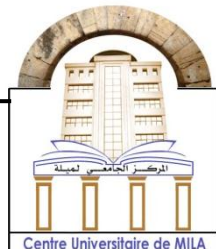


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :.....

**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 végétale aux propriétés anti-angiogéniques : synthèse bibliographique**

Présenté par :

- CHOUGUI Chahinez
- AZIEZE Selma
- CHOUI Rachida

Devant le jury :

Mme NOUICHI Siham : (MCB) Président

Mr Zouaghi Mohammed : (MAA) Examineur

Mr MOUSSAOUI Bilal : (MAA) Promoteur

Année Universitaire : 2021/2022

## **REMERCIEMENTS**

*Tout d'abord, nous remercions **Allah** le tout puissant qui nous a donné la santé, la prospérité, le courage et la force afin de passer devant tous les obstacles que nous avons rencontrés et de nous avoir permettre de compléter nos études ainsi que ce modeste travail.*

*Nous avons l'honneur et le plaisir d'exprimer notre profonde Gratitude à., **Monsieur Bilal MOUSSAOUI.**, notre promotrice pour avoir accepté de nous encadrer, pour ses remarques, ses conseils et ses Orientations*

*Nous tenons à remercier **Mme NOUICHI Siham**, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance*

*Nous tenons à remercier **Mr Zouaghi Mohammed**, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce présent travail.*

*A tous nos enseignants du département de biologie de l'Université Abdelhafid Boussouf- Mila qui nous ont constamment soutenu et nous ont considéré comme un de leurs.*

*Enfin nous tenons à remercier toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail, qu' ils trouvent ici notre sincère et profonde gratitude.*

**Merci  
à  
tous.**



## *Dédicace*

*Je dédie :*

*A mes très chères Parents, ma mère **RAHIMA** et mon père **MOHAMMED** pour leur amour, leur tendresse, et pour leur soutien durant toutes les étapes de ma vie.*

*J'espère qu'un jour, je pourrai leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que Dieu leur prête tout le bonheur.*

*A mes très chères grande parentes, ma grande mère **MASSOUDA** et mon grande père **ALI** rabi yrhamou*

*A ma très chère frère **AYOUB**, et mes belles chères sœurs **AMINA** et **IKRAM** et toutes ma familles **AZIEZE**, et A mes oncles et mes tantes*

*A mon très cher marié **MAHDI** Pour leurs encouragements, et pour leur soutien moral et physique*

*A mon chère binôme **chahinez et rachida***

*A tous mes chères amies **SARA**,*

***WISSAME, NOURA, SIHEM.** A celui qui a su en*

*assurance, courage et espoir, et à tous ceux qui*

*Ont contribué de près ou de loin pour que*

*Ce projet soit possible.*



**SELMA**



## **Dédicace**

*Avant tout je remercie Dieu qui m'a donné la  
puissance, la santé, la volonté pour achever ce  
travail*

*Je dédie ce modeste travail à mes plus chers êtres  
au monde : A mes chères parents : ma mère  
**Djamila** et mon père **Ali** .je te remercie du fond de  
mon cœur pour leur amour, leurs sacrifices, leur  
soutien tout le long de mes études.*

*A mes chères frères **Mouhamed** , **Abd Elmoumen**,  
**Ayoub** et ma belle sœur **Naziha**. Dieu vous donne  
santé, bonheur et réussite*

*Un grand merci à mon marié : **Walid***

*A toute la famille de mon marié*

*A mes chères trinômes : **Selma** et **Rachida***

*A les petits enfants de ma famille : **Line**, **SADJA**,  
**BARAA***

*A tous ce qui ont enseigné moi au long de ma vie  
scolaire et a toute mes amies. Toute ma famille  
merci de votre présence et m'avoir encouragée à  
aller plus loin. à tous les autres que je n'ai pas cités  
mais à qui je pense aussi.*

**Chahinez**



# Dédicace



*À l'aide de Dieu tout puissant, qui a tracé le chemin de ma vie,  
j'ai pu réaliser ce travail que je dédie:*

*A l'âme de mon cher père **Abd El Hamid** alaihi rahmato allah  
Je Demande à Dieu Tout-Puissant de vous accorder le paradis*

*A ma Mère: **softana**, la lune de mes nuits et le soleil de mes jours,  
toi qui as fait de moi ce que je suis. La seul qui m'a toujours  
soutenu ; ma chère mère, "Tu m'as donné la vie, la tendresse et le  
courage pour réussir. Que Dieu te Préserve et te procure santé  
et longue vie. Je t'offre ce modeste travail pour te remercie.*

*Aujourd'hui, je suis le fruit de votre patience et de vos  
innombrables sacrifices*

*A vous mes frères (**toufik et rabeih**) et mes soeurs (**naïma , saïda  
et hayet**) qui m'ont toujours confié du courage et qui m'ont  
soutenu durant les moments difficiles ,dieu vous donne santé  
,bonheur et réussite dans leur vie.*

*A les petits A de famille : **maya, yaakoube, issraa , maysem,  
haythem, taouba, yahia, soudjoude et anes** .je vous souhaite  
beaucoup de réussite dans leur étude .*

*A famme de mon frère :**hadjer** et tous mes amies , dieu vous donne  
la santé et la chance dans leur vie.*

*A tous ma famille « **choufi** »*

*A mes chères trinome : **chahinez et selma**.*

**RACHIDA**



**Résumé :**

Il est incontestable que la progression tumorale et les métastases sont dépendantes de l'angiogenèse. L'angiogenèse est un processus essentiel lors de tout événement de réparation ou de prolifération tissulaire, normale ou tumorale. Les principales stratégies utilisées dans le traitement des cancers sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et l'immunothérapie et l'anti-angiothérapie. La thérapie antiangiogénique permet de prolonger la dormance tumorale et prévenir la dissémination métastatique. Divers petites molécules d'origine végétale tels que les alcaloïdes, les composés phénoliques (flavonoïde, tanins,...), les terpenoïdes ...ect, agissent selon différents mécanismes d'actions tels que l'anti-angiogenèse.

**Les Mots clé :** cancer, angiogenèse, petites molécules, agents anticancéreux.

**Abstract :**

It is well known that tumor progression and metastasis are angiogenesis-dependent. Hence angiogenesis is a key process during any tissue repair or proliferation either normal or pathological. The main strategies used in the treatment of cancers are surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapies, hormone therapy and immunotherapy and anti-angiotherapy.

Antiangiogenic therapy maintains tumor dormancy and prevents metastatic spread. Various anticancer agents from plant origin such as alkaloids, phenolic compounds (flavonoids, tannins, etc.), terpenoids, etc., function according to different mechanisms of action such as anti-angiogenesis.

**Keywords :** cancer, angiogenesis, small molecules, anticancer agents.

**ملخص:**

من المؤكد أن تطور الورم مرتبط بتخليق الأوعية الدموية، إذ يعتبر عملية أساسية خلال أي إصلاح أو نمو للأنسجة، طبيعية أو ورمية كانت.

الاستراتيجيات الرئيسية المستخدمة في علاج السرطان هي الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي والعلاجات الموجهة والعلاج الهرموني والعلاج المناعي والعلاج المضاد للأوعية.

يطيل العلاج المضاد لتكوّن الأوعية الدموية من خمول الورم ويمنع انتشاره العديد من المركبات المضادة للسرطان من أصل نباتي مثل القلويدات والمركبات الفينولية (الفلافونويد والعفص وما إلى ذلك)، والتيريبينويدات، وما إلى ذلك، تعمل وفقاً لآليات عمل مختلفة منها تثبيط تكوين الأوعية الدموية السرطانية .

**الكلمات المفتاحية:** السرطان، تخليق الأوعية الدموية، جزيئات صغيرة، مضادات للسرطان.



# *Table des matières*

**Remerciement****Dédicace****Résumé****Table des matières****Liste des abréviations****Liste des Figures****Liste des Tableaux****Introduction** ..... 1**CHAPITRE I : Biologie du cancer**

I.	Biologie du cancer	3
I.1	Définition du cancer	3
I.2	Les causes du cancer	3
I.3	Les caractéristiques du cancer	5
I.4	Les gènes du cancer et gènes suppresseur de la tumeur	6
I.5	Les étapes de processus cancérogène	7
I.5.1	L'initiation	8
I.5.2	La promotion	8
I.5.3	La progression	9
I.6	Traitement du cancer	10
I.6.1	Traitements conventionnels	10
I.6.2	Thérapies ciblées	16

**Chapitre II : L'angiogenèse**

II.	Le système vasculaire	20
II.1	La vasculogénèse	21
II.1.1	VEGF (vascular endothelial growth factor)	22
II.1.2	L'hypoxie	22
II.1.3	HGF	22
II.2	Lymphangiogenèse	23
II.3	L'angiogenèse	24
II.3.1	Les étapes principales de l'angiogenèse	24

II.4	Les acteurs moléculaires de l'angiogenèse .....	27
II.4.1	Les activateurs .....	27
II.4.2	Les inhibiteurs .....	28
II.5	L'angiogenese tumorale .....	29
II.5.1	Rôle du switch angiogénique dans la sortie de dormance tumorale ...	29
II.5.2	Les conséquences de l'hypoxie sur l'angiogenèse tumorale .....	31
II.5.3	Les étapes de la formation des néovaisseaux tumoraux .....	32
II.5.4	Structure et caractéristiques des vaisseaux tumoraux .....	34
II.6	Thérapies anti-angiogéniques.....	35
II.6.1	Anticorps monoclonaux .....	37
II.6.2	Inhibiteur de tyrosine kinase.....	39
II.6.3	L'efficacité des thérapies anti- angiogéniques et Résistance .....	43
II.6.4	Effets indésirable des thérapies anti-angiogéniques .....	43
<b>Chapitre III : Phytothérapie</b>		
III.	Phytothérapie .....	48
III.1	Définition .....	48
III.2	Les métabolites secondaires des plantes .....	49
III.2.1	Définition du métabolisme primaire .....	49
III.2.2	Définition du métabolisme secondaire .....	49
III.3	Lesmétabolitesd'originevégétaleanticancéreux .....	52
III.4	Les métabolites d'origine végétale anti-angiogéniques .....	56
<b>Conclusion</b> .....		73
<b>Les références</b> .....		74

**Les abréviations**

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien.

**G-CSF**: granulocyte-colony stimulating factor.

**EPO**: érythropoïétine.

**FSH**: hormone folliculo-stimulante.

**GnRH**: gonadotropin releasing hormone.

**LH** : hormone lutéinisante.

**PDT** : thérapie photodynamique.

**IDL** : Intervalle drogue-lumière.

**VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

**MTOR** : La cible mammifère de la rapamycine.

**PI3K**: Phosphatidylinositol-3-kinase.

**NK**: Natural Killer.

**CTLA-4** : L'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques.

**PD-1** : le récepteur de mort programmée-1.

**LTcd8**: lymphocyte Tcd8.

**STI-571**: small-molecule inhibitor of Abl.

**PDGFR**: Platelet-derived growth factor receptor.

**GIST** : Tumeur stromale gastro-intestinale.

**MRCC** : Cancer du rein métastatique.

**PNET** : Tumeur neuroendocrine du pancréas.

**CCR** : cancer colorectal.

**CHC** : carcinome hépatocellulaire.

**I.V.**: intraveineuse.

**P.O.**: per os.

**MSI**: microsatellites instables.

**FGF2**: Fibroblast growth factor 2.

**SDF-1**: Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ .

**SCF**: stem cell factor.

**VEGF-RI** : récepteur I du facteur de croissance endothélial vasculaire.

**REGF** : le récepteur au facteur de croissance épidermique.

**AcMo**: Les anticorps monoclonaux.

**Flt-1**: Fms-like tyrosine kinase 1.

**KDR**: knockdown resistance placental growth factor.

**FDA**: Food and Drug Administration.

**IL6** : Interleukin 6.

**HIF-1** : Hypoxia Inducible Factor 1.

**HTA** : L'hypertension artérielle.

**NO** : monoxyde d'azote.

**MVTE** : maladie thromboembolique veineuse.

**MMPs**: Matrix metalloproteinases.

**NF- $\kappa$ B**: Nuclear factor "kappa-light-chain-enhancer" of activated B-cells.

**MAP kinase** : Mitogen-activated protein kinases.

**JAK-STAT**: Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT).

**AKT:** protein kinase B.

**TGF- $\beta$ 1:** Transforming growth factor  $\beta$ 1.

**NOS :** Nitric oxide synthase.

**EGCG :** épigallocatechine-3-gallate.

**TIMP:** Tissue inhibitor of metalloproteinase.

**UPA:** Urokinase plasminogen activator.

**FAK:** Points Focal adhesion kinase.

**IGF-1R:** insulin-like growth factor receptor type1.

**SRC-3 :** Steroid receptor coactivator-3.

**Ki67 :** le marqueur d'évaluation immunohistochimique de la prolifération.

**P65 :** sous-unité du facteur de transcription facteur nucléaire.

**PCNA:** Proliferating cell nuclear antigen.

**ITK :** Les inhibiteurs de tyrosine kinase.

**PI3K:** phosphatidylinositol-3-kinase.

**HIF:** Hypoxia Inducible Factor.

**PDGFR:** Platelet-derived Growth Factor Receptor.

**AKT:** kinase activity.

**PTKs:** Abnormal protein tyrosine kinases.

**MAPK:** mitogen-activated protein kinases.

**CD31:** platelet endothelial adhesion molecule, PECAM-1.

**HUVEC:** human umbilical vein endothelial cells.

**COX-2:** Cyclooxygenase 2.

**PKA and PKC:** Proteinkinases A and C.

**ROS** : Reactive oxygen species.

**ODC** : inhibiteur allostérique de l'ornithine décarboxylase.

**BCL-2**: B cell CLL/lymphoma-2.

**MCL-1**: Myeloid cell leukemia-1.

**TNF- $\alpha$** : Tumeur-necrosis factor- $\alpha$ .

**PMA** : phorbol 12-myristate 13-acetate.

**CXCR4** : chemokine receptor.

**P53** : des protéines qui inhibent la division cellulaire.

**RB** : Le gène suppresseur de tumeur du rétinoblastome.

**FGF** : facteur de croissance des fibroblastes.

**PDGF** : interleukine-8, facteur de croissance dérivé des plaquettes.

**HIF- $\beta$**  : hypoxia-inducible factor –  $\beta$ .

**HIF- $\alpha$**  : hypoxia-inducible factor –  $\alpha$ .

**PDH** : prolyl-4 hydroxylases.

**PVHL** : la protéine von Hippel Lindau.

**HRE** : HypoxiaResponseElement.

**EPO** : erythropoïétine.

**I-NOS** : nitric oxyde synthetase inductible.

**Ang-1** : l'angiopoïétine-1.

**Ang-2** : l'angiopoïétine-2.

**VPF** : Vascular Permeability Factor.

**T-PA** : plasminogène de type tissulaire.

**HGF**: hépatocyte growth factor.

**NRP2**: la neuropiline 2.

**EGF:** epidermal growth factor.

**TGFβ:** transforming growth factor-β.

**MEC :** des composants de la Matrice Extra-Cellulaire.

**DLL4:** delta-like ligand 4.

**AND:** Acide Désoxyribonucléique.

**BFGF:** Basic Fibroblast Growth Factor.

**CAM:** Chorioallantoic membrane.

**PDGF-BB:** Platelet-derived growth factor.

**VEGF-C:** Vascular endothelial growth factor-C.

**VEGF-D:** Vascular endothelial growth factor-D.

**VEGF-R:** Vascular endothelial growth factor receptor.

**VEGFR-2:** Vascular endothelial growth factor receptor-2.

**VEGFR-3:** Vascular endothelial growth factor receptor-3.

**TS:** Gènes suppresseurs de tumeur.

**C-KIT:** Stem-cell Growth Factor Receptor.

**TSG :** Les gènes suppresseurs de tumeurs.

**FLT3 :** la tyrosine kinase-3 de type Fms.

**MMP :** métalloprotéinases matricielles.

**MEC :** matrice extra cellulaire.

**VEGFR-1, 2 et 3 :** croissance endothélial vasculaire récepteurs.

**KIT :** facte récepteur de facteur de cellules souches.

**O<sub>2</sub>:** oxygene.

**Tie2:** tyrosine kinase with immunoglobuline and epidermal growth factor homology domaine -2.



<b>Liste des figures</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b> : les causes du cancers .....	<b>05</b>
<b>Figure 2</b> :les caractéristiques du cancer .....	<b>06</b>
<b>Figure 3</b> : Les étapes du processus de cancérogenèse .....	<b>09</b>
<b>Figure 4</b> : Chirurgie-gynecologie .....	<b>10</b>
<b>Figure 5</b> : Radiothérapie guidée par image .....	<b>12</b>
<b>Figure 6</b> : l'hormonothérapie du cancer du sein.....	<b>14</b>
<b>figure 7</b> : Thérapie photodynamique des cancers.....	<b>15</b>
<b>Figure 8</b> : Mécanisme d'action de traitement génique .....	<b>16</b>
<b>Figure 9</b> : Mode d'action de thérapie ciblée.....	<b>16</b>
<b>Figure 10</b> : réponse immunitaire antitumorale des lymphocyte T, CD8.....	<b>19</b>
<b>Figure 11</b> : Organisation schématique du système vasculaire .....	<b>20</b>
<b>Figure 12</b> : Morphologie des artères et des veines.....	<b>21</b>
<b>Figure 13</b> : la vasculogénèse .....	<b>22</b>
<b>Figure 14</b> : Les mécanismes moléculaires de sélection de la cellule de front.....	<b>25</b>
<b>Figure 15</b> : Les étapes de l'angiogénèse normale.....	<b>27</b>
<b>Figure 16</b> : Représentation schématique des médiateurs moléculaires et cellulaires du switch angiogénique.....	<b>30</b>
<b>Figure 17</b> : Régulation de HIF-1 $\alpha$ par l'oxygène.....	<b>32</b>
<b>Figure 18</b> : Les étapes de la formation des néo-vaisseaux tumoraux.....	<b>34</b>
<b>Figure 19</b> : Les aberrations du réseau vasculaire tumoral.....	<b>35</b>
<b>Figure 20</b> : Présentation schématique résume la mécanisme d'action de traitements anti-angiogéniques .....	<b>36</b>
<b>Figure 21</b> : Représentation des différents anticorps monoclonaux (en rouge, la partiemurine) .....	<b>37</b>
<b>Figure 22</b> : structure de suniinib et sorafenib .....	<b>41</b>
<b>Figure 23</b> : Syndrome de mains-pieds .....	<b>44</b>
<b>Figure 24</b> : Structures de quelques alcaloïdes .....	<b>51</b>

<b>Liste des Tableaux</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b> : Les effets secondaires de chimiothérapie.....	<b>11</b>
<b>Tableau 2</b> : Liste non exhaustive des régulateurs positifs et négatifs de l'angiogenèse.....	<b>28</b>
<b>Tableau 3</b> : différentes thérapies ciblées.....	<b>42</b>
<b>Tableau 04</b> : Récapitulatif des principales toxicités hématologiques .....	<b>47</b>
<b>Tableau 05</b> : Principales classes des composés phénoliques.....	<b>50</b>
<b>Tableau 06</b> : Principales classes des Terpènes.....	<b>51</b>

# *Introduction*

## INTRODUCTION

Le cancer est la deuxième cause de décès derrière les maladies cardiovasculaires dans le monde développé et la troisième cause après les maladies infectieuses et parasitaires dans les pays en développement (Biéche, 2004).

En 2018, Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), estime qu'un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et qu'un homme sur huit et une femme sur onze mourront de leur maladie (Organisation Mondiale de la santé, 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 du cancer, de son évolution et de ses métastases (Folkman, 2003).

L'angiogenèse intervient physiologiquement dans de nombreuses situations (Watson et Rouge, 2012) comme le développement embryonnaire (Stephan et al., 2004 ; Larrieu-Lahargue, 2004 ; Chung et Ferrara, 2011), le cycle menstruel (Becker et al., 2005 ; Mishra et al., 2016) la réparation tissulaire (Arnold et West, 1991 ; Li et al., 2005) la cicatrisation des plaies (Wu et al., 2007 ; Park et al., 2018). Cependant, il est bien établi que la néovascularisation est impliquée dans de nombreuses situations pathologiques comme la rétinopathie diabétique (Adamis et al., 1994 ; Sugimoto et al., 2013), le cancer (Folkman, 1985 ; Folkman, 1990 ; Folkman, 2002), les conditions inflammatoire auto-immune comme l'arthrite rhumatoïde (Elshabrawy et al., 2015) et l'obésité (Lemoine et al., 2013 ; Cao, 2014) Ainsi, la progression tumorale figure parmi les pathologies les plus dépendantes de l'arbre vasculaire et de son développement (Folkman et al., 1966 ; Folkman, 1974 ; Folkman et Haudenschild, 1982).

Le développement d'agents anti-angiogéniques spécifiques apparaît comme une approche thérapeutique intéressante pour le traitement du cancer et d'autres maladies dépendantes de l'angiogenèse (Quesada, 2006) et de nombreuses étapes sont encore nécessaires pour développer la classe d'agents anticancéreux. Les recherches s'orientent actuellement vers une utilisation couplée de traitements visant à inhiber l'angiogenèse et de traitements cytotoxiques (chimiothérapie ou radiothérapie). Une synergie est rapportée entre ces deux types de thérapeutiques dans plusieurs études expérimentales (Coulon, 1999).

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 et al., 2015).

Tenons compte de cet objectif, ce mémoire a été structuré en trois chapitres. Dans le premier chapitre dont nous avons parlé la biologie du cancer, cancérogénèse, et les différents traitements disponibles pour lutter contre le cancer, la deuxième chapitre on présenter la phénomène de l'angiogenèse et ses étapes, puis le traitements anti-angiogénique, la troisième et la dernière chapitre on baser sur la phytothérapie, et les métabolites d'origines végétales anticancéreux et anti-angiogéniques.

# ***CHAPITRE I***

## ***Biologie du cancer***

## I. Biologie du cancer

### I.1 Définition du cancer :

Le cancer correspond à la prolifération non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastases). Le cancer est une maladie de l'ADN. Certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans l'œuf initial pour les rares cancers héréditaires et apparaissant sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis ceci signifie que des gènes de structure normale au départ se sont modifiés. Le cancer est dû à des anomalies génétiques touchant une cellule. Au moins deux modifications et souvent davantage, en général quatre, sont nécessaires pour que la cellule devienne maligne (Cavenée et al., 1995).

La cellule perd sa forme spécifique, ne réagit plus aux signaux extérieurs, en particulier aux signaux d'inhibition de la croissance (Paul et al., 2001).

Elle se multiplie exagérément, ainsi que ses descendantes. Une seule cellule maligne peut être à la base d'un cancer (Glaichenhaus, 1986; Favrot, 1997).

### I.2 Les causes du cancer

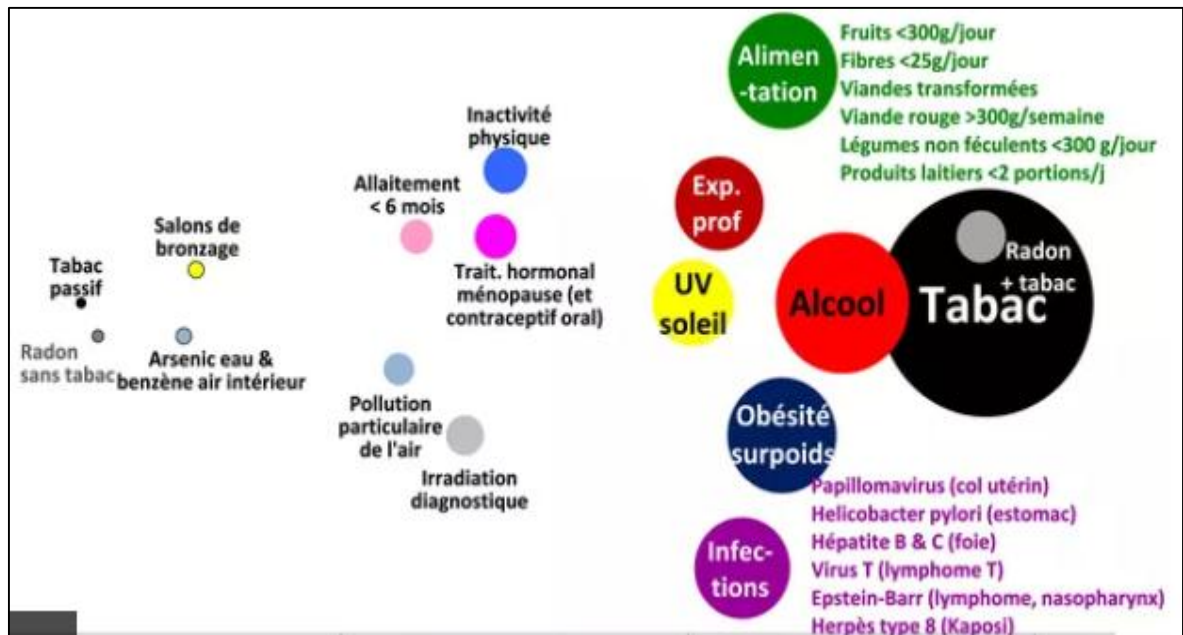
Les médecins sont généralement incapables d'expliquer pourquoi une personne est atteinte par le cancer contrairement à d'autre. Cependant, la recherche montre qu'il existe des facteurs qui augmentent le risque.

