(S3), 962-970.

## Q

- **QUAN Chen-xi, DING Jian-hai.** Research progress on diterpenes from endophyticfungi[J]. NATURAL PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2021, 33(5): 878-891.
- **Quesnel, B. (2008).** Tumor dormancy: is adaptative immunity a key player?. *Medecine sciences: M/S*, 24(6-7), 575-576.

## R

- **Rak, J., Joanne, L. Y., Klement, G., &Kerbel, R. S. (2000, December).** Oncogenes and angiogenesis: signalingthree-dimensionaltumorgrowth. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 5, No. 1, pp. 24-33). Elsevier.
- **Ravaud, A., Bernhard, J. C., Gross-Goupil, M., Digue, L., &Ferriere, J. M. (2010).** Inhibiteurs de mTOR: temsirolimus et évérolimus dans le traitement du cancer du rein. *Bulletin du Cancer*, 97(2), S45-S51.
- **Ravoire, M., & Barlési, F. (2010).** Prise en charge des effets indésirables des anti-angiogéniques et des TKI. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2(3), 269-274.
- **Risau W .**Mechanisms of angiogenesis .*nature* 1997;386:671-4.
- **Risau w, Flamme I.**vasculogenesis .*Ann Rev cell Biol* 1995;11:73-91.
- **Robert, J. (2009).** L'angiogénèse. John LibbeyEurotext.

## S

- **Sager, R. (1989).** Tumorsuppressorgenes: the puzzle and the promise. *Science*, 246(4936), 1406-1412.
- **Sanchez, S., & Demain, A. L. (2008).** Metabolic regulation and overproduction of primary metabolites. *Microbialbiotechnology*, 1(4), 283-319.
- **Shoari, A., Khodabakhsh, F., Cohan, R. A., Salimian, M., &Karami, E. (2021).** Anti-angiogenic peptides application in cancer therapy; a review. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 16(6), 559.

- **Simon, J. M. (2007).** Hypoxie et angiogenèse. *Bulletin du cancer*, 94(5), 160-165.
- **Steele, R. J. C., Thompson, A. M., Hall, P. A., & Lane, D. P. (1998).** The p53 tumoursuppressorgene. *British Journal of Surgery*, 85(11), 1460-1467 Harris, C. C., & Hollstein, M. (1993). Clinical implications of the p53 tumor-suppressorgene. *New England Journal of Medicine*, 329(18), 1318-1327.
- **Su, J., Zhu, H. L., Yao, Y., and Duan, Y. (2021).** Antiangiogenic Therapy: Challenges and Future Directions. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(2), 87-89.

## *T*

- **Tobelem , G.** L'angiogenèsetumorale , *Med Sci (Paris)*, 1990, Vol. 6, N° 5; p.426-4.
- **Tohme, R., Darwiche, N., & Gali-Muhtasib, H. (2011).** A journey under the sea: The quest for marine anti-cancer alkaloids. *Molecules*, 16(11), 9665-9696.
- **Treps, L., & Gavard, J. (2015).** L'angiogenèse tumorale-Quand l'arbre de vie tourne mal. *médecine/sciences*, 31(11), 989-995. Feige, J. J. (2010). Les voies de signalisation cellulaire des facteurs angiogènes. *E-VEGF-IMMUNO-actu*, 5(5), 7-10. Janin, N. (1994). Introduction au processus de la cancérogenèse: les cancers sont des maladies génétiques somatiques. *La Revue de médecine interne*, 15(12), 821-829
- **Turner, N., & Grose, R. (2010).** Fibroblastgrowth factor signalling: fromdevelopment to cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(2), 116-129.

## *W*

- **Weber, J., & McClure, M. Y. R. A. (1987).** Oncogenes and cancer. *British medical journal (Clinicalresearched.)*, 294(6582), 1246.
- **Wilting, J., Neeff, H., & Christ, B. (1999).** Embryonic lymphangiogenesis. *Cell and tissue research*, 297(1), 1-11.

## Υ

- **Yuan, S., Gopal, J. V., Ren, S., Chen, L., Liu, L., & Gao, Z. (2020).** Anticancer fungal natural products: Mechanisms of action and biosynthesis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 202, 112502.

## Z

- **Zetter, B. R. (1998).** Angiogenesis and tumor metastasis. *Annual review of medicine*, 49(1), 407-424.
- **Zhai, B., & Sun, X. Y. (2013).** Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*, 5(7).
- **Zhang, Y., Han, T., Ming, Q., Wu, L., Rahman, K., & Qin, L. (2012).** Alkaloids produced by endophytic fungi: a review. *Natural Product Communications*, 7(7), 1934578X1200700742.

### Sites web:

[1] <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/cancer-presentation-generale/comment-apparait-cancer>

[2] [https://pedagogie.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Enseignement\\_technologique/Ressources\\_pedagogiques/Biologie\\_humaine/Cancerogenese\\_PAF\\_ST2S\\_12\\_08.pdf](https://pedagogie.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Enseignement_technologique/Ressources_pedagogiques/Biologie_humaine/Cancerogenese_PAF_ST2S_12_08.pdf)<https://www.cancer.gov/types/metastatic-cancer>

[3] [https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2018-11/brochure\\_cancer.pdf](https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2018-11/brochure_cancer.pdf)

[4] <https://www.esst-inrs.fr/3rb/ressources/ed5013.pdf>

[5] <https://www.cancer.be/sites/default/files/publication/6-1-3-fr-heredite-et-cancer-05-2017.pdf>

[6] [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2008/08/medsci2008246-7p575/medsci2008246-7p575.html#R9](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2008/08/medsci2008246-7p575/medsci2008246-7p575.html#R9)