- avancement dans l'âge : La vieillesse est le principal facteur de risque de la maladie cancéreuse. La plupart des types de cancer infectent les gens qui ont plus de 65 ans. Cependant, les personnes peuvent être affectées par tous les âges, y compris les enfants, son également touchés par le cancer (white et al., 2014).
- Le tabagisme : est la cause de décès la plus évitable. des centaines de milliers de personnes meurent chaque année des suites d'un cancer lié au tabagisme, à l'usage de produits du tabac ou se trouver dans un lieu où l'on fume du tabac (tabac environnemental ou passif). Les fumeurs sont plus sensibles que les non-fumeurs à la maladie cancer du poumon, du larynx, de la bouche, de l'œsophage, de la vessie, des reins et la gorge, l'estomac, le pancréas et le col de l'utérus ; sont également plus exposés à la leucémie myéloïde aiguë (cancer qui commence dans la moelle osseuse).Quant à ceux qui utilisent du tabac sans fumée (par odeur ou mastication) ils sont plus à risque de développer un cancer de la bouche (o'Keeffe et al., 2018).

- Rayons de soleil : Ce sont les rayons ultraviolets émis par le soleil, les lampes solaires et les cabines de bronzage. Il provoque le vieillissement et les dommages de la peau, ce qui entraîne le cancer de la peau (Andreassi, 2011).
- rayonnement ionisant : Les rayonnements ionisants peuvent endommager les cellules, entraînant un cancer. Ce type de rayonnement provient de rayons qui pénètrent l'atmosphère terrestre provenant de l'espace extra-atmosphérique, précipitations radioactives, gaz radon, rayons X et autres sources (Ryan, 2012).
- Certains produits chimiques et autres substances : Ceux qui travaillent dans certains emplois (tels que les travailleurs de la peinture et de la construction, Ceux qui travaillent dans des usines chimiques) sont plus susceptibles d'être atteints avec le cancer, plusieurs études ont prouvé que l'exposition à l'amiante, le benzène, la benzidine, le cadmium ou le nickel ou le chlorure de vinyle à l'intérieur du lieu de travail peuvent causer des cancers (Barsouk et al., 2020).
- Certains virus et bactéries : Une infection par un certain type de virus ou de bactérie peut augmenter votre risque de cancer : Papillomavirus humain, Infection par le virus de l'hépatite B et C, virus des lymphocytes T, Le virus de l'immunodéficience humaine, le virus d'Epstein-Barr, Virus de l'herpès humain 8, Bactérie Helicobacter pylori (Jangam et al., 2020).
- certaines hormones : Les médecins peuvent recommander de prendre l'hormone œstrogène seul ou œstrogène avec progestatif, afin de contrôler certains problèmes somatique (comme les épisodes de température élevée du haut du corps, sécheresse vaginale et ostéoporose) qui peuvent survenir pendant la ménopause (ménopause). Cependant, des études ont montré que l'hormonothérapie peut avoir des effets secondaires graves. Peut-être que les hormones augmentent le risque de cancer du sein, de crise cardiaque ou AVC ou caillots sanguins (Folkerd et Dowsett, 2013).
- l'alcool : Boire de l'alcool pendant plusieurs années peut augmenter le risque de Cancer de la bouche, de la gorge, de l'œsophage et du larynx foie et sein. Le risque augmente avec une augmentation de la quantité d'alcoolique la personne consomme (Boffetta et Hashibe, 2006).
- Malnutrition, manque d'activité physique ou surpoids : Ceux qui suivent une mauvaise alimentation ou ne pratiquent pas d'activité physique peuvent être exposés au risque de développer plusieurs types de cancer, des études indiquent, par exemple, que les personnes qui mangent des aliments riches en matières grasses sont plus susceptibles de à risque de



cancers du côlon, de l'utérus et de la prostate (Bianchini et al., 2002). la figure 01 illustre les différents causes du cancers :



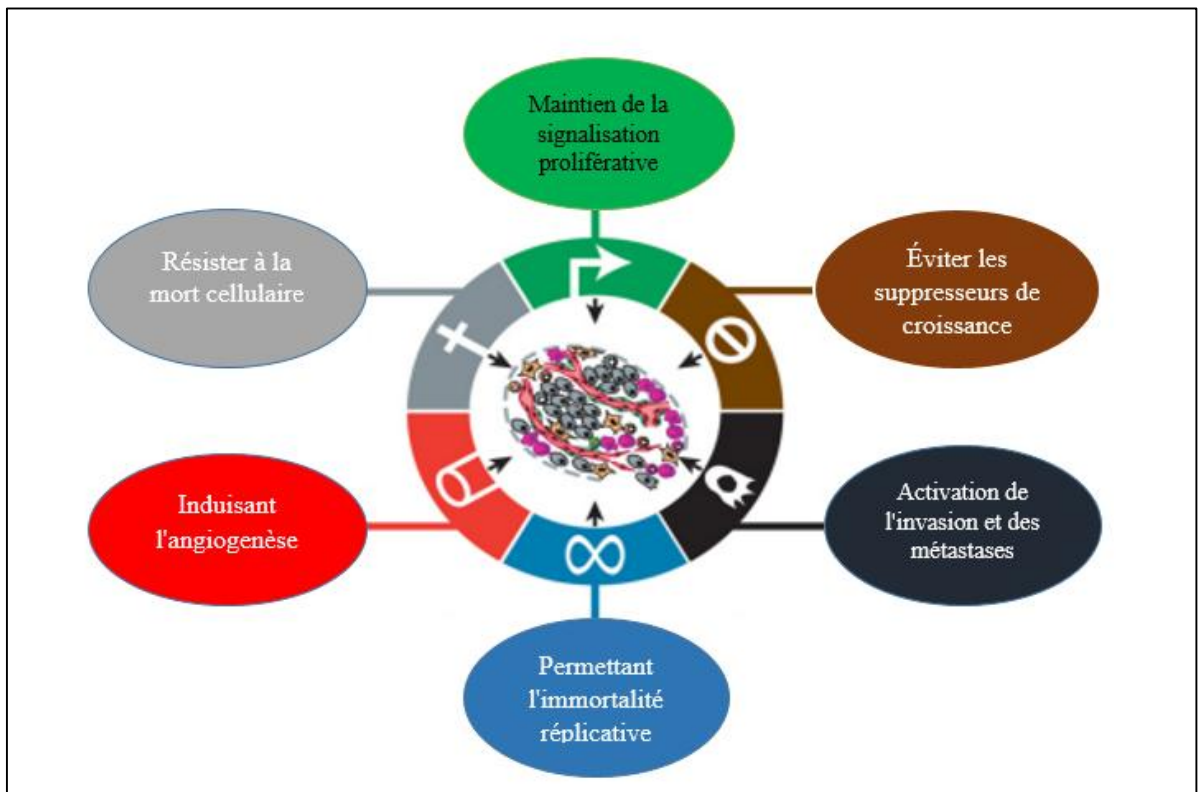
**Figure 1** : les causes des cancers (Cécile Thibert, 2019)

### I.3 Les caractéristiques du cancer

Malgré leur diversité, les cancers humains ont plusieurs points communs fondamentaux et montrent chacun de ces paramètres à des degrés divers. La plupart de ces propriétés ont également été trouvées individuellement dans d'autres maladies, dont certaines sont même dans les réponses d'adaptation physiologique (schulz, 2005) (figure 02).

- ✓ La Stimulation non physiologique de la croissance cellulaire par :
  - Production autocrine de facteurs de croissance.
  - Surexpression et activation de leurs récepteurs.
- ✓ Échappement à l'apoptose
  - Sécrétion de facteurs de survie (IL-3).
  - Inactivation des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire (mutation des gènes p53 et RB).
- ✓ Capacité de multiplication illimitée générée par l'absence de sénescence à cause de la dépression de la télomérase.
- ✓ Capacité d'invasion illimitée par franchissement de la membrane basale :
  - Production de protéases.
  - Perte de l'inhibition de contact.

- ✓ Perte de la capacité de réparation de l'ADN altéré.



**Figure 2:** les caractéristiques du cancer (Hanahn et weinberg, 2000)

#### I.4 Les gènes du cancer et gènes suppresseur de la tumeur :

Le cancer est essentiellement une maladie génétique. Au cours de la dernière décennie, de nombreux gènes importants responsables du développement de divers cancers ont été découverts, leurs mutations ont été précisément identifiées et leurs voies d'action ont été caractérisées (Vogelstein et Kinzler, 2004). Les cancers naissent de mutations variées, qui s'accumulent et se combinent au fil du temps et qui touchent :

- **Les proto-oncogènes** : ces mutations transformant ces gènes aux fonctions parfaitement physiologiques en leurs versions oncogènes, responsables d'une stimulation incontrôlée des divisions cellulaires (LEE et Muller, 2010).
- **Gènes suppresseurs de tumeurs** : normalement inhibent le cancer en s'opposant à l'action des oncogènes, favorisant la réparation de l'ADN muté, ou le contrôle du développement des tissus (Junien, 1986). Lorsque les gènes suppresseurs de tumeur ne fonctionnent pas correctement, les cellules peuvent se développer hors de contrôle, qui peut mener au cancer (American Cancer Society, 2014).

De nombreux proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs sont exprimés et ont des fonctions importantes au cours du développement des mammifères, il est clair que le cancer implique souvent l'activation inappropriée des voies génétiques utilisées au cours du développement normal (Matisse et Joyner, 1999).

Le gène suppresseur de tumeur p53 en est l'exemple le plus frappant car il est muté dans environ la moitié de presque tous les types de cancer provenant d'un large éventail de tissus (Harris et Hollstein, 1993). Le p53 est au centre d'une multitude de voies de signalisation, qui contrôlent le cycle cellulaire et maintiennent l'intégrité du génome humain. La protéine p53 est un facteur de transcription et elle devient active quand elle est se trouve sous forme d'un homotétramère (4x393 résidus d'acides aminés) (Andreas et al., 2012). P53 peut interagir avec le système HIF mais peut également avoir des effets directs sur les régulateurs de l'angiogenèse ou interférer avec les mécanismes de traduction des facteurs d'angiogenèse (North et al., 2005).

Le gène suppresseur de tumeur du rétinoblastome (RB) est fonctionnellement inactivé dans un large éventail de cancers pédiatriques et adultes, et une pléthore de fonctions cellulaires et de partenaires ont été identifiés pour la protéine RB. Les données sur les tumeurs humaines et les études sur des modèles de souris indiquent que la perte de la fonction RB contribue à la fois à l'initiation et à la progression du cancer (Burkhart et Sage, 2008).

Ces gènes participaient au processus de cancérisation par perte de fonction. La cancérisation impliquait donc plus généralement des processus multi-étages de dérèglements successifs du contrôle de la croissance cellulaire, impliquant l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes d'anti-prolifération (Soussi, 2000). D'autres gènes suppresseurs de tumeurs importants dans les cancers humains, tels que la polypose adénomateuse du coli, la tumeur de Wilms de type 1 et la neurofibromatose de type 1 (Harris et Hollstein, 1993).

### **I.5 Les étapes de processus cancérologique :**

La cancérologie est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse (Lasfargues, 2015). Cette transition est causée par l'accumulation d'altérations génétiques qui altèrent l'activité de gènes très spécifiques. Ainsi, la transformation néoplasique comprend plusieurs étapes : activation d'un proto-oncogène, inactivation d'un gène suppresseur de tumeur et dysfonctionnement d'un point de contrôle

du cycle cellulaire (Iarmarcovai, 2008). De plus, le délai qui s'écoule entre le premier événement initiateur (quand sa survenue est connue avec précision) et l'émergence clinique d'un cancer peut être très long, jusqu'à 60 ans (Tubiana, 2008).

La cancérogenèse est multiphasique (figure 03), associant des phases de mutations qui réalisent l'initiation cellulaire et des mécanismes épigénétiques tels que la promotion qui favorise l'expansion clonale des cellules initiées et une phase de progression (Botta, 2013).

### **I.5.1 L'initiation :**

Au cours de laquelle des modifications du noyau cellulaire vont permettre à une cellule normale d'acquies des propriétés l'amenant progressivement à une transformation en cellule tumorale (cellule initiée) (Lasfargues, 2015). Ces modifications sont; altérations endogènes de l'ADN, effet des radicaux libres sur l'ADN, altérations causés par des facteurs environnementaux cancérogènes. Une altération de l'ADN (mutation) n'est transmise aux cellules dérivant de la cellule « initiée », que si elle n'est pas destinée à mourir et si les altérations de l'ADN ne sont pas réparées (Pierre-Henri Duée, 2011). La théorie classique veut que l'initiation soit la création d'une lésion primaire au niveau moléculaire et de façon irréversible, c'est-à dire que l'initiation est liée à l'action génotoxique des agents (effets non exprimés mais transmissibles) (Chouroulinkov et al., 1978). Dans la cancérogenèse humaine, les mutations initiales n'apparaissent pas comme une étape limitant ou cruciale (Tubiana, 2008).

### **I.5.2 La promotion :**

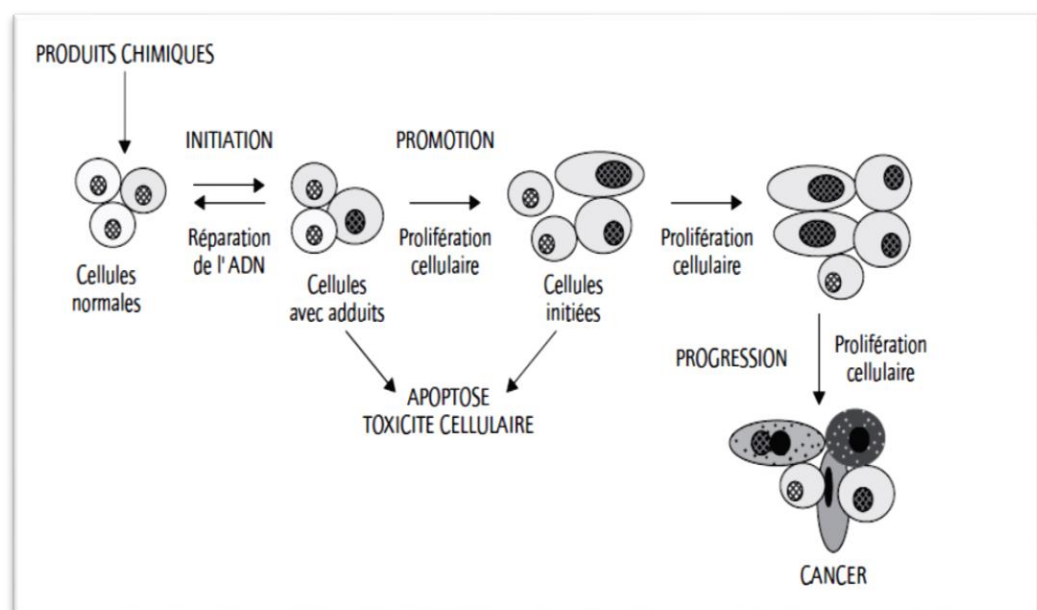
Permet ainsi l'expression de la mutation sous forme de clone de cellules transformées à avantage sélectif de croissance (Botta, 2013). Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont déréguler certains des mécanismes qui contrôlent la multiplication cellulaire (Pierre-Henri Duée, 2011). L'alcool et l'amiante provoquent irritation et prolifération cellulaire. Même dans le cas du tabac, le rôle de la promotion apparaît comme plus important que celui des mutations (Tubiana, 2008). La réversibilité du phénomène est fortement dépendante de la dose et de la fréquence du traitement (Chouroulinkov et al., 1989). L'épidémiologie montre que les agents de promotion (hormones, alcool, amiante, etc.) sont plus fréquemment incriminés dans la cancérogenèse humaine que les mutagènes (Monier et Tubiana, 2008). Parmi les promoteurs, on retrouve des esters de phorbol, des hormones naturelles et la

tétrachlorodibenzo-p-dioxine. Un cancérogène complet doit donc être à la fois initiateur et promoteur (Botta, 2013).

### I.5.3 La progression :

Est une phase complexe qui consiste en la vascularisation de la tumeur (angiogenèse) et en l'acquisition de la capacité d'invasion (métastases) (Pierre-Henri Duée, 2011). La conversion maligne des papillomes squameux en carcinomes se produit spontanément à une faible fréquence (Hennings et al., 1993). Le nombre d'événements génétiques nécessaires fait encore débat, mais au moins pour certaines tumeurs solides (par exemple carcinomes coliques), il est vraisemblablement de 7 à 8, ce qui présuppose qu'une instabilité génétique apparaisse au cours cette phase (Monier, 2000).

En conclusion, la cancérogenèse apparaît donc bien comme un processus multifactoriel au cours duquel les modifications génotypiques et phénotypiques concourent à l'apparition d'un clone de cellules transformées (Botta, 2013). Ces cellules ont acquis un certain nombre de propriétés qui les différencient d'une cellule normale : la capacité de proliférer, une résistance à l'apoptose, la capacité d'angiogenèse, d'invasion et diffusion métastatique (dissémination par voie sanguine ou lymphatique pour gagner des organes distants). (Lasfargues, 2015) A chacune des étapes de la cancérogenèse, depuis la plus précoce (la génotoxicité) jusqu'à la plus tardive (le clone tumoral constitué), l'environnement et l'hérédité sont en étroite interaction. (Iarmarcovai, 2008).



**Figure 3** : Les étapes du processus de cancérogenèse (Lasfargues, 2015)

## I.6 Traitement du cancer :

Plus de cinquante ans, les premiers médicaments anticancéreux ont été utilisés dans le traitement des leucémies et des lymphomes, ils sont nombreux, et leurs mécanismes d'action variés, ils sont pour but la destruction des cellules tumorales. Les médicaments anticancéreux sont toxiques pour toutes les cellules de l'organisme à renouvellement rapide, pour cela ils sont dits « médicaments cytotoxiques ». Pour cibler les cellules malignes, des recherches sont en cours pour élaborer des médicaments qui leur sont toxique mais épargnant les cellules saines ; ces médicaments sont des anti-oncogène, anti métastatique et anti-angiogène (Robert, 2015).

### I.6.1 Traitements conventionnels

#### I.6.1.1 Chirurgie :

La chirurgie est une méthode de prélèvement d'une biopsie dans la lésion suspecte, à réséquer la tumeur primitive, pour traiter les cancers localisés, comme les cancers du sein, du colon ou du poumon, elle peut être empêchée par la localisation ou l'extension de la tumeur et des métastases à distance. La chirurgie peut contribuer à la stratification de la maladie (figure 04).

Pour le cancer ovarien, l'objectif est l'élimination de la grande quantité de tissu tumoral afin d'amplifier l'efficacité de la chimiothérapie (Goldman et Masson, 2015). La chirurgie tumorale garde son importance en excisant la zone de protection vasculaire qui représente le centre de toute masse tumorale significative pour obtenir un rétrécissement tumoral massif, favorisant ainsi le rôle du traitement adjuvant (Elias, 2005).



**Figure 4 :** Chirurgie-gynécologie (Chantalle, 2019).

### I.6.1.2 Chimiothérapie :

la chimiothérapie est devenue une arme thérapeutique majeure de la plupart des cancers, utilisées en association avec la chirurgie et la radiothérapie, ou utilisée seule dans certaines tumeurs dites « chimiocurables », comprenant généralement plusieurs médicaments (polychimiothérapie) administrés en cycles successifs séparés de quelques semaines, Elle impose une surveillance attentive des patients en raison de la toxicité importante, depuis que la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante est venue apporter une utilité majeure à l'amélioration des patients atteints de cancer (Robert, 2015). Les nausées et vomissements sont l'un des effets secondaires le plus dangereux chez les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse. Elles peuvent induire des impacts majeurs sur la qualité de vie des patients, sur leur vie sociale et relationnelle, sur leur activité quotidienne, professionnelle (Durand et al., 2009).

**Tableau 01** : Les effets secondaires de chimiothérapie (santucci et al., 2011)

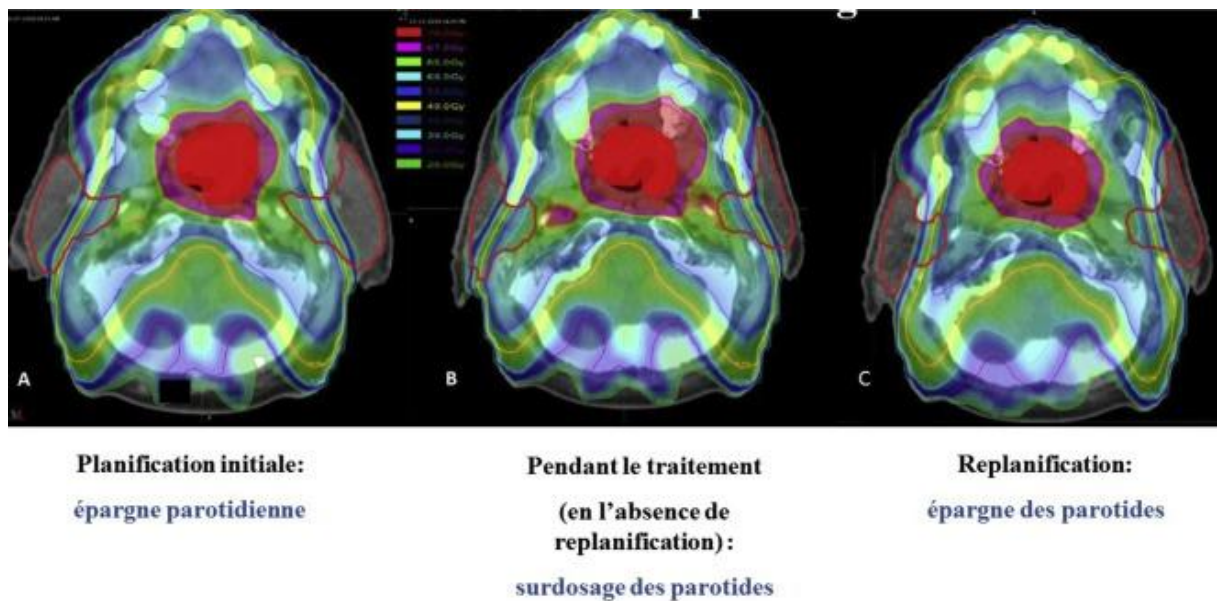
Effets indésirables	Début post chimiothérapie	Réversible	Prévention	Traitement
Algïe, hyperthermie	Quelques heures	Oui	Anxiolytiques, paracétamol	Antipyrétiques, antalgiques, anxiolytiques, paracétamol, neuroleptiques, corticostéroïdes
Allergie	Quelques minutes à quelques jours	Oui	Corticoïdes, antihistaminiques	Anti-histaminique, corticoïdes, bronchodilatateur
Alopécie	10 jours	Oui	Non	Perruque, bonnet, foulard, minoxidil
Syndrome mains-pieds, sécheresse cutanée	Une à plusieurs semaines	Oui	Non	pyridoxine, AINS, célécoxib, crème hydratante
Diarrhée, crampes, constipation	Quelques heures à quelques jours	Oui	Sulfate d'atropine (irinotécan)	Anti-diarrhéiques, laxatifs, anti-spasmodiques
Cardiotoxicité	Quelques jours à plusieurs mois	Oui/non	Dexrazoxane	Digitaliques, IEC, diurétiques, bêtabloquants
Fœto/enfryo toxicité	ND	Non	Contraception efficace	Non
Stérilité	ND	Oui/Non	Prélèvement de gamète, protection ovarienne	Non
Infection	Une à 3 semaines	Oui	G-CSF, prophylaxie anti-infectieuse	Anti-infectieux
Myélotoxicité	Une à plusieurs semaines	Oui/non	G-CSF, EPO	G-CSF, EPO, transfusion
Mucite, stomatite	Quelques jours	Oui	Soins locaux, Prophylaxie anti-herpétique, palifermine (autogreffe de cellules souches hématopoïétiques), stimulation de la salivation	Soins locaux, anti-infectieux
Nausées-vomissements	Immédiat à quelques jours	Oui	Corticoïdes, antiémétiques, anxiolytiques, conseils diététiques	Antiémétiques
Neurotoxicité	Quelques heures à plusieurs mois	Oui/non	Non	Benzodiazépine, antidépresseurs tricycliques, carbamazépine, venlafaxine, prégabaline

*INS* :anti-inflammatoire non stéroïdien ; *G-CSF* :granulocyte-colony stimulating factor;

*EPO* :érythropoïétine.

### I.6.1.3 Radiothérapie :

L'histoire de la radiothérapie se divise en trois périodes principale; La période du kilovoltage et du radium (1900–1939) , a permis de contrôler des tumeurs superficielles, accessibles ou très radiosensibles. La période du mégavoltage (1950–1995) avec le télécobalt et les accélérateurs linéaires a permis de distribuer des doses efficaces dans tous les territoires de l'organisme. La radiothérapie assistée par ordinateur (1995-2010), avec la révolution du numérique (informatique, imagerie moderne, robotisation des appareils) et les collimateurs multilames (CML) (figure 05). Elle joue un rôle thérapeutique et conservateur dans la majorité des cancers (Gérard et al., 2010). à l'aide des techniques d'imagerie anatomique une dose plus élevée de rayonnement ionisant libérée dans le volume tumoral cible tout en limitant l'irradiation des tissus sains avoisinants (Giammarile et al.,2007), elle est plus souvent associée à une chimiothérapie (Mornex et al., 1999).



**Figure 5 :** Radiothérapie guidée par image (Crevoisier, 2016).

#### ❖ La radiothérapie conformationnelle :

Une technique utilisée pour irradier et traiter un volume tumoral cible intracrâniens tout en évitant autant que possible les tissus sains périphériques et les organes à risque consiste à utiliser un collimateur micro-multilame (Kulik et al., 2002).



**❖ La radiothérapie stéréotaxique :**

Est une technique qui présente un fort potentiel thérapeutique, consistant à irradier une tumeur à une dose très élevée par séance, nécessite toutefois une précision balistique très importante afin de minimiser les toxicités aux tissus sains adjacents. Initialement appliquée aux localisations cérébrales, elle peut s'étendre aux localisations pulmonaires et hépatiques (Ayadi et al., 2010).

La radiothérapie est responsable de nombreux effets secondaires, aigus incluent l'érythème cutané, la desquamation, la déhiscence de la plaie et l'infection, tardivement incluent des modifications pigmentaires, la télangiectasie, la fibrose et l'alopécie (Kwan et al., 2022).

**I.6.1.4 Hormonothérapie :**

La première hormonothérapie a été utilisée durant les années quatre-vingt dans un esprit différent de celui actuel (Debled et al., 2006). L'hormonothérapie est une stratégie thérapeutique anticancéreuse, qui a pour but d'inhiber l'activité hormonale qui maintient la survie et la prolifération des cellules tumorales. Basée sur trois stratégies : Blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'inhibition de la synthèse hormonale et l'inhibition de l'action des hormones (figure 06). Indiquée en association ou non avec la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (Clere et Faure, 2018). Il ya différentes formes de l'hormonothérapie :

**❖ L'hormonothérapie palliative :**

Lorsque le cancer est en phase métastatique et n'est plus guérissable.

**❖ L'hormonothérapie adjuvante :**

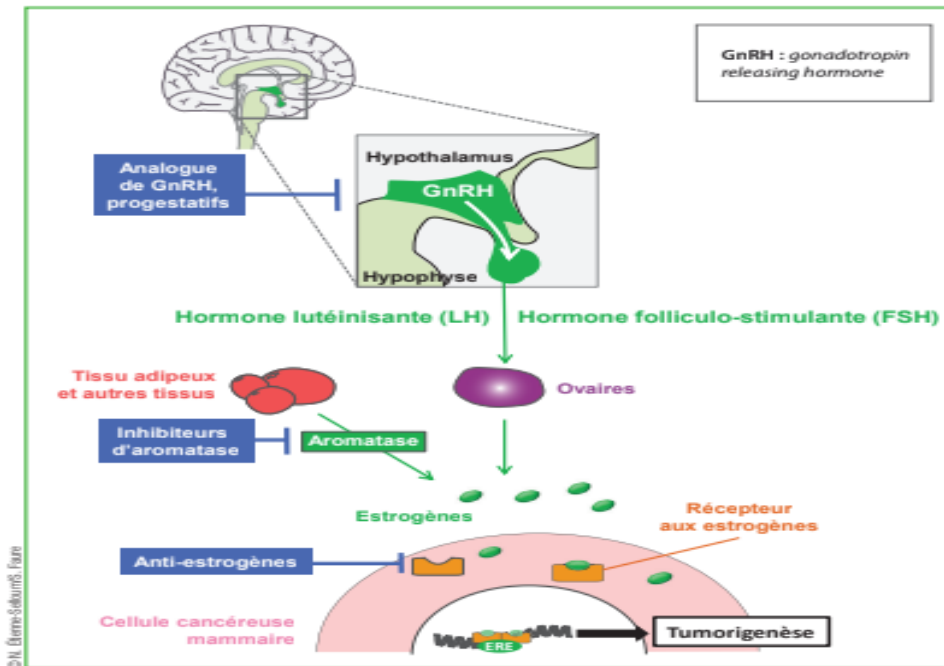
Suite à une excision de tumeur en cas de risque de métastase.

**❖ L'hormonothérapie néoadjuvante :**

Lorsque la tumeur ne peut être traitée à cause de son volume trop important ou en extension locale, dans ce cas, une chirurgie locale sera effectuée, ou radiothérapie (Clere et Faure, 2018). Les femmes âgées sont les premières patientes à avoir bénéficié de l'hormonothérapie néoadjuvante (Mauriac et Debled, 2004).

**❖ L'hormonothérapie bio-identique :**

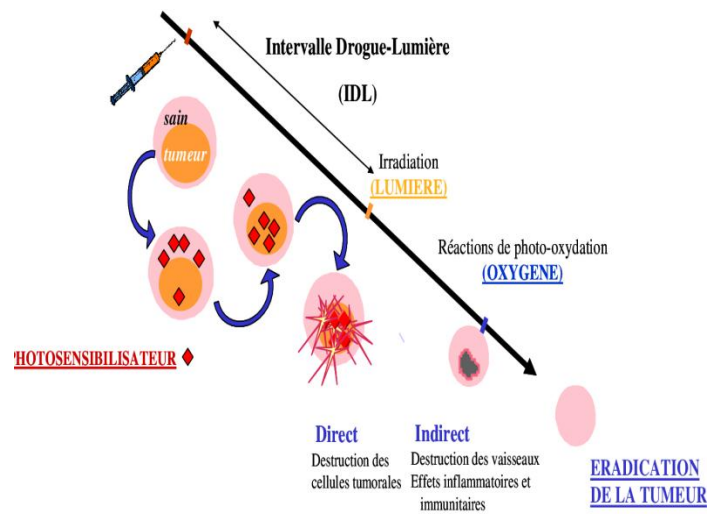
La thérapie hormonale substitutive « bio » se réfère à l'usage des hormones qui sont identiques en tous points aux hormones produites naturellement par le corps (Gillson et Marsden).



**Figure 6 :** l'hormonothérapie du cancer du sein.

#### I.6.1.5 Thérapies photodynamiques :

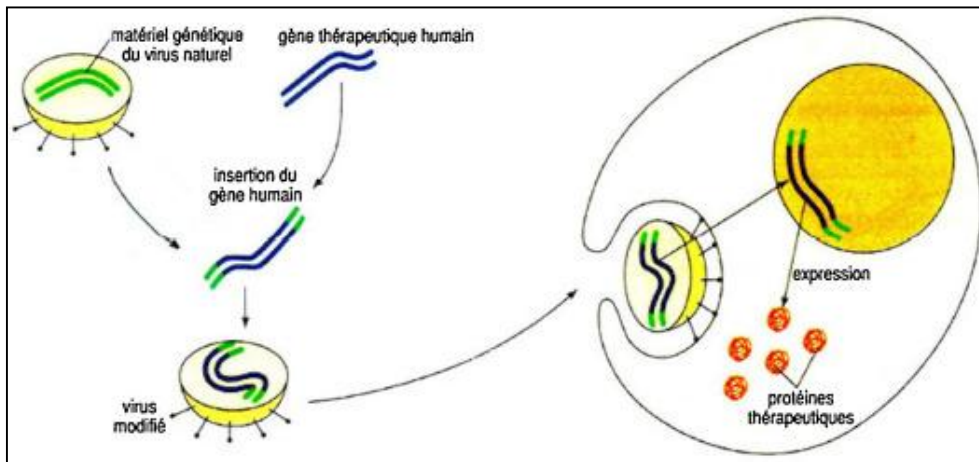
La thérapie photodynamique (PDT) est un traitement anti-néoplasique reposant sur la destruction d'un tissu tumoral, sensibilisé par un photosensibilisant administré par voie générale, par une lumière laser. Le photosensibilisant le plus utilisé est le photofinish (Maunoury et al., 2009). Le transfert d'énergie à l'oxygène, après l'excitation du photosensibilisateur, permet de générer la formation d'espèces réactives de l'oxygène, (Frochot et al., 2015). Qui provoque des réactions de photo-oxydation, induisant des altérations irréversibles dans les lipides, les protéines ou les acides nucléiques de la membrane cellulaire, conduisant à la mort cellulaire par nécrose et/ou apoptose (Yanalâh et Moussaoui, 2021) (figure 07).



**Figure 7 :** Thérapie photodynamique des cancers (Morosini, 2010).

#### I.6.1.6 Thérapies géniques :

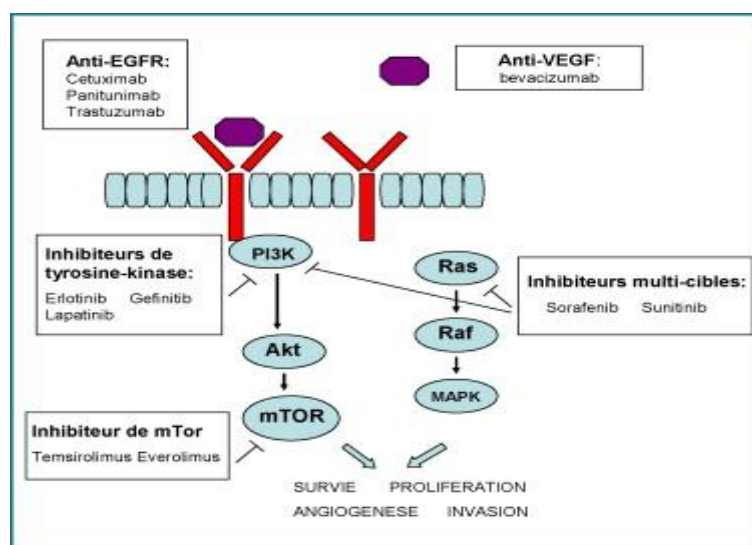
Selon les expériences précliniques des années 1980, les résultats accumulés, montrant que la thérapie génique est indiquée pour traiter nombreuse pathologie humaine tels que cancers maladies géniques acquises ou héréditaires ,SIDA.... , ou arrivée depuis les années 1990 au maturité, dont les essais clinique remarquent quelques améliorations des malades (Valère, 1996).La thérapie génique du cancer repose sur l'introduction d'un ou de plusieurs gène (s) thérapeutique (s) dans les cellules cible, cellules tumorales, par des vecteurs non viraux ou viraux (figure 08). Le développement de thérapie génique donne un nouvel essor à l'immunothérapie active du cancer : l'expression intratumorale des gènes transféré qui stimule le système immunitaire, permet de diminuer les effets secondaires liés à une administration par voie générale ; la thérapie génique peut modifier aussi la composition protéique de la membrane cellulaire tumorales (Beauséjour, 2002).



**Figure 8 :** Mécanisme d’action de traitement génique (Pignard, 2015)

**I.6.2 Thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées est l’un des traitements plus utilisé en cancérologie en raison de leur efficacité. Connue depuis la plus lointaine d’antiquité (Gisselbrecht, 2008). Il existe différentes familles classées selon leur mode d’action. Les antiangiogéniques bloquent le facteur de croissance de l’endothélium vasculaire VEGF ou ses récepteurs. Les inhibiteurs de HER agissent en bloquant ces récepteurs, qui contrôlent différentes voies de signalisation intracellulaire. Les inhibiteurs de KIT, un récepteur membranaire. Un inhibiteur de tyrosine kinase. Enfin, les inhibiteurs de mTOR agissent sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (Dreyer et al., 2009) (figure 09).



**Figure 9 :** Mode d’action de thérapies ciblées (Laurent, 2011).

### **I.6.2.1 Thérapie anti-angiogénèse :**

L'angiogénèse est un élément essentiel dans le processus d'oncogénèse et de prolifération tumoral (Marco, 2011). Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est un facteur clé dans ce processus (Lièvre, 2008). Les thérapeutiques antiangiogéniques sont des progrès scientifiques prometteuses et porteuses d'espoir dans le traitement de la maladie cancéreuse (ElMesbahi, 2011). Elles ciblent les cellules endothéliales en phase de prolifération ou neutralisent le facteur proangiogénique VEGF (anticorps monoclonaux), et ses récepteurs (inhibiteur de tyrosine kinase) (Le Bouteiller, 2012). D'autres stratégies d'inhibition de l'angiogénèse sont en cours d'évaluation, ciblant la voie du VEGF ou d'autres voies impliquées dans l'angiogénèse (Lièvre, 2008). Les médicaments antiangiogéniques peuvent être associés à une toxicité cardiovasculaire, hypertension et protéinurie (ElMesbahi, 2011).

#### **❖ Anticorps monoclonaux :**

Les anticorps monoclonaux sont des outils thérapeutiques dans différents domaines cliniques (Teillaud, 2009). Découverts par Kohler et Milstein en 1975 (Prin-Mathieu et al., 2003), appelés les "mab", ce qui vient de l'anglais monoclonal anti-bodies (Bardet et al., 2013). Ils ont une action extracellulaire, des effets secondaires cutanés qui sont différents en fonction des molécules utilisées (Deslandres et al., 2008). À ce jour, 22 anticorps monoclonaux sont sur le marché et plus de 200 sont évalués dans des essais cliniques (Teillaud, 2009).

#### **❖ Inhibiteur de tyrosine kinase :**

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des petites molécules ayant à action intracellulaire (Deslandres et al., 2008). Qui traversent la membrane cellulaire et ciblent la transduction du signal au niveau des récepteurs des facteurs de croissance et de protéines cytoplasmiques ont une activité tyrosine kinase. Ils sont actuellement en plein essor en cancérologie (Boutayeb, 2012). Les inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles, entraînant des effets secondaires plus complexes avec une mal physiopathologie (Deslandres et al., 2008).

### **I.6.2.2 Immunothérapie :**

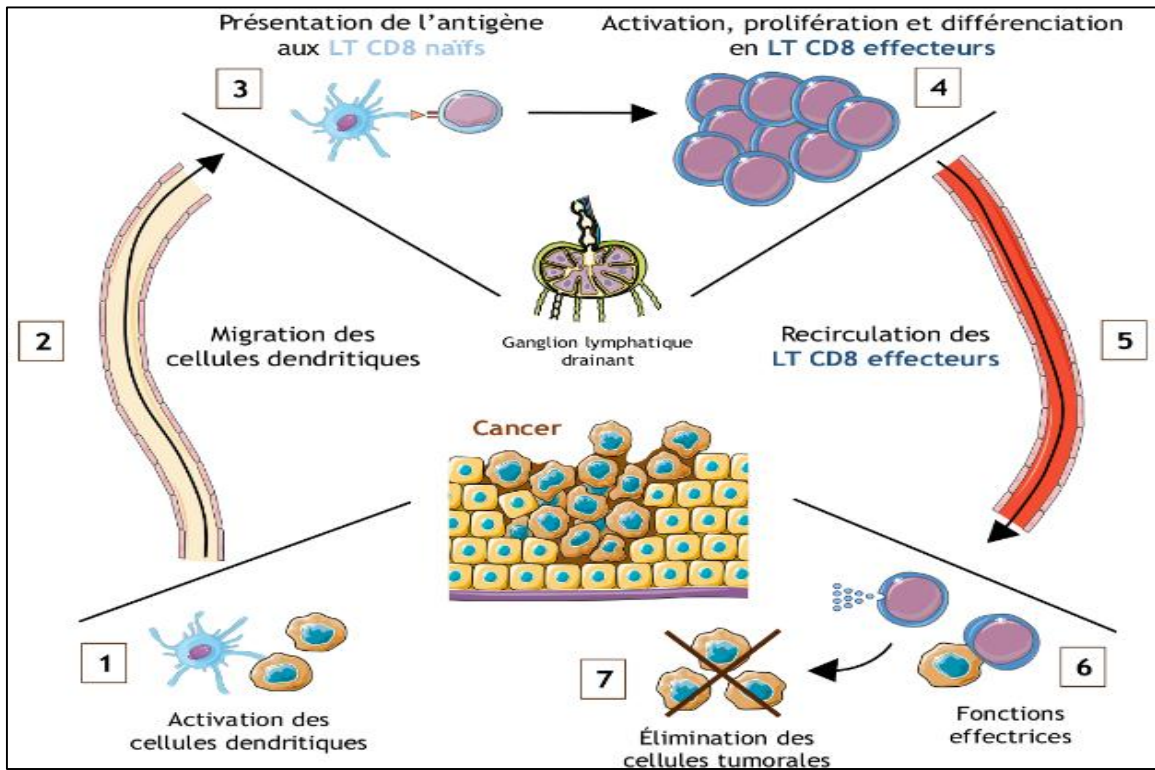
L'immunothérapie des cancers ou immuno-oncologie, est une révolution dans le traitement du cancer (Vivier, 2021). Née à l'aube du XX<sup>e</sup> siècle avec les injections intratumorales de bactéries par W.B. Coley, elle est constituée sur le corpus des théories de

la surveillance immunitaire en 1957, modifié par R.D. Schreiber en 2004. au XXI<sup>e</sup> siècle Les avancées des connaissances et des technologies ont permis son efficacité et son expansion où elle s'impose comme le 4<sup>e</sup> et le plus important pilier du traitement des cancers (Fridman, 2016). Connaît un essor sans précédent dans de nombreux types tumoraux (Verret et Loirat, 2016).

Les cellules NK participent à l'immunosurveillance tumorale et capable de tuer ou éliminer les cellules infectées ou mutées. Les cytokines et les chimiokines produits par les cellules NK façonnent une réponse immunitaire multicellulaire impliquant des cellules dendritiques et des cellules T, et qui aboutissent à un contrôle immunitaire durable des tumeurs. Les Anticorps monoclonaux, les Anticorps multi spécifiques et les Anticorps conjugués sont des anticorps thérapeutiques utilisés en immunothérapie des cancers (Vivier, 2021).

L'immunothérapie n'est plus uniquement d'activer le système immunitaire contre les cellules tumorales, mais de tenir compte également du microenvironnement immunosuppresseur induit par la tumeur, l'administration de l'anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab : Yervoy<sup>®</sup>) a obtenu une autorisation sur le marché pour les patients atteints de mélanomes métastatiques. Les anticorps anti-PD-1 (nivolumab : Opdivo<sup>®</sup>, pembrolizumab : Keytruda<sup>®</sup>) ont démontré leur efficacité dans les mélanomes métastatiques, les cancers du poumon avancés et les cancers du rein métastatiques. Et, dans la maladie de Hodgkin, cancers de la tête et du cou, cancer de la vessie, cancer de l'estomac, etc..... Dans des essais de phase I et II. La levée du frein sur le système immunitaire induit par ces molécules, entraîne à l'apparition des effets secondaires prévisibles de type auto-immun (Granier et al., 2016).

Généralement leur effets indésirables sont légers et bénins, tels que maux de tête, fatigue oculaire, hyperactivité, insomnie ou somnolence parfois. Ils s'atténuent le plus souvent après quelques séances. Pour limiter ces effets, il est conseillé d'utiliser une puissance lumineuse modérée ou d'effectuer des séances courtes (cinq à dix minutes par jour) durant les premiers jours (Bandiera et al., 2019). La figure 10 présente l'effet de LT CD8 sur les cellules tumorales.



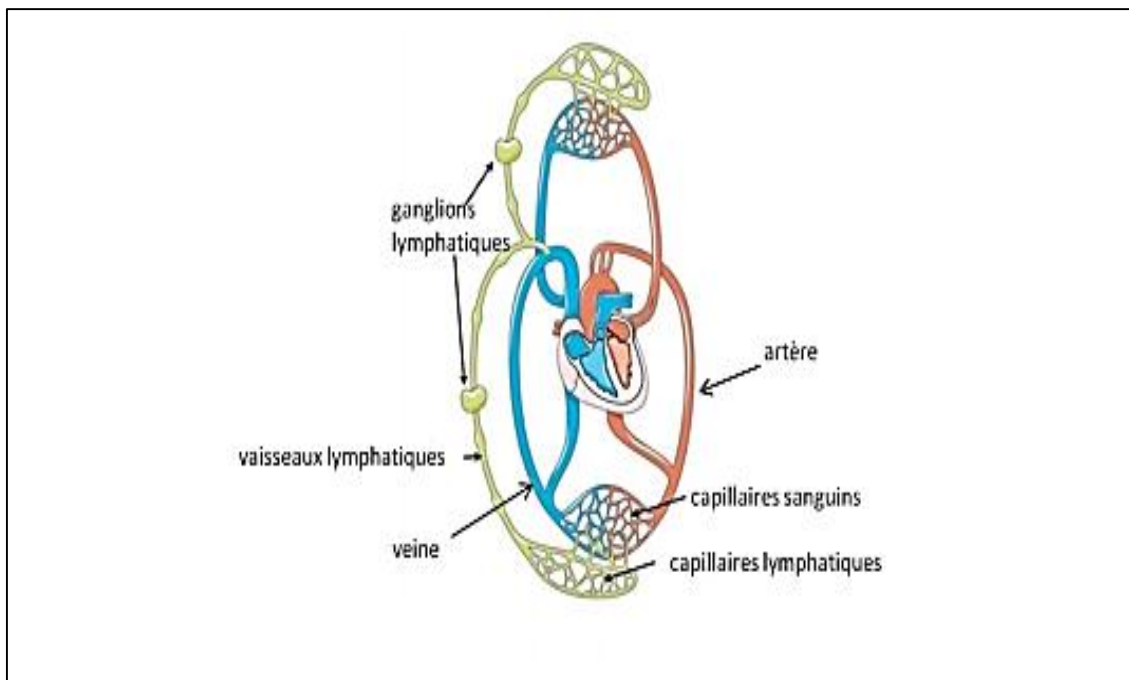
**Figure 10** : réponse immunitaire antitumorale des lymphocyte T, CD8 (Calvez, 2021).

***CHAPITRE II***  
***L'Angiogenèse***



## II. Le système vasculaire

- Le système vasculaire est un réseau complexe de branches (Figure 11). Il comprend à la fois voies afférentes formées par les artères.
- Les artères sont de gros vaisseaux sanguins Le calibre qui distribue le sang du cœur aux organes.
- Leur rôle est de fournir Sang et nutrition dans tout le corps. Voies efférentes, y compris Les veines transportent le sang et les déchets métaboliques des organes vers le cœur.

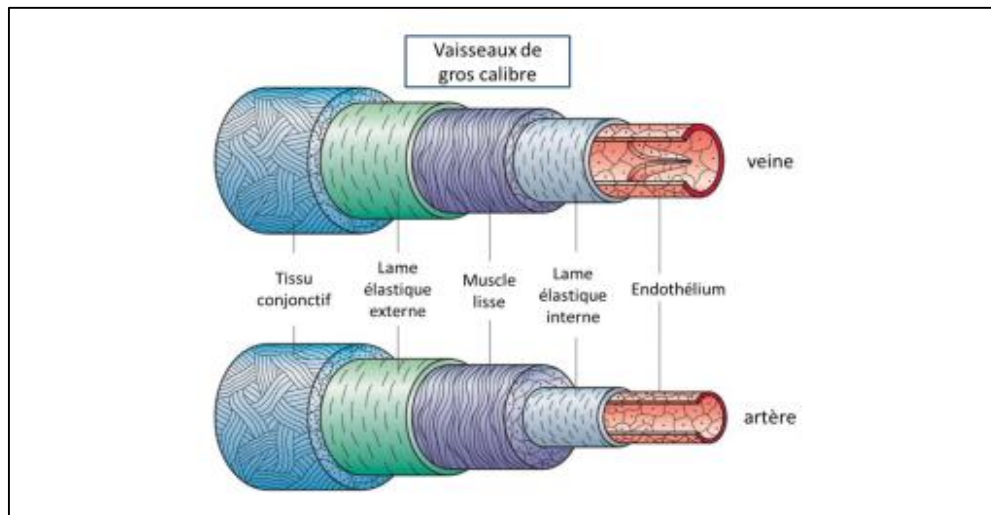


**Figure 11** : Organisation schématique du système vasculaire (Desroches-Castan, 2014).

Les artères sont constituées de trois couches. Une couche interne ou intima est l'endothélium qui est en contact avec le sang. Couche intermédiaire ou le milieu est recouvert de cellules musculaires lisses, ce qui le rend élastique. Cette zone Peut se dilater et se contracter pour s'adapter à la pression artérielle. Une couche périphérique rigide ou membrane externe est composée de collagène (Adams et Alitalo, 2007).

Les parois des veines sont minces et élastiques, et contrairement aux artères, elles sont Recouvertes de quelques cellules musculaires lisses (Cleaver et Melton, 2003) (Figure 12). Cette Les veines ont également des valves faites de tissu conjonctif et de cellules Les cellules endothéliales guident le flux sanguin et permettent aux sangs de revenir des organes vers cœur.

Le réseau lymphatique facilite également la circulation des nutriments et des hormones, Dans le drainage des fluides et impliqué dans le transport des cellules immunitaires. De plus le réseau de vaisseaux sanguins s'adapte pour diriger le flux sanguin en fonction des besoins de l'organisme à l'organisation. (Desroches-Castan, 2014).

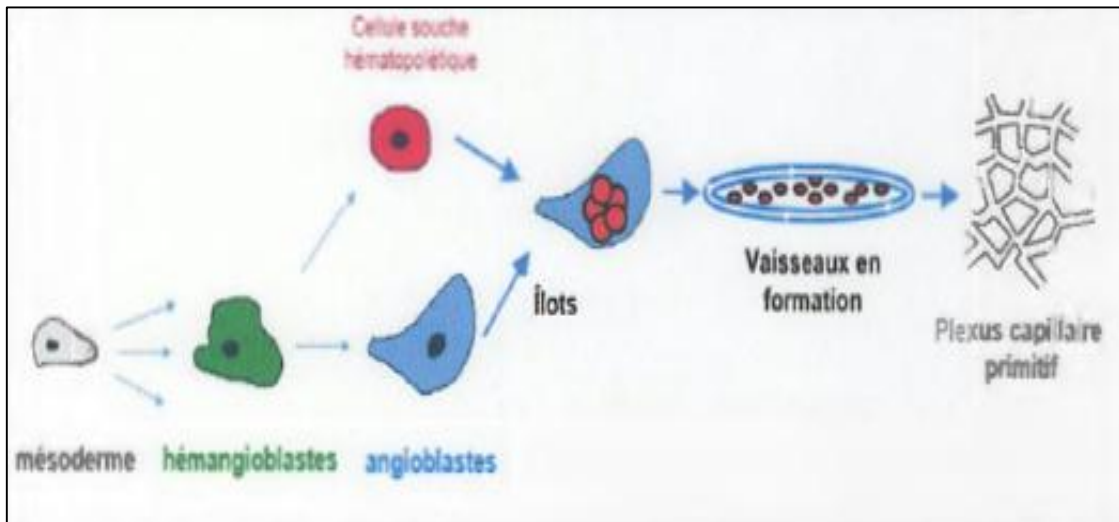


**Figure 12 :** Morphologie des artères et des veines (Desroches-Castan, 2014).

Les deux mécanismes impliqués dans le développement du réseau vasculaire sont la vasculogénèse et l'angiogénèse (Ribatti et al., 2015).

## II.1 La vasculogénèse

Lors de la vasculogénèse, les hémangioblastes (progéniteurs communs des cellules endothéliales et hématopoïétiques) apparaissent dans les îlots sanguins de l'aire extra embryonnaire et sur la paroi ventrale de l'aorte mésodermique. Les cellules en périphérie des îlots sanguins donneront naissance aux angioplasties, tandis que celles au centre reconstitueront les pros géniteurs hématopoïétiques. Les angioplasties s'assemblent en un plexus vasculaire primitif qui sera affiné en un réseau fonctionnel par angiogénèse et artériogénèse (Figure 13) (Carmeliet, 2004).



**Figure 13** : la vasculogénèse (carmeliet, 2004).

### II.1.1 VEGF (vascular endothelial growth factor)

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une molécule de signalisation et le principal acteur de l'angiogénèse. La liaison du VEGF à son récepteur VEGFR active les cellules endothéliales et donc la croissance des vaisseaux sanguins. Le VEGF stimule la néovascularisation des tumeurs, leur permettant de répondre à leurs besoins en oxygène et en nutriments (Shinkaruk et al., 2003). Le VEGF-A active la prolifération, la migration des cellules endothéliales aussi bien au cours de la vasculogénèse que de l'angiogénèse.

### II.1.2 L'hypoxie

L'hypoxie joue un rôle clé dans l'initiation du processus vasculogénèse et l'angiogénèse. On pourrait même dire que téléologiquement c'est largement Partie du mouvement principal dans le développement des conduits (vaisseaux sanguins, trachée) qui transportent l'oxygène vers tous les tissus du corps. L'hypoxie peut entraîner une série de Réponses systémiques et locales : augmentation du débit cardiaque, vasodilatation, Hyperventilation et augmentation de l'érythropoïèse due à la synthèse d'érythropoïétine (Corvol, 2008).

### II.1.3 HGF

Ce facteur influe non seulement sur la croissance des hépatocytes mais aussi sur celle d'autres types de cellules, notamment les cellules endothéliales. Il existe encore peu de résultats publiés sur la relation entre le HGF et la formation de micro-vaisseaux dans les tissus des tumeurs (Hilberg et al, 2008).

## II.2 Lymphangiogenèse

La lymphangiogenèse est le processus de formation des vaisseaux lymphatiques, qui Un réseau hiérarchique complémentaire au réseau sanguin se forme. Le réseau lymphatique joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie des tissus de l'intestin grêle, la surveillance immunitaire et l'absorption des graisses. Dans des conditions pathologiques, des défauts dans la capacité de drainage lymphatique conduisent à un lymphœdème avec inflammation interstitielle, entraînant une fibrose et une réponse immunitaire affaiblie. En revanche, une lymphangiogenèse anormale est souvent observée au cours de la croissance tumorale et est un facteur clé de la propagation métastatique (Wigle et Oliver, 1999).

La haute perméabilité nécessaire à la fonction lymphatique provient de un endothélium lâche et une membrane basale incomplète, et l'absence des péricytes et cellules musculaires lisses. Le maintien de la cohésion grâce aux fibres Élastomères qui ancrent les cellules endothéliales lymphatiques à la matrice extracellulaire. Le processus de la lymphangiogenèse reste mal compris. Au début du XIXe siècle, l'origine veineuse des lymphatiques a été proposée. Cette hypothèse est appuyée par des études récentes chez des souris déficientes en gène Prox-1 (Alitalo, 2004). Un facteur impliqué dans la différenciation lymphoïde. La présence de cellules lymphoblastoïdes du mésoderme a également été suggérée (Schneider et al., 1999).

Le VEGF-C est en effet l'un des principaux facteurs qui stimulent la lymphangiogenèse et induisent des métastases dans de nombreux cancers (Su et al., 2007). Le blocage de l'axe VEGF-C, -D/VEGFR3 inhibe la lymphangiogenèse tumorale et toute intervention sur cette voie modifie le développement lymphatique. Ainsi, la voie WNT1, qui inhibe l'expression de VEGF-C dans les mélanomes, réduit le développement des vaisseaux lymphatiques (Niederleithner et al., 2012). L'inhibition de la neuropiline 2 (NRP2), le corécepteur de VEGFR3, réduit, quant à elle, la migration des cellules endothéliales lymphatiques, mais pas leur prolifération in vitro et in vivo, diminuant ainsi l'incidence de métastases lymphatiques (Caunt et al., 2008). L'inhibition de MTOR (mammalian target of rapamycin) altère la lymphangiogenèse et les métastases (Patel et al., 2011). Dans les cancers de la tête et du cou. Bien d'autres molécules, comme le VEGF-A, le FGF2 (fibroblast growth factor), ou l'EGF (epidermal growth factor), favorisent le développement du système lymphatique dans le microenvironnement tumoral (Cao et al., 2012). Pourtant, dans un modèle murin de xéno greffe d'adénocarcinome pancréatique, l'inhibition du TGF $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) stimule le développement du système lymphatique, via l'expression de VEGF-

C, révélant ainsi un rôle pour cette molécule, non plus de facilitateur, mais de répresseur de la lymphangiogenèse.

### **II.3 L'angiogenèse**

L'angiogenèse se définit comme un processus complexe, multi-étages qui mène à la formation de nouveaux capillaires sanguins par l'excroissance ou le bourgeonnement de vaisseaux préexistants : capillaires ou veinules (Chabannes et al., 2001). Il s'agit donc d'un processus qui aboutit à la formation de néovaisseaux assurant ainsi une augmentation de l'apport nutritionnel et un phénomène d'expansion tissulaire. Ce processus peut intervenir au cours d'événements physiologiques et pathologiques. Chez l'adulte, l'angiogenèse survient de façon sporadique tout au long de la vie ; il représente par conséquent un phénomène relativement rare. Une exception cependant est l'angiogenèse physiologique dans le tractus génital de la femme (ovaire, endomètre) au cours du cycle menstruel et de la grossesse (croissance folliculaire et formation du corps jaune, reconstitution menstruelle de l'endomètre, implantation de l'œuf et formation du placenta). Une angiogenèse significative se produit également au cours de la cicatrisation, lors de phénomènes pathologiques comme l'endométriose, la rétinopathie diabétique la polyarthrite rhumatoïde et plus particulièrement lors de la formation et l'extension des tumeurs solides et des métastases (flokman, 1995). La formation des néovaisseaux à partir des vaisseaux préexistants fait intervenir des mécanismes complexes de régulation (autocrine et/ou paracrine) entre différents types cellulaires : cellules endothéliales, cellules lymphoïdes, cellules stromales : macrophages, fibroblastes, cellules mésenchymateuses et cellules tumorales quand il existe un processus néoplasique (Bernaudin et al., 2013). Ces éléments cellulaires sont capables de synthétiser des facteurs de croissance, des cytokines, des composants de la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) et des enzymes spécifiques dont les actions combinées ou coordonnées vont aboutir à la mise en place d'une néo vascularisation (Norrby, 1997). Les capillaires préexistants sont constitués d'une seule couche bordant de cellules endothéliales qui repose sur une membrane basale. Ces cellules endothéliales sont au cœur du processus angiogénique ; leur migration et leur prolifération vont aboutir à la formation de néovaisseaux. Plusieurs étapes sont impliquées dans l'activation des cellules endothéliales lors de l'angiogenèse.

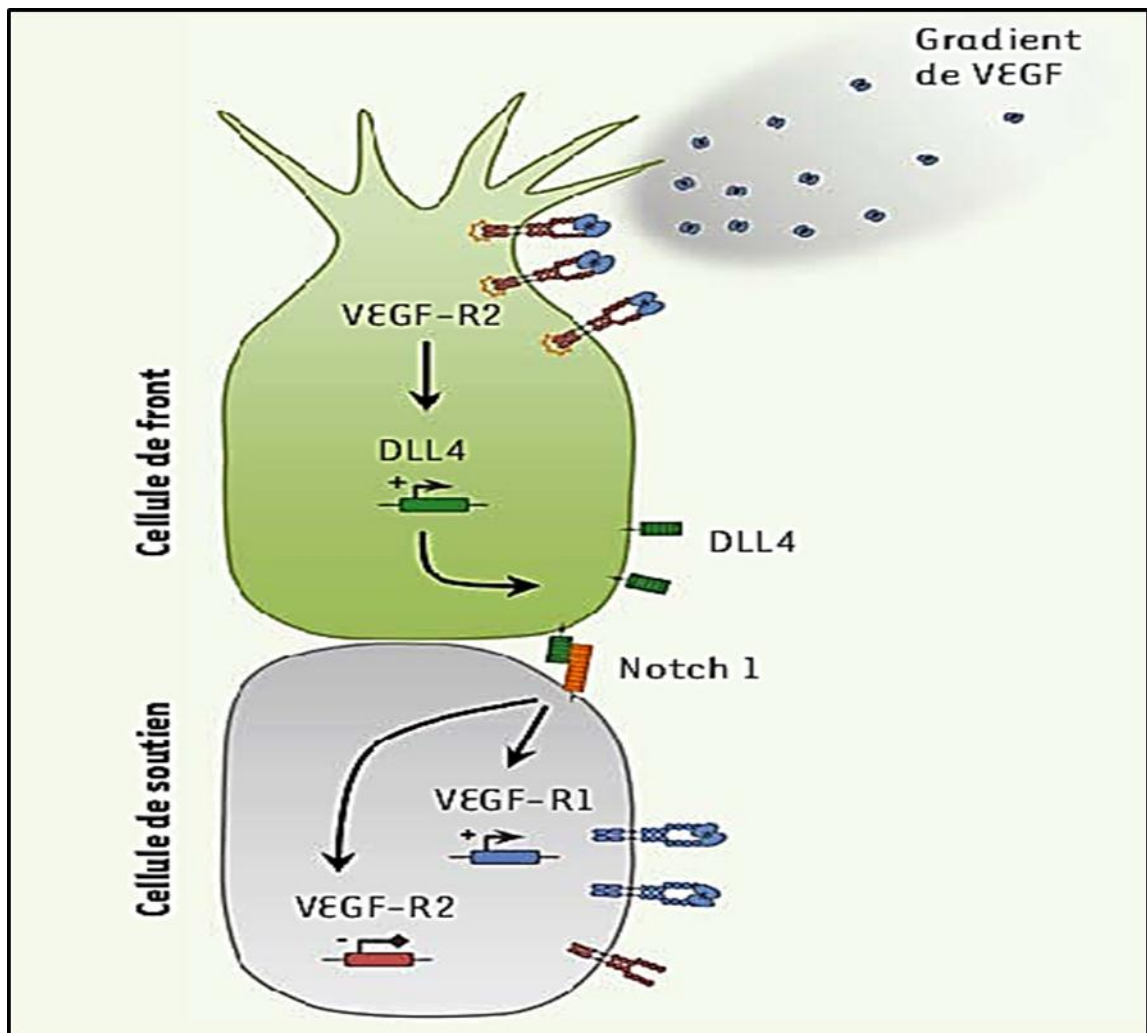
#### **II.3.1 Les étapes principales de l'angiogenèse :**

##### **II.3.1.1 La sélection**

La première étape de l'angiogenèse correspond à l'activation et à la sélection de cellules endothéliales. L'équilibre entre les signaux pro-angiogéniques et anti-

angiogéniques détermine le devenir des cellules endothéliales, qui peuvent alors rapidement les diriger vers un phénotype angiogénique et acquérir des propriétés migratoires ou prolifératives uniques. Ces deux actions les séparent en pré-cellules (cellules de pointe) qui poussent à partir des vaisseaux existants, se déplacent vers la source des signaux angiogéniques et guident les nouveaux vaisseaux, et soutiennent les cellules (cellules souches) qui prolifèrent derrière, permettant l'allongement Vaisseau sanguin (Treppe et Gavard, 2015).

Une concentration adéquate en VEGF (vascular endothelial growth factor) permet l'expression du DLL4 (delta-like ligand 4) dans la cellule de front et l'activation de la voie de signalisation impliquant son récepteur, Notch dans les cellules de soutien. La matrice extracellulaire est dégradée localement et les interactions péricytes-cellules endothéliales sont modulées (figure 14) (Treppe et Gavard, 2015).



**Figure 14** : Les mécanismes moléculaires de sélection de la cellule de front (Treppe & Gavard, 2015).

### II.3.1.2 La migration

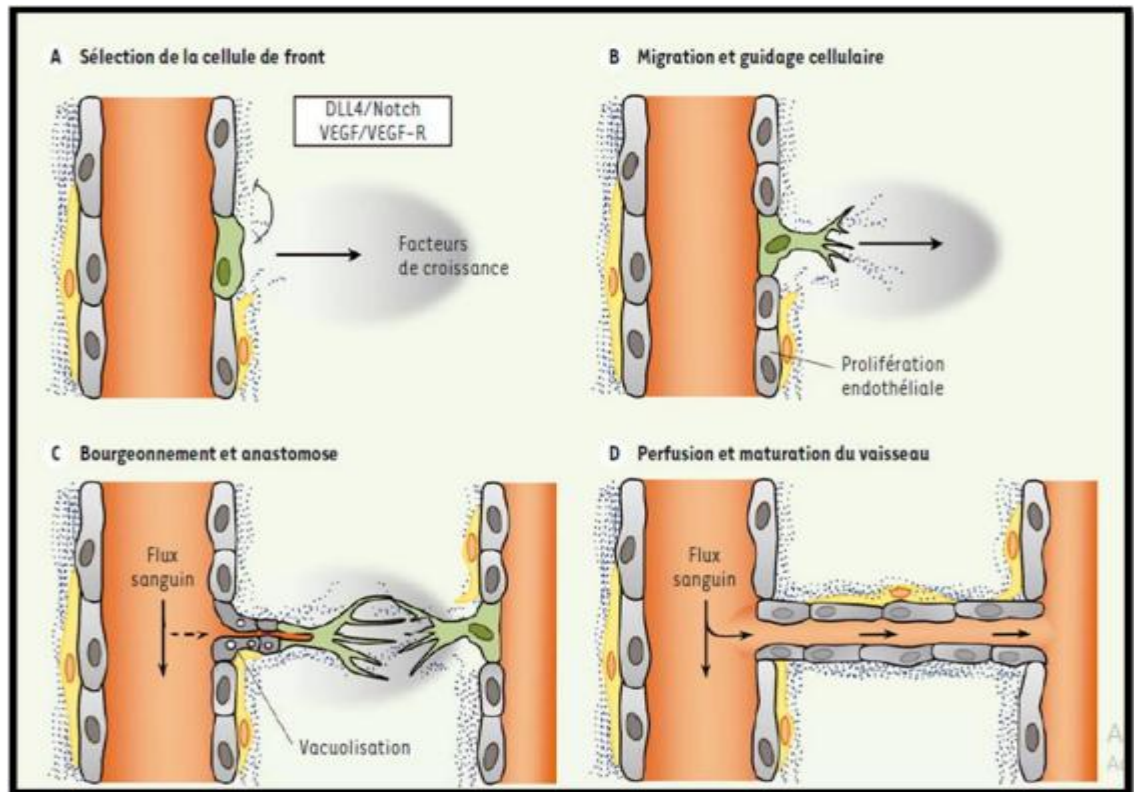
Les cellules endothéliales peuvent migrer et proliférer vers les stimuli angiogénèse. Les cellules endothéliales de front (tip cell) forment de fins prolongements cytoplasmiques et les cellules migrantes s'allongent et s'alignent les unes avec les autres pour former un bourgeon capillaire. L'activation de PI3K/Akt promet la survie et la prolifération des cellules endothéliales via la modulation de nombreux régulateurs du cycle cellulaire, incluant cycline D1, p27 et Bcl-X2. Lors de la migration, les cellules endothéliales expriment à leur surface des intégrines qui facilitent leur adhésion à la matrice extracellulaire. Ainsi, l'expression des intégrines  $\alpha\beta3$  et  $\alpha\beta5$  augmente dans les cellules endothéliales en prolifération grâce à la stimulation du bFGF et du VEGF (Milkiewicz et al., 2006).

### II.3.1.3 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 des pré-cellules. Lorsque les deux précellules entrent en contact via leurs filopodes, les deux germes vasculaires fusionnent par anastomose et forment un vaisseau sanguin connecté (Treppe et Gavard, 2015).

### II.3.1.4 La maturation et le flux sanguin

Puis, lors de la maturation, les vaisseaux sanguins nouvellement formés sont stabilisés par le recrutement de cellules mésenchymateuses qui se différencient en cellules péri-endothéliales (péricytes, cellules musculaires lisses) et la production de matrice extracellulaire. Plusieurs molécules sont impliquées dans la régulation de ce processus : le facteur PDGF-B et son récepteur PDGFR- $\beta$  ; S1P1 et EDG1 ; Ang-1 et son récepteur Tie-2 tyrosine kinase TGF- $\beta$  (Jain, 2003). Le facteur de croissance PlGF peut également aider à stabiliser le processus. Le PlGF a une haute affinité pour le récepteur tyrosine kinase VEGFR-1. L'activation de ce récepteur sur les cellules périendothéliales stimule la récupération et la stabilisation capillaires (Milkiewicz et al, 2006) (figure 15).



**Figure 15** : Les étapes de l'angiogenèse normale (Treppe et Gavard, 2015).

## II.4 Les acteurs moléculaires de l'angiogenèse :

La régulation de l'angiogenèse est un équilibre complexe entre activation et inhibition des processus impliqués. Les cellules endothéliales sont maintenues dans un état de quiescence par la présence concomitante des facteurs anti-angiogéniques et pro-angiogéniques (Hanahan et Folkman, 1996).

Les inhibiteurs et activateurs de l'angiogenèse sont des cytokines et des facteurs de croissance qui agissent directement aux niveaux des cellules endothéliales ou indirectement via des cellules «accessoires» (monocytes, macrophages, mastocytes et cellules T) (Bussolino et al., 1997).

### II.4.1 Les activateurs :

De nombreux facteurs d'activateur sont impliqués lors des différentes étapes de l'angiogenèse peuvent être regroupés suivant leur principal rôle physiologique :

- Les facteurs de croissance : PIGF, PDGF, HGF, TGF- $\alpha$  et TGF- $\beta$ , EGF, IGF-1, PDECGF, aFGF, bFGF, VEGF.
- Les médiateurs de l'inflammation : TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-3, Prostaglandines E1 et E2.



- Les facteurs hématopoïétiques : Erythropoïétine, G-CSF et GM-CSF.
- En fin des molécules sécrétées par le tissu environnant : L'angiopoïétine 2 (ang-2) en présence du VEGF et l'angiopoïétine 1 (ang-1).

#### II.4.2 Les inhibiteurs :

Les inhibiteurs de l'angiogenèse ont également été identifiés, La plupart inhibent la prolifération et la migration des cellules endothéliales, certaines sont également capables d'induire leur apoptose. Parmi ces facteurs, nous pouvons citer : l'angiostatine, l'endostatine, la prolactine et TSP-1 (Liekens et al.2001)

**Tableau 2** : Liste non exhaustive des régulateurs positifs et négatifs de l'angiogenèse (D'après Liekens et al., 2001).

Les activateurs	Les inhibiteurs
aFGF et bFGF Ang 1 Angiogénine EGF Héparine HGF Hypoxie IL-8 PDGF-B Prostaglandines TGF- $\alpha$ et TGF- $\beta$ TNF- $\alpha$ VEGF	Angiostatine Endostatine Inhibiteurs des MMP et des PA Interférons Fragments 16k de la PRL, GH , GH-V et PL PF4 PRP TGF- $\beta$ Thrombospondine Troponine 1

## **II.5 L'angiogenèse tumorale :**

En 1963, les travaux pionniers de Judah Folkman ont apporté la preuve expérimentale qu'une néovascularisation spécialisée est nécessaire à la croissance tumorale (Treppe et Gavard, 2015). En utilisant ce modèle, Ils ont montré que l'implantation de fragments de tumeurs dans la cornée de la souris entraîne sa vascularisation. Il est actuellement admis qu'une tumeur au-delà de quelques millimètres de diamètre a besoin de néo-vaisseaux pour l'approvisionner en oxygène et en nutriments, éliminer ses déchets et acheminer les facteurs de croissance et les cytokines nécessaires à sa croissance continue (Hanahan et Weinberg, 2000).

Ces travaux pionniers ont suscité de nombreuses études visant à mieux comprendre les mécanismes de vascularisation tumorale et, par conséquent, la recherche de stratégies thérapeutiques pour normaliser les réseaux vasculaires tumoraux (Treppe et Gavard, 2015).

L'angiogenèse tumorale se met en place grâce à des interactions cellulaires et moléculaires complexes entre cellules cancéreuses, cellules endothéliales, cellules du stroma tumoral et les constituants de la matrice extracellulaire. (André et al., 1998).

### **II.5.1 Rôle du switch angiogénique dans la sortie de dormance tumorale :**

Les nouveaux vaisseaux sanguins approvisionnent la tumeur en oxygène et en nutriments permettant ainsi son expansion au-delà de  $1 \text{ mm}^3$  à  $2 \text{ mm}^3$  (Bergers et al., 2003).

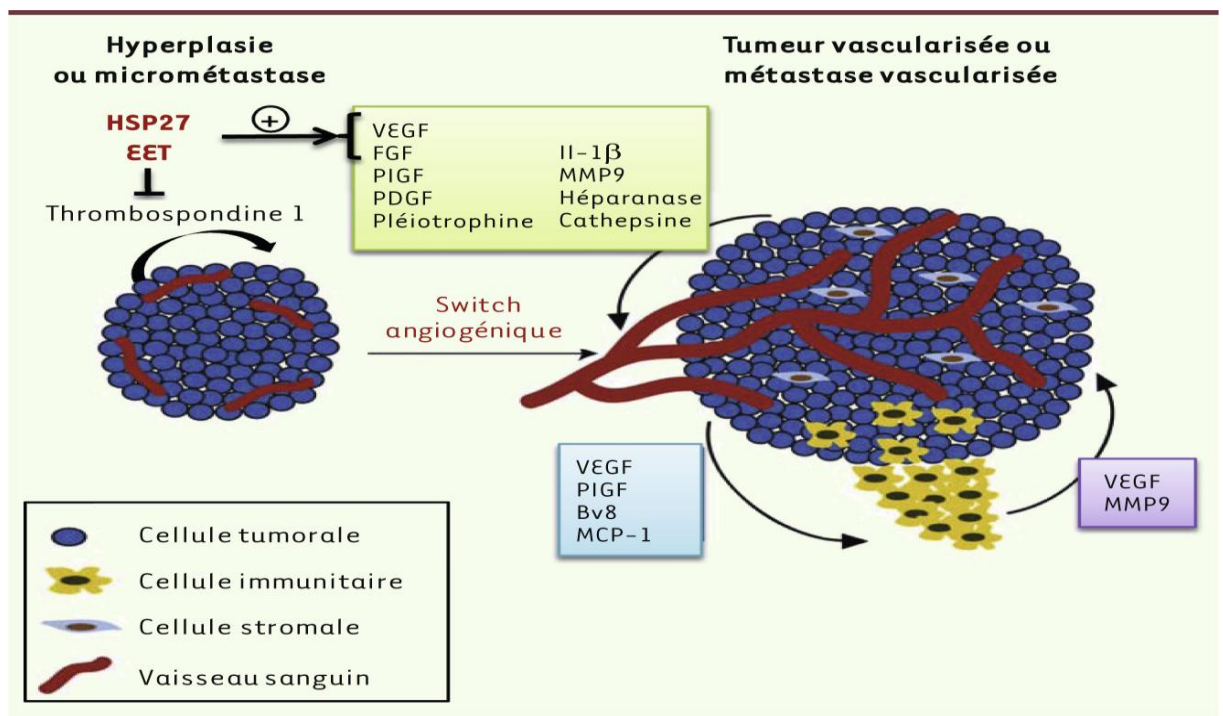
Il est capable de produire et de sécréter des facteurs pro-angiogéniques qui stimulent directement la croissance des cellules cancéreuses (Bergers et Benjamin, 2003) On parle de « switch angiogénique » lorsqu'une hyperstimulation angiogénique est déclenchée par la tumeur, faisant passer celle-ci d'un état de dormance à un état de croissance active (figure 16) (Auguste et al., 2005).

Le premier état, dit dormante, se caractérise par une masse tumorale inférieure à  $1 \text{ mm}^3$  qui reste dans un état latent et bénin. Le second état, dite angiogénique et invasive, permet à la tumeur de croître au-delà de  $1 \text{ mm}^3$ , de se développer dans le tissu hôte et éventuellement d'envahir le tissu. (Yance et Sagar, 2006). Le changement implique clairement plus qu'une simple régulation à la hausse de l'activité angiogénique et on pense qu'il est le résultat d'un équilibre net de régulateurs positifs et négatifs (Ribatti et al., 2007).

En particulier, un grand nombre de facteurs pro-angiogéniques et d'inhibiteurs angiogéniques respectivement activés et réprimés dans leurs activités lors du switch angiogénique ont été identifiés et caractérisés (Baeriswyl et Christofori , 2009). La progression tumorale dépend de la relation entre les facteurs angiogéniques sécrétés par la tumeur (facteur de croissance des fibroblastes [FGF], facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [VEGF], interleukine-8, facteur de croissance dérivé des plaquettes [PDGF], etc.) et les défenses anti angiogéniques tumorales de l'Hôte (thrombine l'endostatine, angiostatine, etc.) (Bensimon,2012).

La raison pour laquelle l'interrupteur angiogénique n'est pas activé dans de telles lésions dormantes est inconnue, et on ne comprend pas non plus ce qui contrôle l'activation de l'interrupteur lorsqu'il se produit( Lin et Pollard, 2007).

Les vaisseaux peuvent en outre intégrer des cellules tumorales et ainsi favoriser leur dissémination dans la circulation générale aboutissant à la formation de métastases .Bien qu'il ne soit pas l'élément physiopathologique initial, le phénomène de « switch angiogénique » apparaît donc comme une étape clé du processus tumoral accélérant son développement et aggravant le pronostic de la maladie (Jain , 2005).



**Figure 16 :** Représentation schématique des médiateurs moléculaires et cellulaires du switch angiogénique (Bensimon, J. 2012).

## II.5.2 Les conséquences de l'hypoxie sur l'angiogenèse tumorale :

L'hypoxie tumorale est considérée comme une caractéristique majeure du microenvironnement des tumeurs solides. Elle se traduit par une baisse de la pression en oxygène au-dessous de 5 à 10 mm Hg (Hasmim et al., 2014). Plusieurs études cliniques ont identifié l'hypoxie tumorale comme un facteur pronostique très fort et indépendant pour le contrôle de la maladie, la survie des patients, ou d'invasion métastatique (Höckel et al., 1996).

Les cellules cancéreuses sont souvent confrontées à un apport réduit en oxygène. Les conséquences de cette hypoxie sont multiples : néovascularisation et résistance aux thérapies conventionnelles. D'un point de vue mécaniste, l'hypoxie conduit à la stabilisation des facteurs de transcription HIF (Cuvillier, 2012).

Des situations de stress cellulaire tel que l'hypoxie conduisent à des mécanismes d'adaptation rapide pour assurer la survie cellulaire. La première de ces réponses est l'activation du facteur de transcription hypoxia-inducible factor-1 (HIF) dont un des gènes cibles est le facteur de croissance proangiogénique VEGF-A (Rossler et al., 1999).

L'hypoxie de ces cellules tumorales induit une accumulation d'HIF-1 $\alpha$  et la synthèse par ces cellules de nombreux facteurs pro-angiogéniques. Dans le cas des tumeurs, ces facteurs sont essentiellement le VEGF-A, et le PlGF. Leur surexpression induit le switch angiogénique « ON » (Liao et Johnson, 2007). Dans des conditions normoxiques, HIF1 $\alpha$  humain est hydroxylé sur Pro402 et Pro564 par les prolyl-4 hydroxylases (PDH), entraînant ainsi la reconnaissance par le composant ubiquitine ligase de la protéine von Hippel Lindau (pVHL) et la dégradation protéasomique. En présence d'oxygène, HIF-1 $\alpha$  a donc une demi-vie très courte ou est rendu inactif (Semenza, 2012). En situation d'hypoxie, par manque de leur substrat (l'O<sub>2</sub>) les hydroxylases sont inactives, HIF-1 $\alpha$  est alors stable et s'accumule. Il forme un hétérodimère dans le noyau avec la sous-unité HIF-1 $\beta$  et en interaction avec le coactivateur CBP/p300 2 peut jouer le rôle de facteur de transcription pour différents gènes cibles dotés de la séquence HRE (HypoxiaResponseElement) ou d'une séquence similaire. Ces gènes cibles HRE peuvent coder pour les différentes réponses à l'hypoxie que sont le VEGF (Vascular endothelial growth factor), l'EPO (erythropoïétine), l'i-NOS (nitric oxyde synthetase inductible), etc. La stabilité et l'activité de HIF-1 $\alpha$  sont donc physiologiquement déterminées (Fong, 2008) (figure 17).

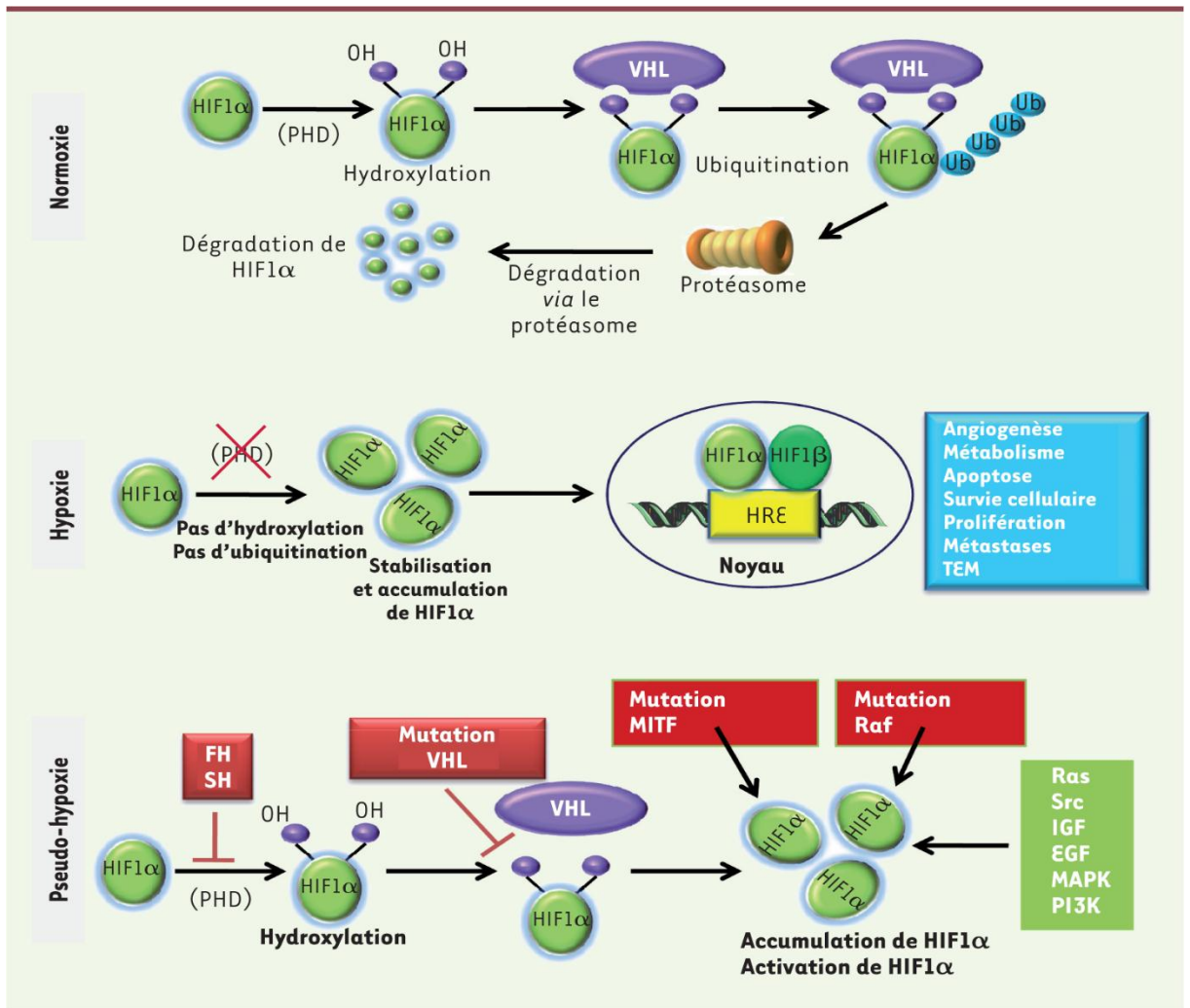


Figure 17: Régulation de HIF-1  $\alpha$  par l'oxygène (Hasmim et al., 2014).

### II.5.3 Les étapes de la formation des néovaisseaux tumoraux :

À la suite des travaux de Folkman, il est apparu que l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de néovaisseaux susceptibles d'alimenter les tumeurs en oxygène et en nutriments, était une étape capitale de l'évolution des tumeurs (Bikfalvi, 2006).

Au cours de leur progression, les cellules endothéliales modifient les interactions dont elles ont besoin pour survivre et forment des réseaux stables. Ils sont organisés de manière à former des structures tubulaires, encore immatures mais pleinement fonctionnelles. Ils induisent également la mise en place des parois des vaisseaux sanguins, assurant la stabilité des nouveaux vaisseaux sanguins (Carmeliet, 2003). Les étapes de la formation des néovaisseaux tumoraux (figure 18) sont :

### **II.5.3.1 L'initiation**

Les capillaires préexistants dans l'environnement tumoral existent sous une forme mature caractérisée par des cellules endothéliales quiescentes interagissant avec la membrane basale. L'intégrité des structures vasculaires dépend de l'équilibre entre l'angiopoïétine-1 (Ang-1) et l'angiopoïétine-2 (Ang-2), qui agissent respectivement comme stabilisateurs et déstabilisateurs des structures vasculaires.

Les capillaires situés près de la tumeur sont déstabilisés en permanence par Ang-2, entraînant une perte de contact entre les cellules endothéliales, la membrane basale et les péricytes. Cependant, l'angiogenèse ne peut être initiée que lorsque le VEGF coopère avec Ang-2.

Le VEGF induit une dilatation capillaire par le NO et augmente la perméabilité vasculaire, d'où son autre nom : VPF (VascularPermeability Factor). L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet l'extravasation des protéines plasmatiques, qui forment alors dans le tissu, une couche stromale sur laquelle les cellules endothéliales activées peuvent ensuite migrer.

### **II.5.3.2 Migration et prolifération des cellules endothéliales**

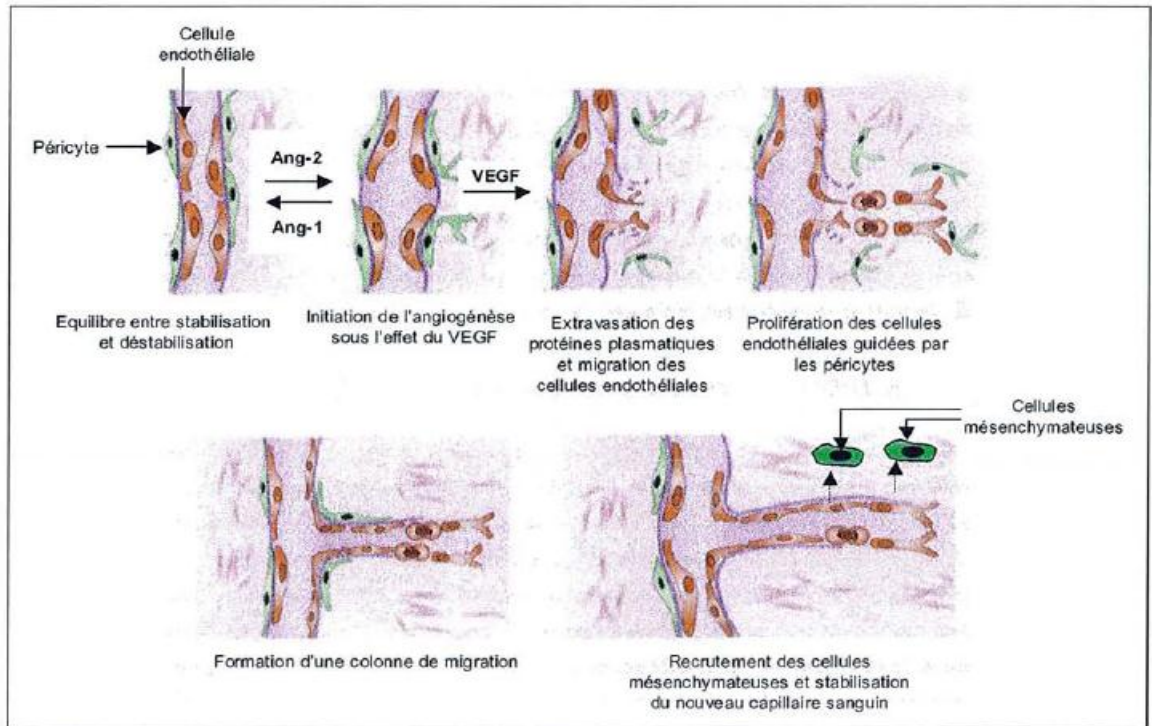
Le plasminogène est l'une des principales protéines plasmatiques extravasées : dans le milieu péri-vasculaire, sous l'action des activateurs du plasminogène de type tissulaire (t-PA) ou de type urokinase (u-PA), il est activé en plasmine qui en retour active certaines métalloprotéinases.

Dans l'espace péri-vasculaire, les cellules endothéliales vont donc se multiplier et se positionner les unes à la suite des autres pour former au final une colonne de migration, structure tubulaire formée de cellules endothéliales (Pinel, 2004).

### **II.5.3.3 Maturation des vaisseaux**

Qui fait appel au recrutement des cellules péri endothéliales (cellules musculaires lisses, péricytes). Avec ces phases, on aboutit alors à un réseau vasculaire tumoral fonctionnel. Les vaisseaux tumoraux se distinguent des vaisseaux normaux par des anomalies structurelles et fonctionnelles. La vascularisation tumorale résulte d'un processus

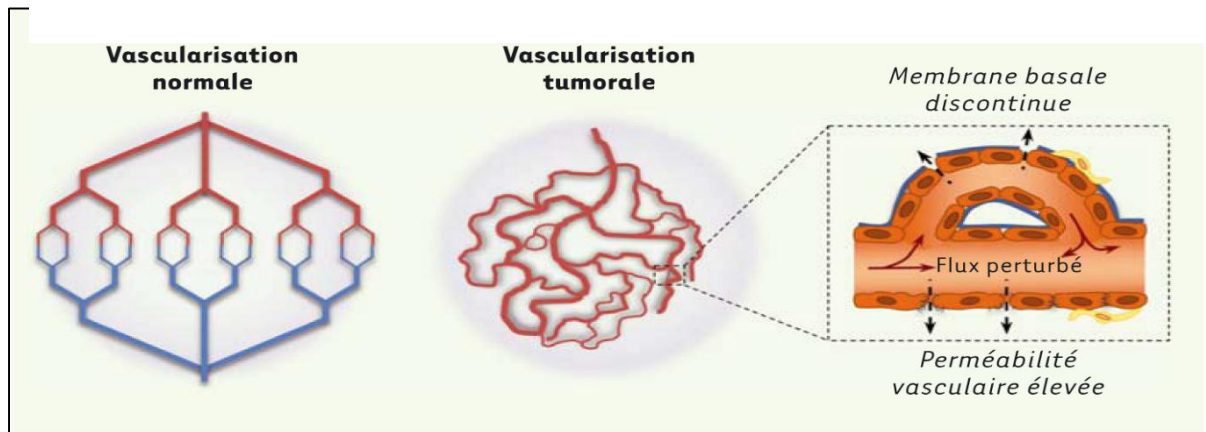
angiogénique moins finement régulé que le processus physiologique (Carmeliet et Jain, 2000).



**Figure 18:** Les étapes de la formation des néo-vaisseaux tumoraux (Bergers, 2003).

#### II.5.4 Structure et caractéristiques des vaisseaux tumoraux :

Une perméabilité constitutive significative, une dilatation, des réseaux chaotiques et un flux sanguin anormal sont caractéristiques de la vascularisation tumorale. Au sein d'un même vaisseau, le flux sanguin n'est pas constant et peut même changer de direction (Azzi et Gavard, 2014). Les vaisseaux tumoraux sont hétérogènes, irréguliers, dilatés, tortueux avec de nombreux branchements et des terminaisons aveugles (McDonald et Choyke, 2003) (figure 19).



**Figure 19** : Les aberrations du réseau vasculaire tumoral (Treppe et Gavard , 2015).

Les vaisseaux sanguins tumoraux ne forment qu'une barrière partielle aux macromolécules et aux protéines plasmatiques. Ainsi, comme le montrent les expériences d'extravasation de dextrane 3 de différents poids moléculaires, ce qui permet de mesurer la perméabilité vasculaire, les petites molécules pénètrent plus profondément dans le tissu tumoral, mais elles sont rapidement éliminées. En revanche, les molécules plus grosses (40-70 kDa) s'accumulent préférentiellement à la surface des vaisseaux sanguins où elles semblent persister (Dreher et al., 2006).

Le flux sanguin tumoral est variable induisant ainsi des régions hypoxiques et acides au sein des tumeurs. Ces vaisseaux sont également anormaux: ils perdent leur couverture péricytaire, ce qui génère de nombreux pores trans-endothéliaux, de larges jonctions inter endothéliales et une membrane basale discontinue ou absente. Toutes ces anomalies rendent les vaisseaux tumoraux très perméables (Konerding et al., 2001; McDonald et Choyke, 2003).

Le phénotype hyperperméable formé facilite l'extravasation des fluides intravasculaires et des protéines plasmatiques qui s'accumulent dans l'interstitium tumoral (Jain, 2005), et entraîne une pression interstitielle importante, qui rendent la localisation et la délivrance de médicaments au sein des tumeurs difficiles et hétérogènes (Treppe et Gavard, 2015).

## II.6 Thérapies anti-angiogéniques

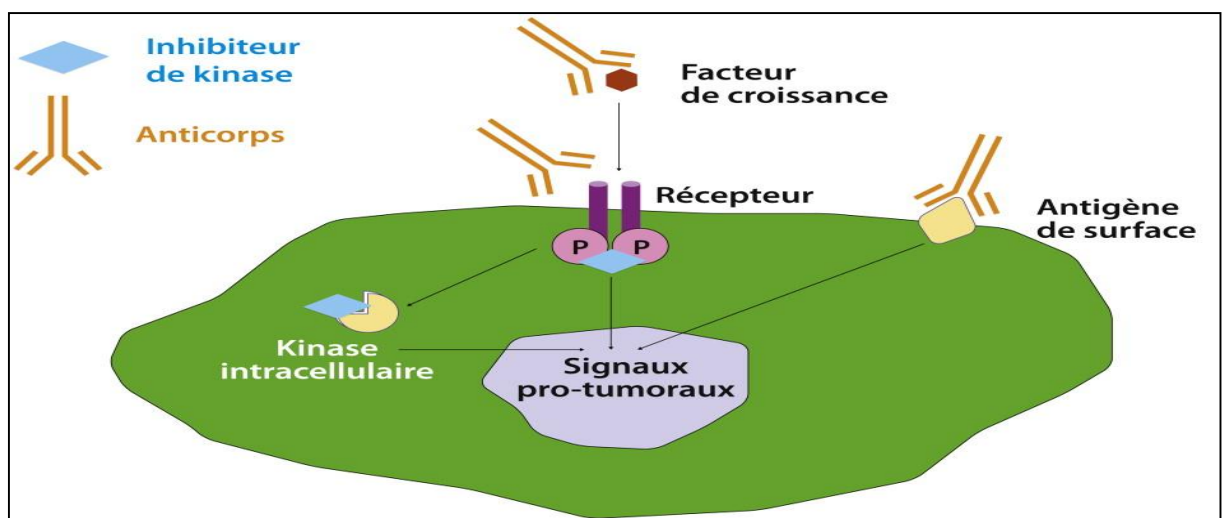
les progrès rapide des connaissances sur les mécanismes de la vasculogénèse et de l'angiogénèse a permis d'identifier une série des molécules, qui aident à contrôler la



formation, la maturation et le remodelage du système vasculaire (Li et al., 1998). L'étroite dépendance de la croissance tumorale vis-à-vis de la néovascularisation a incité à développer des thérapies anti-angiogéniques pour ces tumeurs (De Boïard et Guillamo, 2005).

En ces dernières décades, le traitement anti-angiogénique constitue un axe majeur de la recherche thérapeutique du développement tumorale (Delehedde, 2020). Ces thérapies ciblées visent à diminuer ou inhiber une ou plusieurs étapes essentielles de l'angiogenèse (De Boïard et Guillamo, 2005).

L'année 2004 a été marquée, par l'utilisation pour la première fois en clinique du premier anticorps anti-VEGF. Puis s'en suivent des molécules de synthèse inhibitrices de l'activité kinase de récepteurs impliqués dans l'angiogenèse (Bidart et al., 2013). qui ciblent principalement le vascular endothelial growth factor (VEGF), et se présentent sous la forme d'anticorps monoclonaux bloquants ou d'inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs (VEGF-RI) (Galaup et Germain, 2008). Qui sont deux grande catégorie essentiels de thérapies ciblées en cancérologie, dont actuellement les plus prometteurs dans les résultats thérapeutiques ceux qui ciblent le récepteur au facteur de croissance épidermique (REGF) (bozec et al., 2006) (figure 20).



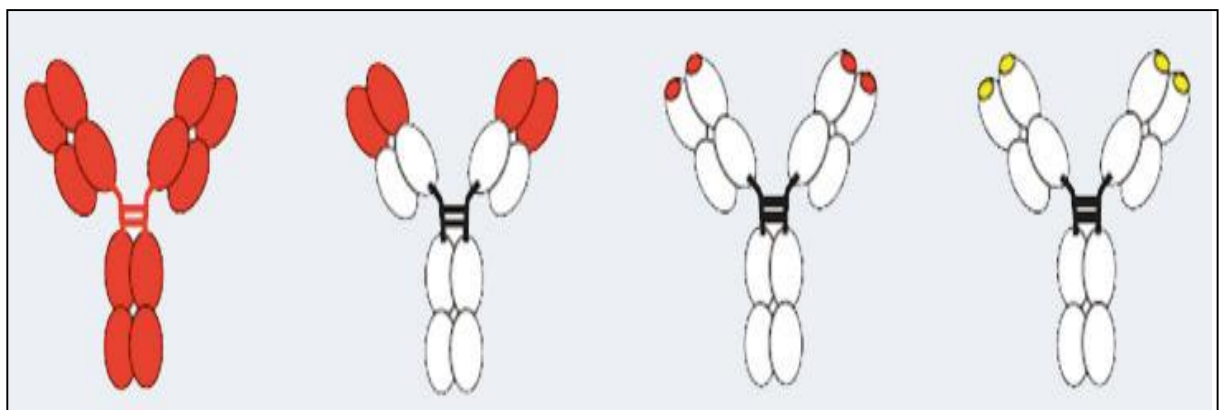
**Figure 20 :** Présentation schématique résume la mécanisme d'action de traitements anti-angiogéniques (Faure, 2015).

Les médicaments anti-angiogéniques actuellement disponibles sur le marché sont le bevacizumab (Avastin®), le sunitinib (Sutent®) et le sorafénib (Nexavar®) (Halimi et al., 2008).

### II.6.1 Anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux (AcMo) sont les premières thérapies ciblées, à arriver sur le marché à la fin des années 1990. Indiquées dans des formes avancées de cancer (Goubet et al., 2018). L'efficacité des anticorps monoclonaux repose sur une réduction tumorale et l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative par divers mécanismes (Goubet et al., 2018). L'arsenal thérapeutique de cancer comprend Des anticorps monoclonaux ciblant des Antigènes tumoraux ou des molécules et des anticorps monoclonaux bispécifiques (Goubet et al., 2018). Les anticorps monoclonaux ont des modes d'administration différents, dont; tous les premiers AcMo sont commercialisés administrés par voie intraveineuse, alors que ; Les plus récents, moins immunogènes, peuvent être administrés par voie sous-cutanée (Dupont et al., 2008).

Il existe différents types des anticorps monoclonaux : des AC chimériques (murins), des AChumanisés et des Ac intégralement humanisés (figure 21).



100 % murins

Omab

Chimériques

ximab (30% murin)

Humanisés

(~10% murin) zumab

intégralement

humanisés(m) umab

**Figure 21:** Représentation des différents anticorps monoclonaux (en rouge, la partie murine) (Walter et Forestier, 2016).

#### ❖ Anticorps monoclonaux anti-EGFR, VEGF et ces récepteurs

✓ **bevacizumab**

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (Cormack et al., Keam, 2008). De type IgG1 dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), en neutralisant le VEGF, il inhibe sa liaison à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales infiltrant la tumeur .ainsi de proliférer et perdent leur capacité de création de nouveaux vaisseaux ou angiogénèse ( Goubetet al., 2008).Il joue un rôle essentiel dans le traitement de nombreux types de cancers avancés, notamment le cancer colorectal, le carcinome à cellules rénales, le cancer du sein, le cancer du poumon , le glioblastome multiforme et le cancer de l'ovaire (Braghiroli et al., 2012). C'est le premier agent approuvé pour cibler l'angiogénèse tumorale. a été approuvée par la FDA américaine en février 2004 pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (Ellis et Kirkpatrick, 2005). l'augmentation de la pression artérielle, les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde sont des évènements indésirables le plus fréquents rapportées par ce médicament (Jonathan et al., 2010).

✓ **Indication de bevacizumab :**

- En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement des patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique
- En association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.
- En association à la capécitabine, traitement de première ligne chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.
- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules.
- En association à l'interféron alfa-2a, traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer du rein.
- En association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels

de platine, traitement des patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus.

- en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première.
- ligne des stades avancés du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.
- en association au carboplatine et à la gemcitabine ou en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.
- en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomal epégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (Baudouin,2017).

### II.6.2 Inhibiteur de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) occupent dorénavant une place majeure dans le dispositif thérapeutique contre le cancer (Boutayeb et al., 2012), administrés par voie orale ( Libiad et al., 2022). Cette famille de composés est appelée à une extension majeure dans les années qui viennent et plusieurs dizaines de molécules sont actuellement en essais cliniques.(Robert, 2015).

#### ✓ **Le sunitinib (Sutent®) :**

Est un nouvel inhibiteur oral multicible du récepteur tyrosine kinase à petite molécule qui a démontré une activité antitumorale directe et une action antiangiogénique (Cabebe et al., 2006) . Administré par voie orale (Libiad et al., 2022). Inhibe au moins huit récepteurs protéine-tyrosine kinases, les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire 1–3 (VEGFR1–VEGFR3).

Les récepteurs du facteur de croissance dérivés des plaquettes (PDGFR $\alpha$  et PDGFR $\beta$ ), le récepteur du facteur de cellule souche (Kit), Flt-3 et le récepteur du facteur 1 stimulant les colonies (CSF-1R). VEGFR1 et VEGFR2 jouent un rôle clé dans la vasculogénèse et l'angiogénèse. Il est approuvé pour le traitement des tumeurs résistantes à l'imatinib (STI-571, Gleevec), un autre kit et un inhibiteur de la protéine-tyrosine kinase PDGFR $\alpha$  (Roskoski, 2007). Il fixe au site catalytique ATP dépendant du domaine tyrosine kinase du VEGFR et permettent un blocage de la signalisation intracellulaire (Loriot et al., 2006). Le sunitinib et l'imatinib se lient de manière réversible au site de liaison à l'ATP de leurs kinases cibles et inhibent ainsi leur activité catalytique (Roskoski, 2007).

Les effets indésirables cutanés du sunitinib incluent une décoloration des cheveux, des hémorragies subunguéales, des coloration jaune de la peau bipolaires, des érosions muqueuses (Jean-Louis et al., 2016).

✓ **Indications thérapeutiques**

- Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)
- Cancer du rein métastatique (MRCC)
- Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET) (Sablin et al., 2010).

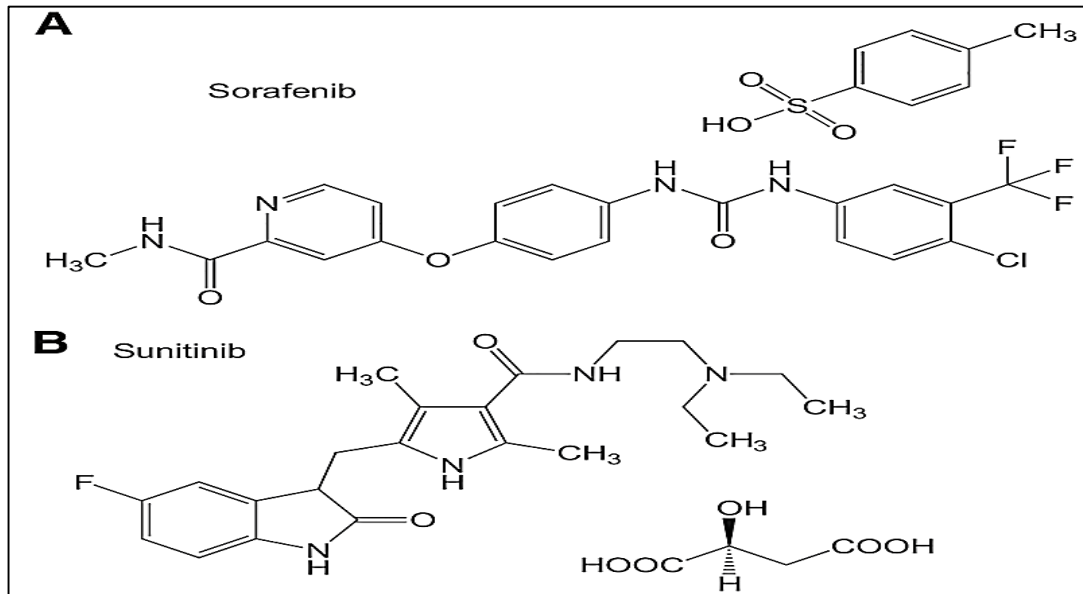
✓ **Le sorafenib (Nexavar®)**

Le sorafenib est une inhibitrice orale multicible inhibant VEGFR-2, VEGFR-3, mais aussi PDGFR- $\alpha$ , c-Kit, B-RAF et C-RAF. Il est capable d'inhiber l'angiogénèse tumorale de nombreuses lignes tumorales sur des modèles de xénogreffes (Loriot et Besse 2008). Le sorafenib est approuvé pour le traitement du cancer hépatocellulaire inopérable avancé et du cancer des cellules rénales avancé (Iyer et al., 2010). Il est responsable de nombreux effets secondaires, notamment dermatologiques (Le Guern et al., 2014).

✓ **Indications thérapeutiques de sorafenib (Nexavar®)**

- Carcinome hépatocellulaire.
- Carcinome rénal.
- Carcinome thyroïdien différencié (Tandia, 2017).

La structure de sorafénib et du sunitinib est présentée dans la (figure 22).



**Figure 22:** structure de sunitinib et sorafenib (Kimet al., 2009).

**Tableau 3** : différentes thérapies ciblées (Walter et Forestier, 2016).

Ac monoclonaux	Voie IV/ PO	Principales cibles	Primitifs testés
Cétuximab	IV	EGFR	CCR L1-L3
Panitumumab	IV	EGFR	CCR L1-L3
Trastuzumab	IV	HER2/neu (erb2)	Estomac L1
Bévacizumab	IV	VEGF	CCR L1-L2
Aflibercept	IV	VEGF	CCR L2
Ramucirumab	IV	VEGFR1-2	CCR L2 ; estomac L2
Pembrolizumab	IV	PD-L1-PD-L2	CCR MSI, œsogastrique, CHC, canal anal, etc.
Rilotumumab, Onartuzumab	IV	MET	Études de phase III négatives dans le cancer gastrique métastatique, y compris en cas de sur- expression de MET
« nib » et autres petites molécules	Voie IV/ PO	Principales cibles	Primitifs testés
Sorafénib	PO	VEGFR1-2, BRAF, PDGFR, c-Kit, RET <i>pathway</i>	Carcinome hépatocellulaire (CHC) L1
Sunitinib	PO	VEGFR1-2, PDGFR, c-Kit, Flt3, RET <i>pathway</i>	GIST L2, Tumeur neuroendocrine pancréatique L2
Régorafénib	PO	VEGFR2-3, BRAF, FGFR, PDGFR, c-Kit, RET <i>pathway</i>	CCR L3-L4, Estomac L2
Apatinib	PO	VEGFR1-3,	Estomac L2
Vémurafénib, dabrafénib	PO	BRAF	CCR BRAF muté
Tramétinib, sélumétinib	PO	MEK 1-2	Cancer des voies biliaires
Imatinib	PO	c-Kit, Bcr-Abl, PDGFR	GIST adjuvant et GIST L1
Erlotinib	PO	EGFR	Cancer du pancréas L1, CCR en entretien avec le bévacizumab
Lapatinib	PO	HER2/neu (erb2)	Cancer de l'estomac L1
Olaparib	PO	PARP	Cancer du pancréas BRCA muté
Évérolimus	PO	mTOR	Tumeur neuroendocrine pancréatique L2

CCR : cancer colorectal ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; GIST : gastrointestinal stromal tumor ; i.v. : intraveineuse ; p.o. : per os ; MSI : microsatellites instables.

### II.6.3 L'efficacité des thérapies anti-angiogéniques et Résistance :

Les thérapies ciblées constituent une avancée majeure en oncologie car elles sont plus spécifiques que la chimiothérapie et la radiothérapie. La stratégie antiangiogénique constitue une nouvelle approche distincte qui cible les vaisseaux tumoraux. Elles ont le but pour limiter la progression du cancer et leur métastase (Taylor, 2009). Les thérapies ciblées présentent un profil de tolérance plutôt satisfaisant (Sibaud, 2011). En améliorant la survie globale de certains cancers avec un profil de tolérance meilleur que les chimiothérapies conventionnelles (Billaud, 2020), leur association avec la chimiothérapie s'est révélée efficace avec des profils de toxicités différents (Belkacémi et al., 2007).

Les cellules endothéliales soumises aux traitements anti-angiogéniques 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 la néoangiogenèse, en stimulant des facteurs angiogéniques autres que le VEGF ([FGF2], [SDF-1], [SCF], [PIGF], [IL-6]), ou via le facteur hypoxie-inductible factor (HIF-1) qui les stimule, des voies, indépendantes de la néoangiogenèse, ou par la stimulation des voies de signalisation, en général impliquées dans l'invasion tumorale (Gu, 2016). Dans la résistance au traitement anti-angiogénique on trouve deux types de résistance :

- ❖ **La résistance adaptative.** Après une phase de réponse initiale la tumeur est capable de s'adapter et d'échapper au blocage thérapeutique. Cette résistance permet la reprise de la croissance et de la progression tumorale.
- ❖ **La résistance intrinsèque.** Les conditions préexistantes permettent à la tumeur d'être insensible au traitement. Aucun bénéfice des thérapies anti-angiogéniques n'est observé, la tumeur va progresser sous traitement (Guyot, 2013).

### II.6.4 Effets indésirables des thérapies anti-angiogéniques :

Les effets indésirables de la thérapie anti-angiogénique sont d'une nature très différente des effets indésirables de la chimiothérapie, La toxicité cutanée domine les effets indésirables des anti-EGFR (TKI ou anticorps) (Ravoire et Barlési, 2010). Mais elles sont rares dans leur forme grave et sont le plus souvent facilement prises en charge lorsqu'on sait les appréhender (Ravoire et Barlési, 2010).

#### II.6.4.1 Toxicité cutanée

Les thérapies ciblées induisent de nombreux effets secondaires cutanés, parfois commun parfois propres à l'une ou l'autre des molécules. L'effet secondaire cutané le plus



fréquent est l'érythrodysesthésie acrale nommée réaction main-pied (RMP) (Caquelin-Guyot, 2010) (figure 23). Souvent très douloureux, présent chez 15 % des patients traités par sunitinib et chez 30 % de ceux sous sorafénib. Il apparaît dans les premières semaines du traitement par sunitinib (2-3 semaines) (Barete et Chosidow, 2009).



**Figure 23:** Syndrome de mains-pieds (Barete et Chosidow, 2009).

#### II.6.4.2 Toxicités cardio-vasculaires :

##### ❖ Hypertension

L'HTA est une toxicité commune aux anti-angiogéniques, quelle que soit leur classe (anticorps monoclonaux et VEGFR-TKI, sunitinib et sorafénib) (Ravoire et Barlési, 2010). L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet secondaire le plus fréquent observé au cours des traitements anti-VEGF, elle apparaît quelques semaines après la première prise médicamenteuse. L'incidence de l'HTA chez les patients traités par sunitinib est comparable à celle rapportée avec le bevacizumab : 28% au total, Chez les patients recevant du sorafénib, l'incidence totale de l'HTA est de 17%(Levy et Tobelem, 2008). Elle est généralement contrôlable par les traitements antihypertenseurs, plus rarement, elle peut avoir des conséquences graves (HTA maligne, leuco encéphalopathie postérieure réversible, accident vasculaire cérébral...) (Halimi et al., 2008).

Le mécanisme physiopathologique de l'HTA n'est pas complètement élucidé et passe par la neutralisation des effets physiologiques majeurs du VEGF au niveau de la cellule

endothéliale et donc de la paroi vasculaire. La perfusion de VEGF exogène s'accompagne d'une hypotension par le biais de l'activation de la NO-synthase endothéliale et de la production de monoxyde d'azote (NO) (Halimi et al., 2008).

#### ❖ **Thromboses**

- ✓ **Thromboses veineuses :** La thrombose veineuse est la deuxième cause de mortalité chez le patient cancéreux. Les patients traités par bévacizumab et certains ITK (sunitinib, sorafénib) Avaient un risque accru de MVTE (maladie thromboembolique veineuse)(Dumas et Canet, 2016).
- ✓ **Thromboses artérielles :** thérapies antiangiogéniques sont les médicaments les plus impliqués dans les complications thrombotiques artérielles. L'utilisation du bévacizumab en association avec la chimiothérapie était associée à 3,8 % de thromboses artérielles, contre 1,7 % chez les patients traités par chimiothérapie sans bévacizumab. Le sorafénib aussi a un risque artériel (Dumas et Canet, 2016).

#### **II.6.4.3 Toxicités rénales :**

L'apparition d'une protéinurie est une toxicité commune aux anti-angiogéniques quelle que soit leur classe (anticorps monoclonaux et VEGFR-TKI, sunitinib et sorafenib) (Ravoire et Barlési, 2010).C'est la complications la plus fréquente, modérée le plus souvent, réversible,et plus rarement. Le syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, glomérulo-Pathies prolifératives et néphrites intertitielles et microangiopathie thrombotique sont d'autre atteintes rénales observées chez les patients recevant des traitements anti-angiogéniques. Parmi les anti-angiogéniques, l'expérience est la plus importante avec le bevacizumab (Halimi et al, 2008). Les toxicités rénales de ces agents anticancéreux sont de plus en plus reconnues et sont variables selon la cible thérapeutique visée (Izzedine, 2019).

#### **II.6.4.4 Toxicités digestives**

- ❖ **Anorexie, agueusie et perte de poids :** (Oudard et al., 2009).
- ❖ **La diarrhée :** la diarrhée est l'une des plaintes les plus fréquentes chez les patients oncologiques,Provoquée essentiellement par les TKI , affectant près de 50 % des patients traités par les TKI anti-VEGFR et jusqu'à 95 % des patients (5 à 25 % de grades 3-4) sous anti-EGFR, les anti corps monoclonaux sont moins fréquentes .

Elle apparaît précocement et persiste souvent au long cours (Dischl-antonioni et al., 2016).

- ❖ **La mucite** : Est une inflammation de la muqueuse buccale. Provoqué par certains nombre de thérapies ciblées(Sibaud1 et Vigarios, 2015).elle est différente des mucites rapportées avec la chimio-thérapie, correspond à une sensation d'irritation ou de brûlure linguale ou des gencives, plus souvent rapportée avec le sunitinib (Oudard et al., 2007).La mucite est fréquente, et peut être prévenue par des bains de bouche (400 cc de bicarbonateNaCl 1,4%+ Un flacon de mycostatine+ 3 c.à s. de PAROEX) (Oudard et al., 2009).
- ❖ **La perforation intestinale** : a été rapportée avec le bévacicumab et peuvent causer le décès du patient. En cas, des douleurs abdominales associées à un syndrome occlusif et à des vomissements, on doit faire rechercher systématiquement une perforation digestive et faire arrêter le traitement définitivement (Oudard et Medioni, 2007).

#### II.6.4.5 Toxicités neurologique

Les thérapies ciblées l'une des traitements de cancer pourvoyeurs de toxicités neurologiques aiguës ou tardives, peu prévisibles et rares, peuvent avoir un effet majeur sur la qualité de vie (Psimaras et al., 2012).Des cas, d'encéphalopathies postérieures ont été observées : céphalées intenses, hypertension intra crânienne, crises convulsives, troubles visuels. L'arrêt immédiat du traitement est impératif (Oudard et al., 2009).

### II.6.4.6 Toxicité hématologique

Toxicité hématologique des thérapies ciblées sont rares (Oudard et al., 2009), elles ne sont pas toujours négligeable; en deuxième ligne, les sorafénib et axitinib sont à l'origine d'une toxicité hématologique non négligeable , en particulier sur la lignée érythrocytaire. L'anémie est la seule toxicité hématologique rapportée avec l'évérolimus ou le nivolumab en deuxième ou troisième ligne de traitement (Mayeur, 2016).

**Tableau 04** : Récapitulatif des principales toxicités hématologiques (Mayeur,

Molécule	Indications	Anémie (%)	Thrombopénie (%)	Neutropénie (%)	Lymphopénie (%)
Sunitinib	Rein, tumeur neuroendocrine, tumeur stromale gastro-intestinale	58-71	17-78	29-72	40-60
Pazopanib	Rein, sarcome	31	41	37	38
Sorafénib	Rein, hépatocarcinome	11,3-50	12-17,3	4,6-11	36
Axitinib	Rein	35	15	6	33
Temsirolimus	Rein	34-45	14	7	
Évérolimus	Rein, tumeur neuroendocrine, sein	16-92	12-23	14	51
Crizotinib	Poumon	9	1	21	
Erlotinib	Poumon	7,3-80	1,8-20,7	4,5	
Géfitinib	Poumon	18	7	6	
Imatinib	Tumeur stromale gastro-intestinale			18	
Olaparib	Ovaire	16,9			
Palbociclib	Sein	26,1	19,4	78,8	
Lapatinib (+ capécitabine)	Sein	8	2,5	8,6	
TDM-1	Sein	10,4	28	5,9	
Ramucirumab (+ paclitaxel)	Estomac	35	14	55	
Aflibercept (+ FOLFIRI)	Côlon	82,3	47,4	67,8	
Régorafénib	Côlon		9-39		

2016).

*Chapitre III*  
*Phytothérapie*

### III. Phytothérapie

Le terrain est l'une des caractéristiques spécifique médecines alternatives (Bureau, 2012). La pratique du traitement de diverses maladies à l'aide de plantes médicinales est plus ancienne qu'une ancienne civilisation (Velu et al., 2018).

Le premier texte connu sur la médecine par les plantes est gravé sur une tablette d'argile, rédigé par les Sumériens en caractères cunéiformes 3000 ans av. J.-C. Les Grecs et les Romains utilisaient de nombreuses plantes (Willem, 2002). Le livre « The Divine farmer's classic of herbalism », conçu il y a plus de 2800 ans par un auteur chinois (Shen Nong), c'est la première trace écrite de cette pratique médicale, par l'auteur chinois (Shen Nong), dès plus de 2800 ans.

En 1989, l'organisation d'évaluation de l'utilisation thérapeutique des herbes médicinales : l'Européen scientifique coopérative on phytothérapie (ESCOP) est créé par la Commission européenne. En 2011, l'Organisation mondiale de la santé estimait que 70 % à 90 % de la population des pays en voie de développement consommait des plantes (Laccourreye, 2017).

#### III.1 Définition :

La phytothérapie est l'usage des plantes afin de traitement ou prévention des maladies. Elle fait partie des médecines parallèles, inoffensives et bien tolérées car « naturelles ». Peuvent être utilisées par voie orale en infusion, décoction, macération, gélule, poudre ou capsule ; ou par voie inhalée en nébulisation ou inhalation par voie topique en lotion, bain ou cataplasme ; elles peuvent être responsables d'effets secondaires. Réactions irritatives, des allergies (Castagna, 2022), outoxicité ou interaction avec les médicaments (Chabosseau et Derbré, 2016). C'est pour ça quelques précautions et conseils doivent être rappelés au comptoir (Fonteneau, 2019). On peut distinguer deux types de phytothérapie :

Une pratique traditionnelle, basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'herbe est considérée comme un médicament traditionnel et largement utilisée dans certains pays, y compris les pays en développement. C'est un médicament non conventionnel en raison d'une absence d'études cliniques (Willem, 2002).

Une pratique basée sur les avancées scientifiques dans la recherche d'extraits actifs de plantes. Cette pratique a abouti à des médicaments à base de plantes (Willem, 2002).

### **III.2 Les métabolites secondaires des plantes :**

Les plantes de façon générale se caractérisent par deux types de métabolisme, celui dit « primaire » fournit les constituants de base en quantité élevée. Les plus importants sont les sucres et leurs dérivés, les lipides et les protéines. Le métabolisme secondaire produit des métabolites en faible quantités, mais qui trouvent des applications dans différents domaines (Harborne, 1998).

#### **III.2.1 Définition du métabolisme primaire :**

Les métabolites primaires sont des composés organiques synthétisés dans les plantes directement impliqués dans la croissance et le développement de la plante (Pradeepa et al., 2016). Le métabolisme primaire se définit comme l'ensemble des voies de synthèse de la plante assurant les processus physiologiques de base communs à la plupart des plantes supérieures. Ces voies permettent la synthèse de composés ligneux et cellulosique, des protéines de structure et de fonction, des sucres et des lipides. (Calatayud et al., 2013).

#### **III.2.2 Définition du métabolisme secondaire :**

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes au cours du développement, ils sont spécifiques au temps, aux tissus et aux organes (Pradeepa et al., 2016).

Ces produits, à structure chimique souvent complexe, sont très dispersés et très différents, selon les espèces. Ils jouent non seulement un rôle dans la défense contre les herbivores, et des autres défenses interspécifiques, ils sont utilisés également par l'homme dans plusieurs domaines pharmaceutiques, agrochimiques et alimentaires (Jamwal et al., 2017).

Les métabolites secondaires, sont souvent distribués différemment parmi des groupes taxonomiques limités dans le règne végétal (Hanson, 2003). Ils sont responsable des activités biologiques des plantes médicinales (Croteau et al., 2000; Hanson, 2003). Sur la base de leurs origines biosynthétiques, les métabolites secondaires des plantes peuvent être divisés en trois grands groupes : les composés polyphénoliques, les terpénoïdes et les alcaloïdes (Crozier et al., 2008).

##### **III.2.2.1 Les polyphénols :**

Ces composés regroupent un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique, et un ou plusieurs groupes hydroxyles, en plus d'autres constitutions (Mansour, 2017).

Les différentes classes des composés phénoliques sont regroupées dans le tableau suivant :

**Tableau 05 :** Principales classes des composés phénoliques (Macheix et al., 2005).

Squelette carboné	Classe	Exemple	Origine (exemple)
$C_6$	Phénols simples	Catéchol	
$C_6-C_1$	Acides hydroxybenzoïques	<i>p</i> -hydroxybenzoïque	Epices, fraise
$C_6-C_3$	Acides hydroxycinnamiques	Acide caféique, férulique	Pomme de terre, pomme
	Coumarines	Scopolétine	<i>Citrus</i>
$C_6-C_4$	Naphtoquinones	Juglone	Noix
$C_6-C_1-C_6$	Xanthones	Mangiférine	
$C_6-C_2-C_6$	Stilbènes	Resvératrol	Vigne
$C_6-C_3-C_6$	Flavonoïdes		
	* Flavonols	Kaempférol, quercétine	Fruit, légumes, fleurs
	* Anthocyanes	Cyanidine, pélagonidine	Fleurs, fruits rouges
	* Flavanols	Catéchine, épicatechine	Pomme, raisin
	* Flavanones	Naringénine	<i>Citrus</i>
	Isoflavonoïdes	Daidzéine	Soja, pois
$(C_6-C_3)_2$	Lignanes	Pinorésinol	Pin
$(C_6-C_3-C_6)_2$	Biflavonoïdes	Amentoflavone	
$(C_6-C_3)_n$	Lignines		Bois, noyaux des fruits
$(C_6-C_3-C_6)_n$	Tanins condensés		Raisin rouge, kaki

- **Les flavonoïdes :**

Désignent une très large gamme des composés naturels appartenant à la famille des polyphénols, contenant 15 atomes de carbones avec deux cycles aromatiques reliés par un pont à 3 carbones (Ejaz et al., 2017).

Les flavonoïdes sont des substances naturelles, à structure phénolique variable, présentes dans les fruits, les légumes, les céréales, l'écorce, les racines, les tiges et les fleurs. Ils jouent un rôle très important dans la croissance des plantes, la floraison, la fructification et la défense contre les maladies et les microorganismes (Panche et al., 2016).

### III.2.2.2 Les terpènes :

Sont l'une des classes les plus diverses de métabolites secondaires. Leur squelette carboné est constitué d'unités isopréniques reliées, c'est ce que l'on appelle la règle de



l'isoprène. Ces squelettes peuvent être arrangés de façon linéaire ou bien former des cycles. (Briemann et al., 2006). Les terpènes peuvent être classés en monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterpènes (C25), triterpènes (C30), tétraterpènes (C40). (Martinez et al., 2008).

**Tableau 06 :** Principales classes des Terpènes. (Martinez et al., 2008).

<i>Type of terpenoids</i>	<i>Number of carbon atoms</i>	<i>Number of isoprene Units</i>	<i>Example</i>
<i>Monoterpene</i>	<i>10</i>	<i>2</i>	<i>Limonene</i>
<i>Sesquiterpene</i>	<i>15</i>	<i>3</i>	<i>Artemisinin</i>
<i>Diterpene</i>	<i>20</i>	<i>4</i>	<i>Forskolin</i>
<i>Triterpene</i>	<i>30</i>	<i>6</i>	<i><math>\alpha</math>-amyrin</i>
<i>Tetraterpene</i>	<i>40</i>	<i>8</i>	<i><math>\beta</math>-carotene</i>
<i>Polyterpene</i>	<i>Several</i>	<i>Several</i>	<i>Rubber</i>

### III.2.2.3 Les alcaloïdes :

Sont un groupe diversifié de composés à faibles poids moléculaires, contenant de l'azote dérivés principalement d'acides aminés et trouvés dans environ 20% des espèces végétales. En raison de leurs activités biologiques puissantes, bon nombre d'alcaloïdes connus ont été exploités comme produits pharmaceutiques, stimulants, narcotiques et poisons. Beaucoup d'alcaloïdes dérivent directement des acides aminés aromatiques, de la phénylalanine, de la tyrosine et du tryptophane. Un échantillonnage des classes d'alcaloïdes est illustré à la figure 24 (Koné, 2018).

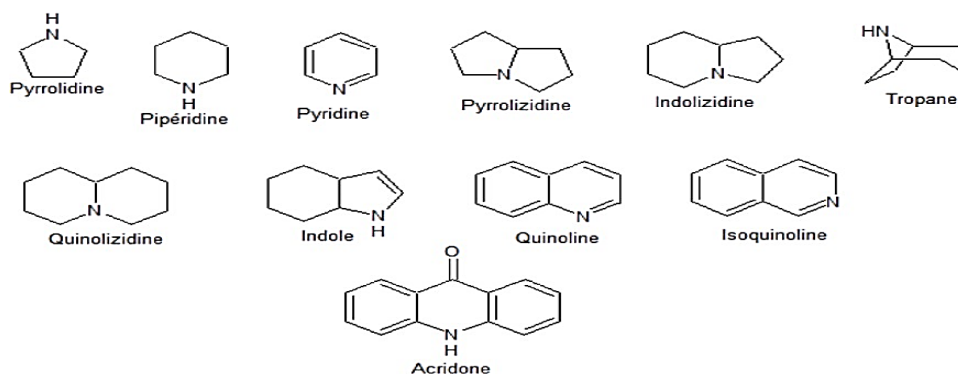
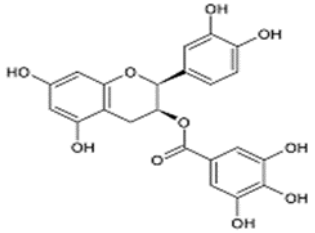
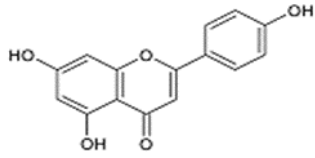
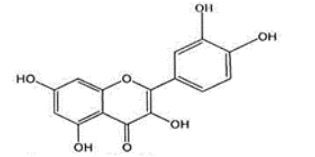
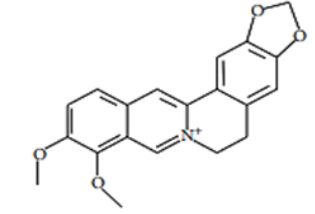
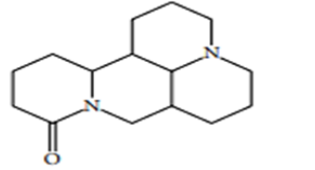
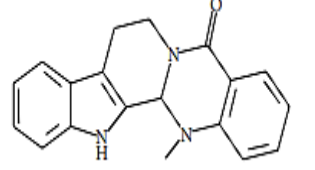
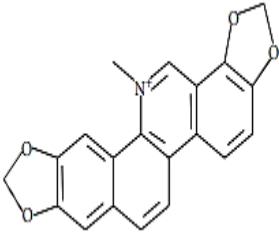
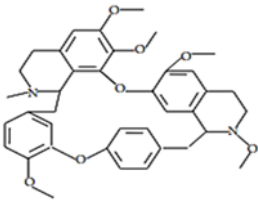
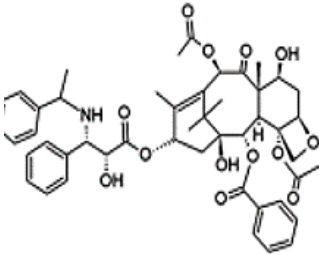
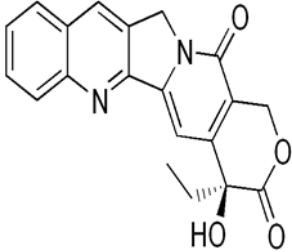


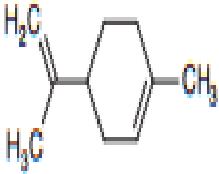
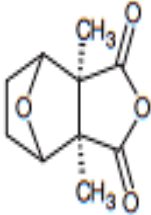
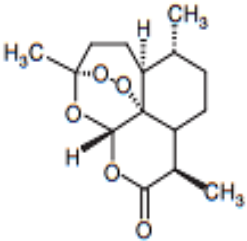
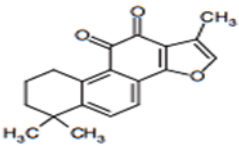
Figure 24: Structures de quelques alcaloïdes (Koné, 2018)

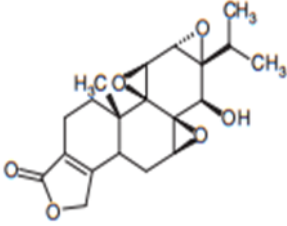
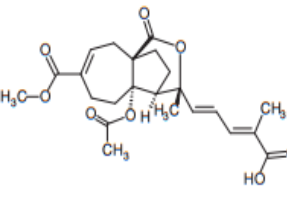
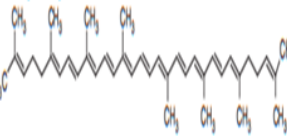
### III.3 Les métabolites d'origine végétale anticancéreux :

Non composé	Structure chimique	Cancers	Mécanisme	Référence
<b>Genisteine</b> (isoflavones)		Foie  Intestin  Prostate	IGF-1, apoptose, SRC-3,  Invasion,  prolifération, FAK, invasion,	(Liu et al., 2001).  (Whitsett et al., 2006).  (Hafeez et al., 2008).
<b>Delphinidine</b> (Anthocyanidines)		Peau  Prostate	oxidative stress,  DNA damages,  p65,  Bcl-2,  Ki67, PCNA	(Risau, 1997)  (Afaq, 2002)

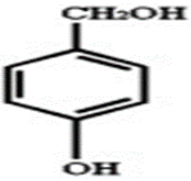
<p><b>Epigallocatechin gallate (EGCG)</b> (flavonols)</p>		<p>Peau</p>	<p>IL-12 dependent DNA repair  MMP-9, FAK</p>	<p>(Knekt et al.,1997).  (Le Marchand et al., 2000).</p>
<p><b>Apigenine</b> (flavones)</p>		<p>Peau</p>	<p>Inhibition de l'activité de l'ornithine décarboxylase</p>	<p>(Arts et al., 2002)</p>
<p><b>Quercetine</b> (flavonoïde)</p>		<p>Colon prostate leukemia</p>		<p>(Shi et al.,2001)  (Elattar et al.,2000)</p>
<p><b>Berberine</b> (isoquinoline alcaloïde)</p>		<p>Prostate</p>	<p>autophage</p>	<p>(Wang et al., 2010)</p>
<p><b>Matrine</b> (alcaloïde)</p>		<p>Pancréas</p>	<p>Apoptose autophagie</p>	<p>(Zhang et al., 2010)  ( Zhang et al., 2011)</p>
<p><b>Evodiamine</b> (quinolone alcaloïde)</p>		<p>Sein</p>	<p>apoptose</p>	<p>(Kobayashi, 2003)  (Ogasawara et al., 2001)</p>

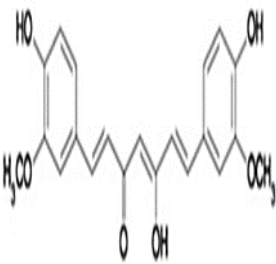
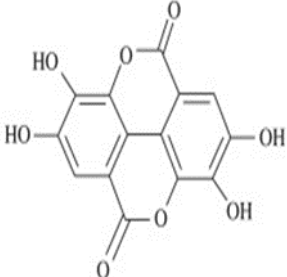
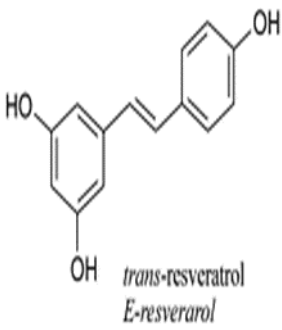
<p><b>Sanguinarine</b> <b>(benzophénonthridine)</b></p>		<p>Sein Prostate Peau</p>	<p>apoptose</p>	<p><b>(Kim et al., 2008)</b></p>
<p><b>Tétrandrine</b> <b>(bisbenzylisoquinoline)</b></p>		<p>Vessie poumon colon leucémie</p>	<p>Inhibition de la signale Wnt- bétacatemie</p>	<p><b>(L. T. Ng et al., 2006)</b> <b>(Y. L. Lai et al., 1998)</b></p>
<p><b>Taxol</b> <b>(paclitaxel)</b></p>		<p>Ovaire sein colon peau prostate vessie</p>		<p><b>Wall et al., 1996)</b> <b>(Humphreys et al., 2001)</b></p>
<p><b>Camptothecine</b> <b>(quinoléine)</b></p>		<p>Leucémie  vessie  cancer du tête et du cou</p>	<p>apoptose</p>	<p><b>(Hsiang et al., 1985)</b>  <b>(Wall et al., 1995)</b></p>

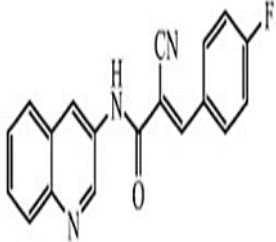
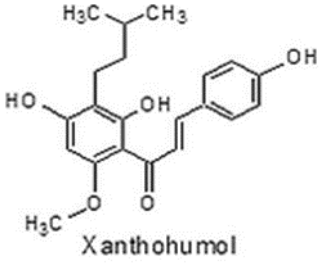
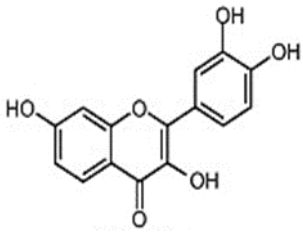
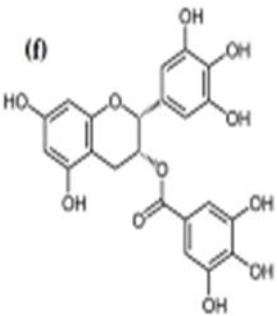
<b>Limonène</b>  <b>(monoterpenoïde)</b>		Colon  Peau  Foie  Sein	Apoptose	<b>(Ji et al., 2006)</b>
<b>Cantharidine</b>  <b>(monoterpenoïde)</b>		Vessie  Sein  Carcinome de l'œsophage	Apoptose	<b>(Liu et al., 2009)</b>  <b>(Chen et al., 2002)</b>  <b>(Huh et al., 2004)</b>  <b>(Li et al., 2010)</b>
<b>Artemisinine</b>  <b>(sesquiterpenoïde)</b>		Colon  Peau  Foie  sein	Apoptose	<b>(Hou et al., 2008)</b>  <b>(Chen et al., 2009)</b>  <b>(Efferth et al., 2003)</b>
<b>Tanshinone II A</b>  <b>(diterpenoïde)</b>		Leucémie  Colon  Foie	Inhibé l'invasion et métastase des cellules cancéreuses	<b>(Sung et al., 1999)</b>  <b>(Yuan et al., 2004)</b>  <b>(Zhang et al., 2010)</b>

<b>Triptolide</b> <b>(diterpenoïde)</b>			HIF-1 $\alpha$	<b>(Zhou et al., 2010)</b>
<b>Pseudolaric acide B</b> <b>(diterpenoïde)</b>		Colon Poumon Sein Cancer du Cerveau	HIF-1 $\alpha$  Apoptose	<b>(Tan et al., 2004)</b>  <b>(Li et al., 2004)</b>
<b>Lycopene</b> <b>(tetraterpenoïde)</b>		Prostate		<b>(Vaishampayan et al., 2007)</b>

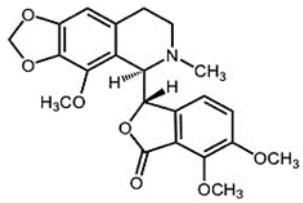
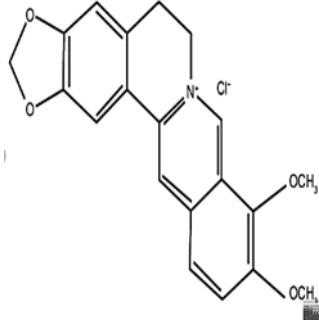
#### III.4 Les métabolites d'origine végétale anti-angiogéniques :

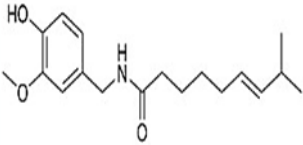
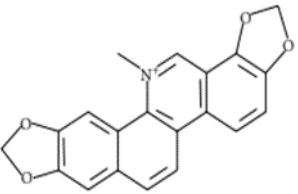
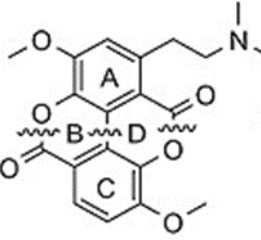
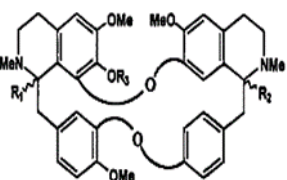
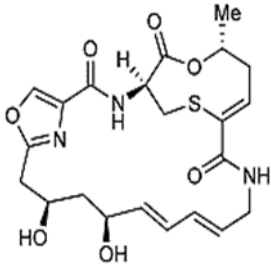
<b>4-Hydroxybenzyl alcohol (phenol)</b>		Carcinome du côlon	Régulation à la baisse de l'expression des protéines VEGF et MMP9	<b>(Kim et al., 2007).</b> <b>(Sun et al., 2015).</b> <b>(Laschke et al., 2013).</b>
-----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------	-------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

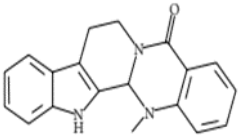
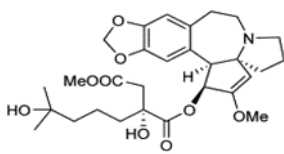
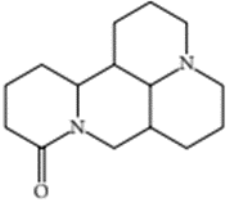
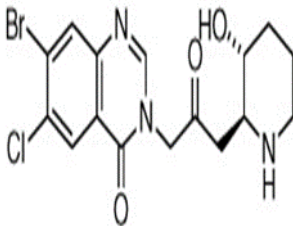
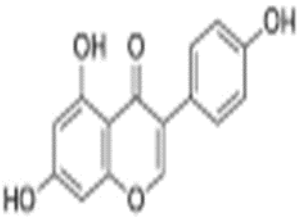
<p><b>Curcumin (polyphenol)</b></p>		<p>Carcinome du sein, côlon, cellules rénales, hépatocellulaire, leucémie à cellules T, B</p> <p>Lymphome cellulaire, leucémie myéloïde aiguë, basocellulaire</p> <p>carcinome, mélanome et cancer de la prostate .</p>	<p>Reduction of VEGF expression, inhibition of transcription factors, mTOR pathway and MMP9 protein expression</p>	<p>(Javeri et Chand, 2016).</p> <p>(Sun et al., 2015).</p> <p>(Aggarwal et al.,2003).</p>
<p><b>Ellagic acid(polyphenol)</b></p>		<p>Cancer du sein</p>	<p>Entrave l'expression du VEGF et du HIF-1α</p>	<p>(Rajasekar et al., 2019).</p> <p>(Rupasinghe, 2015).</p>
<p><b>Resveratrol (polyphenol)</b></p>	 <p><i>trans-resveratrol</i> <i>E-resveratrol</i></p>	<p>Cancer du sein</p>	<p>Régule à la baisse NF-κB, JAK-STAT, MAP kinase et VEGF Supprime l'expression de VEGFR-2</p> <p>Inhibition du signal PI3K/Akt/NF-κB</p>	<p>(Lu et al.,2016).</p> <p>(Rajasekar et al., 2019).</p> <p>(Filip et al., 2003).</p>

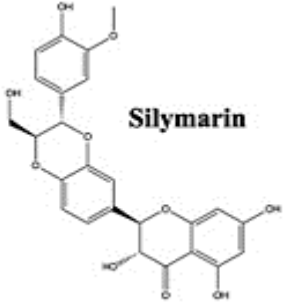
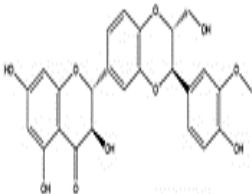
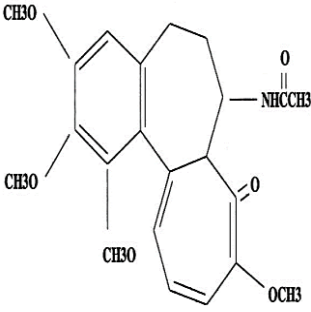
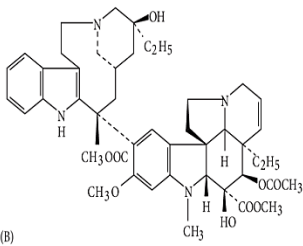
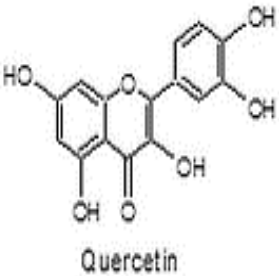
<b>Quinoline-substituted phenols</b>		gliome, prostate, leucémie, côlon, sein et poumon	Inhibition de l'expression du VEGF et du facteur de croissance transformant- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)	<b>(Sun et al., 2015).</b>  <b>(Jain et al., 2019).</b>
<b>Xanthohumol (chaclon)</b>		Cancer du pancréas	$\downarrow$ NF- $\kappa$ B, $\downarrow$ VEGF, $\downarrow$ IL-8, $\downarrow$ densité de microvaisseaux	<b>(Liskova et al., 2020).</b>
<b>Fisetin (flavonols)</b>		Cancer du sein, du poumon et les tissus mous  Carcinome	Régulation à la baisse de l'expression du VEGF et de l'eNOS, inhibition des activités des MMP	<b>(Sun et al., 2015).</b>  <b>(Touil et al., 2011).</b>  <b>(BIOAVAILABILITY, 2013).</b>
<b>épigallocatechine-3-gallate (EGCG) (catechine).</b>		Cancers de prostate  Et de sein	Inhiber la prolifération des cellules endothéliales capillaires à faible concentration.  inhibe la production de VEGF dans les	<b>(Wang et al., 2015).</b>  <b>(Marrero et al., 2022).</b>

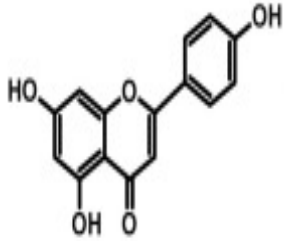
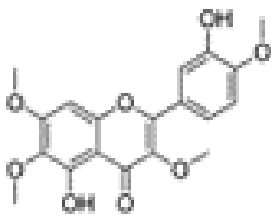
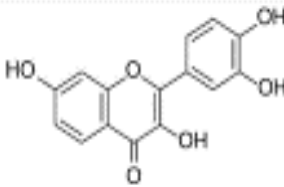


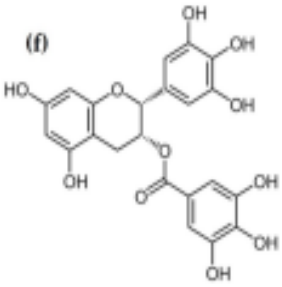
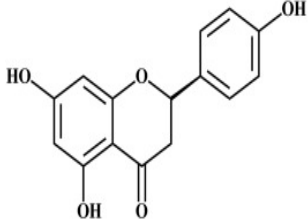
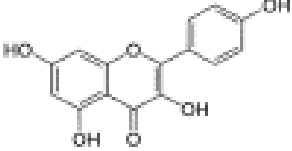
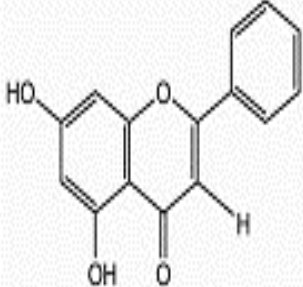
			<p>cellules cancéreuses du sein MDA-MB231</p> <p>et les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine.</p> <p>l'EGCG a inhibé MMP-2 et MMP-9 tout en induisant l'activité de leurs inhibiteurs TIMP-1 et TIMP-2.</p>	
<b>Noscapine (alkaloïde)</b>		cancer d'ovaire et du sein	Anti-HIF	<p>(Alasvand et al.,2019).</p> <p>(Chen et al.,2015).</p>
<b>Berberine (alkaloïde)</b>		<p>Adénocarcinome gastrique.</p> <p>Cellule cancéreuse squameuse.</p> <p>Cancer foie de</p> <p>Cancer du col de l'utérus.</p>	<p>Anti-HIF-1</p> <p>Anti-Mmp-2/9</p> <p>UPA</p> <p>Anti-VEGF</p> <p>Anti-Mmp-2</p> <p>UPA</p>	<p>(Alasvand et al.,2019).</p> <p>(Liu et al.,2022).</p>

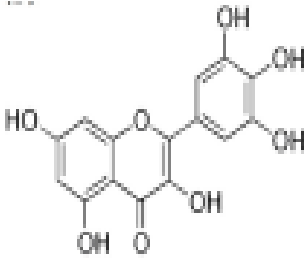
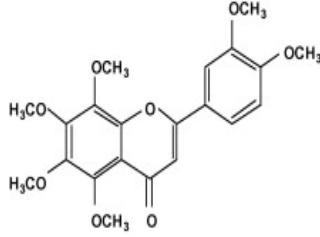
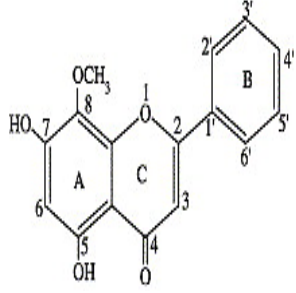

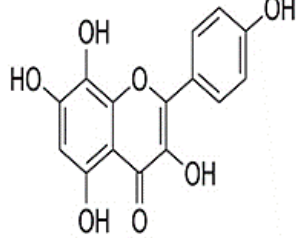
<b>Capsaïcine</b> (alkaloïde)		Cancer du Poumon non à petites cellules	Anti-VEGF	(Alasvand et al.,2019).  (Tiberghien- Chatelain et al., 2014).
<b>Sanguinarine</b> (alkaloïde)		Cancer du poumon ,  du pancréas  et de la prostate.	Anti-VEGF  Anti-HIF-1	(Alasvand et al.,2019).  (Lu et al., 2012).
<b>Taspine</b> (alkaloïde)		Cancer du foie et du Côlon	Anti-VEGF  Anti-VEGF	(Alasvand et al.,2019).  (Zhang et al.,2011).
<b>Tetrandrine</b> (alkaloïde)			Anti-HIF-1  Anti-VEGF	(Alasvand et al.,2019).  (Tian et Zheng, 2017).
<b>Brucine</b> (alkaloïde)		Cancer du foie, du côlon et cancer du sein	Anti-HIF-1  Anti-VEGF  Anti-VEGF, FAK, Erk, Akt et mTOR  phosphorylation,  VEGF.	(Alasvand et al.,2019).  (Mander et Liu, 2010).

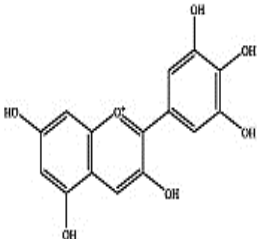
<b>Evodiamine</b> <b>(alkaloïde)</b>		Cancer du sein et du côlon	Anti-VEGF Anti-HIF	<b>(Alasvand et al.,2019).</b> <b>(Lu et al., 2012).</b>
<b>Homoharringtonine</b> <b>(alkaloïde)</b>		leucémie myloïde	Anti-VEGF	<b>(Alasvand et al.,2019).</b> <b>(Hage, 2013).</b>
<b>Matrine</b> <b>(alkaloïde)</b>		Cancer du sein	Anti-VEGF	<b>(Alasvand et al.,2019).</b> <b>(Lu et al., 2012).</b>
<b>Halofuginone</b> <b>(alkaloïde)</b>		Cancer du poumon et cancer osseux	Anti- VEGF,MMP,TG F-B	<b>(Alasvand et al.,2019).</b> <b>(Anadón et Martínez Larrañaga,2014).</b> <b>(Lamora et al., 2015).</b>
<b>La génistéine</b> <b>(isoflavone)</b>		Cancer du poumonet sein	Apoptose, diminuant l'activité PTK et l'activation MAPK Anti-VEGF	<b>(Ravishankar et al., 2013).</b> <b>(Liskova et al., 2020).</b> <b>(Marrero et al.,2022).</b>

<b>Silymarine(flavanol).</b>	 <p style="text-align: center;"><b>Silymarin</b></p>	Cancer de prostate et du sein	Anti- MMP-2	<b>(Lu et al., 2016).</b>  <b>(Marmouzi et al.,2021).</b>
<b>Silibinine (flavanol)</b>		Cancer de prostate	Anti-VEGF, CD31	<b>(Lu et al., 2016).</b>  <b>(Marmouzi et al.,2021).</b>
<b>La colchicine (alkaloïde)</b>		cancer de l'estomac	Anti-VEGF	<b>(Lu et al., 2016).</b>  <b>(Sullivan et al., 1998).</b>  <b>(Lin et al., 2016).</b>
<b>Vinblastine (alkaloïde)</b>	 <p style="text-align: center;">(B)</p>	cancer des testicules métastatique	Anti-VEGF	<b>(Lu et al., 2016).</b>  <b>(Idrees et al.,2010).</b>  <b>(Silvestri,2013).</b>
<b>La quercétine (flavonol)</b>	 <p style="text-align: center;"><b>Quercetin</b></p>	Cancer du sein	supprime la phosphorylation induite par le VEGF du récepteur 2 du VEGF  et leurs protéines kinases en aval	<b>(Ravishankar et al., 2013).</b>  <b>(Marrero et al.,2022).</b>

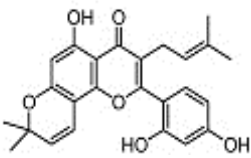
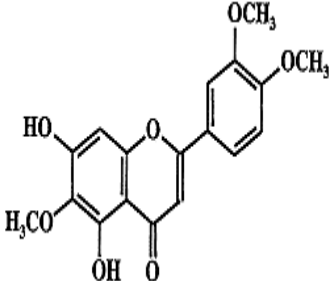
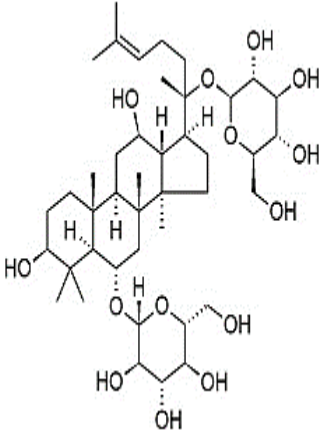
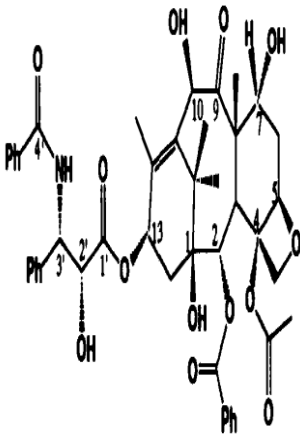
			AKT, mTOR et ribosomal protéine S6 kinase dans HUVEC	
<b>Apigénine (flavone)</b>		Cancer de pancréas et du prostate	Réduit l'expression de VEGF, COX-2, NF-κB -. Inhibition de l'activation de NF-κB. Inhibition de l'activation de NF-κB, VEGF et COX-2, régulation à la baisse du VEGF.	<b>(Rajasekar et al., 2019).</b> <b>(Ha et al., 2008).</b>
<b>Vitexicaprin (flavonol)</b>		Cancer hypatique	Apoptose. l'inhibition de la phosphorylation de l'AKT et du SRC.	<b>(Ravishankar et al., 2013).</b> <b>(Liskova et al., 2020).</b>
<b>Fisétine (flavonole)</b>		Cancer de sein	↓ MMP-9, ↓ NF-κB, ↓ PKCα/ROS/MA PK	<b>(Liskova et al., 2020).</b> <b>(Marrero et al., 2022).</b>

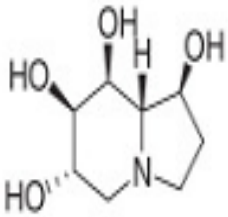
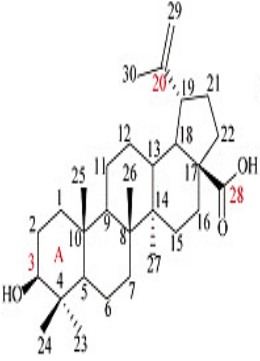
<p><b>Lutéoline</b> (flavone)</p>		<p>les cancers du poumon, du sein, du glioblastome, de la prostate, du côlon et du pancréas.</p>	<p>↓ VEGF; HIF-1α ↓; VEGFR2 ↓; MMP-1 and MMP-9 ↓; Notch1 expression ↓; P-Akt ↓</p>	<p>(Subbaraj et al.,2021). (Markham et al., 1998). (Imran et al., 2019).</p>
<p><b>Naringenin</b> (chaclon)</p>		<p>les cancers du sein, de la vessie et du col de l'utérus</p>	<p>Voie de signalisation VEGF/KDR ↓</p>	<p>(Subbaraj et al.,2021). (Bacanh et al.,2018). (Memariani et al., 2021).</p>
<p><b>Kaempferol(flavonol)</b></p>		<p>Prostate cancer</p>	<p>↓ formation de mimétisme vasculogénique.</p>	<p>(Liskova et al., 2020). (Marrero et al.,2022).</p>
<p><b>Chrysin (flavone)</b></p>		<p>la lignée cellulaire d'adénocarcinome gastrique humain et les cellules d'adénocarcinome colorectal</p>	<p>down-regulation of soluble IL-6 receptor; ↓ JAK1, STAT3, and VEGF phosphorylation;</p>	<p>(Mirossay et al., 2017). (Zhu et al. 2014).</p>

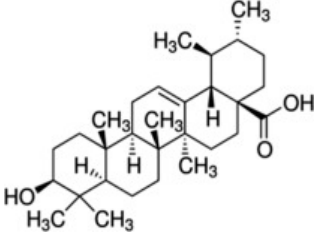
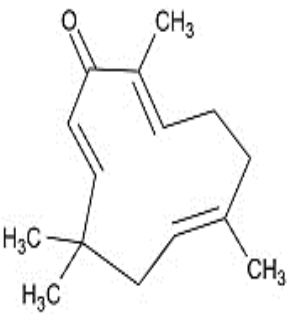
<b>Myricetin</b> (flavonole)		Cancer du sein et d'ovaire.	↓ MMP-2, ↓ MMP-9	<b>(Liskova et al., 2020).</b>  <b>(Marrero et al., 2022).</b>  <b>(Rajasekar et al., 2019).</b>
<b>Nobiletin</b> (flavone)		carcinome du nasopharynx	AKT, HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and VEGF.	<b>(Mirossay et al., 2017).</b>  <b>(Rajasekar et al., 2019).</b>  <b>(Kunimasa et al., 2009).</b>
<b>Wogonin</b> (flavone)		le cancer du sein, colorectal et gastrique humain	inhibition de HIF-1 $\alpha$ , VEGF, PDGF et bFGF	<b>(Mirossay et al., 2017).</b>  <b>(Tian et al., 2005) .</b>  <b>(SharifiRad et al., 2021).</b>
<b>Hesperidin</b> (flavanone)	 <p style="text-align: center;">Hesperidin</p>	Cancer rénal	↓ VEGF, ↓ COX-2	<b>(Liskova et al., 2020).</b>
<b>Herbacetin</b> (flavonol)		le cancer du côlon, du sein et de foie	- Réduction de la signalisation PI3K/AKT dans les cellules hepG2 du	<b>(Li t al., 2016).</b>  <b>(Kim et al., 2017).</b>

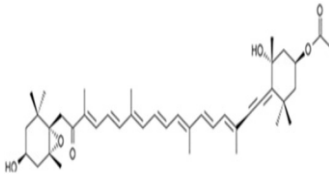
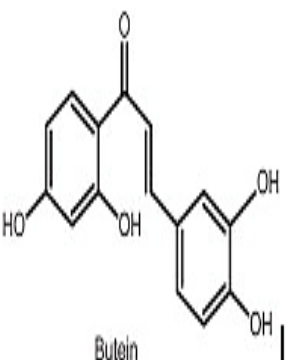
			<p>carcinome hépatocellulaire, supprimé la motilité cellulaire induite par le facteur de croissance des hépatocytes en inhibant la signalisation c-Met et AKT dans les cellules cancéreuses du sein</p> <p>Récemment, l'herbacétine est un inhibiteur allostérique de l'ornithine décarboxylase (ODC) qui supprime efficacement la croissance des tumeurs du côlon.</p>	
<p><b>Delphinidin</b> (anthocyanin)</p>		<p>cancer du côlon</p>	<p>HIF-1 ↓ ; Voies de signalisation ERK/P13K/Akt/mTOR/p70S6K ↓</p>	<p>(Subbaraj et al.,2021). (Takasawa et al., 2010). (Kang et al.,2018).</p>



<b>Morusin (flavone)</b>		Cancer du poumon	du ↓ VEGF, ↓ COX-2	<b>(Liskova et al., 2020).</b>  <b>(Tseng et al., 2010).</b>
<b>Eupatilin (flavone)</b>		Cancer du foie	↓ MMP-2, ↓ MMP-9	<b>(Liskova et al., 2020).</b>  <b>(Seo et Surh, 2001).</b>
<b>Ginsenoside (Terpenoids)</b>		Cancer de peau	Diminuent significativement la nombre de néovaisseaux	<b>(Lu et al., 2016)</b>  <b>(Otimenyin, 2022).</b>
<b>Taxol (Terpenoids)</b>		Cancer de l'ovaire et du sein	Anti, VEGF and HIF-1a production	<b>(Lu et al., 2016).</b>  <b>(Kingston, 1994).</b>

<p><b>Castanospermine</b> (alkaloïde)</p>		<p>Cancer de sein</p>	<p>Anti-VEGF</p>	<p>(Carreira et al., Yamamoto, 2012).  (Allanet al.,2013).  (Pili et al., 1995).</p>
<p><b>Acide betulique</b> (Terpenoids)</p>		<p>Cancer du poumon  prostate et colon</p>	<p>Diminution significative de la survivine, Bcl-2, cycline D1, MMP-9, HIF-1, VEGF et CD31 Expression.  Inhibition importante de l'expression des protéines  Empêché la formation de tubes capillaires in vitro chez l'homme.  diminué l'expression de la cycline D1, survivine, VEGF, EGFR et le gène 1 transformant la</p>	<p>(Rufino-Palomares et al.,2015).  (Zhong et al, 2021).</p>

			tumeur hypophysaire et la sous-unité p65 de NF-B.	
<b>Acide ursolique</b> (Terpenoids)		Cancer de sein	Inhibe le STAT3 constitutif et inductible par l'interleukine-6.  inhibe les produits géniques, tels que la cycline D1, Bcl-2, Bcl-xL, la survivine, Mcl-1 et VEGF.	<b>(Rufino-Palomares et al., 2015).</b> <b>(Bacanli, 2020).</b> <b>(Yin et al., 2018).</b>
<b>Zerumbone</b> (sesquiterpenoide)		Cancer gastrique	Inhibition du VEGF et du NF-κB. Suppression de la phosphorylation du VEGFR-2 et du FGFR1  Inhibe NF-κB.  Régule à la baisse MMP-9, VEGF, VEGFR-2 et régulation à la hausse de endostatine, thrombospondine	<b>(Rajasekar et al., 2019).</b> <b>(Bonavida, 2017).</b>

<p><b>Fucoxanthin (Carotenoids)</b></p>		<p>Cancer d’ovaire et de peau</p>	<p>Reduces MMP-9 level</p> <p>Down-regulation of FGF-2 and FGFR1</p> <p>Inhibition of PI3K/Akt signaling and NF-κB activation</p> <p>Inhibition of NF-κB pathway</p>	<p>(Rajasekar et al., 2019).</p> <p>(Liu et al.,2020).</p>
<p><b>Butein (3,4,20,40tetrahydroxychalcone)chaclon</b></p>	 <p>Butein</p>	<p>Cancer de prostate,du foie et de la vessie</p>	<p>↓ activités VEGF et MMP-9 via la suppression de l'activité NF-κB ;</p> <p>↓ expression du VEGF et de la MMP-9 induite par le TNF-α et le PMA ; ↓ de Prolifération, migration et tube induits par le sérum et le VEGF</p> <p>Formation de cellules progénitrices</p>	<p>(Mirossay et al., 2017).</p> <p>(Semwal et al., 2015).</p>

			<p>endothéliales humaines; abrogation de</p> <p>Les vaisseaux induits par le VEGF jaillissant des anneaux aortiques ; ↓ microvaisseau</p> <p>formation dans le test d'implantation de matrigel in vivo ; ↓ phosphorylation de</p> <p>AKT, mTOR et leurs principaux effecteurs en aval dans l'endothélium</p> <p>cellules progénitrices; ↓ effet sur STAT3 et CXCR4.</p>	
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

# *Conclusion*

## Conclusion

L'angiogenèse constitue une étape capitale de l'évolution tumorale. Le traitement des tumeurs représente un défi immense pour la médecine. La recherche de nouveaux traitements se révèle plus en plus nécessaire. Au cours de cette synthèse, nous avons mis l'accent sur les propriétés antitumorales de certaines molécules d'origine végétale. Ces molécules présentent un grand intérêt clinique, que ce soit pour leur facilité d'utilisation ou pour leur spécificité d'action.

L'identification de molécules d'origine végétale qui agissent comme inhibiteurs de l'angiogenèse, de même que la caractérisation des mécanismes impliqués dans cet effet antiangiogénique, pourraient représenter un progrès significatif dans le développement de stratégies de prévention du cancer.

Les molécules naturelles issues de plantes présentent peu d'effets secondaires, comparées aux protocoles classiques de radiothérapie et de chimiothérapie. Ce qui leur confère un avantage certain sur les traitements conventionnels. Leur utilisation au cours des thérapies antiangiogéniques permet de cibler très précisément les vaisseaux sanguins en formation au cœur des tumeurs, sans affecter les vaisseaux sanguins matures. Ces molécules pourraient donc être extrêmement efficaces dans les traitements des tumeurs.

Dans une ère où les thérapies antiangiogéniques constituent un champ d'investigation de pointe, l'identification et la caractérisation de nouvelles molécules d'origine végétale physiologiquement accessibles et à caractère antiangiogénique et non toxique offrent un outil complémentaire que tout individu peut employer pour prévenir le cancer.

Les métabolites secondaires des plantes tel que les flavonoïdes peuvent influencer plusieurs fonctions biologiques comme la synthèse de protéines, la prolifération et la différenciation cellulaire, ce qui suggérait qu'elles pouvaient avoir des propriétés antiangiogéniques et antitumorales.

# *Les références*



## Les références :

## A

- A., Boutayeb, W., ... & Errihani, H. (2012).** Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie Biologie*, 60(4), 229-233.
- Adamis, A. P., Miller, J. W., Bernal, M. T., D'Amico, D. J., Folkman, J., Yeo, T. K., & Yeo, K. T. (1994).** Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 118(4), 445-450.
- Adams RH, Alitalo K. (2007).** Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*.
- Afaq, F.; Adhami, V.M.; Ahmad, N.; Mukhtar, H. (2002),** Botanical antioxidants for chemoprevention of photocarcinogenesis. *Front. Biosci.*, 7, 784-792
- Aggarwal, B. B., Kumar, A., & Bharti, A. C. (2003).** Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer research*, 23(1/A), 363-398.
- Alasvand, M., Assadollahi, V., Ambra, R., Hedayati, E., Kooti, W., & Peluso, I. (2019).** Antiangiogenic effect of alkaloids. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Allan, G., Ouadid-Ahidouch, H., Sanchez-Fernandez, E. M., Risquez-Cuadro, R., Fernandez, J. M. G., Ortiz-Mellet, C., & Ahidouch, A. (2013).** New castanospermine glycoside analogues inhibit breast cancer cell proliferation and induce apoptosis without affecting normal cells. *PLoS One*, 8(10), e76411.
- American Cancer Society** Cancer Information Database. Breast Cancer. Accessed at [www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/index](http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/index) on 4/21/14.
- Anadón, A., & Martínez-Larrañaga, M. R. (2014).** Veterinary drugs residues: coccidiostats.
- André, T., Chastre, E., Kotelevets, L., Vaillant, J. C., Louvet, C., Balosso, J., ... & Gespach, C. (1998).** Angiogenèse tumorale: physiopathologie, valeur pronostique et perspectives thérapeutiques. *La Revue de médecine interne*, 19(12), 904-913.
- Andreas C., Joerger et Alan R. Fersht .(2012).** The TumorSuppressorp53:From Structures to Drug Discovery. *Cold Spring Harbor*: 2(6): a000919.
- Andreassi, L. (2011).** UV exposure as a risk factor for skin cancer. *Expert Review of Dermatology*, 6(5), 445-454.
- Arnold, F., & West, D. C. (1991).** Angiogenesis in wound healing. *Pharmacology & therapeutics*, 52(3), 407-422.

**Arts, I.C.; Jacobs, D.R.; Gross, M.; Harnack, L.J.; (2002),** Folsom, A.R. Dietary catechins and cancer incidence among postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study (United States). *Cancer. Causes. Control.*, 13(4), 373-382

**Auguste P, Lemiere S, Larrieu-Lahargue F, et al.(2005).**Molecular mechanisms of tumor vascularization. *CritRevOncolHematol*; 54(1): 53-61

**Ayadi, M., Ginestet, C., Gassa, F., Claude, L., &Mazeron, J. J. (2010).** Radiothérapie stéréotaxique par accélérateurs adaptés ou dédiés. *Bulletin du cancer*, 97(7), 791-806.

**AZZI, SGavard, J. (2014).** Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. *Médecine/sciences*, 30(4), 408-414.

### B

**Bacanlı, M. (2020).** Limonene and ursolic acid in the treatment of diabetes: Citrus phenolic limonene, triterpenoid ursolic acid, antioxidants and diabetes. In *Diabetes* (pp. 275-283). Academic Press.

**Bacanlı, M., Başaran, A. A., & Başaran, N. (2018).** The major flavonoid of grapefruit: naringin. In *Polyphenols: prevention and treatment of human disease* (pp. 37-44). Academic Press.

**Baeriswyl, V., &Christofori, G. (2009, octobre).** L'interrupteur angiogénique dans la carcinogénèse. Dans *Seminars in cancer biology* (Vol. 19, No. 5, pp. 329-337). Presseacadémique.

**Ballard, C. R., & Junior, M. R. M. (2019).** Health benefits of flavonoids. In *Bioactive compounds* (pp. 185-201). Woodhead Publishing.

**Bandiera, C., Carli, D., & Berger, J. (2019).** La luminothérapie, traitement de premier choix. *pharmaJournal*.

**Bardet, C., & Cook-Moreau, J. (2013).** Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(530), 18-22.

**Barete, S., &Chosidow, O. (2009).** Toxicité cutanée des thérapies ciblées. *La Lettre du Cancérologue*, 10, 96-103.

**Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Rawla, P., &Barsouk, A. (2020).** Chemical risk factors of primary liver cancer: an update. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 12, 179.

**Baudouin, A., Fargier, E., Cerruti, A., Dubromel, A., Vantard, N., Ranchon, F., ... &Rioufol, C. (2017).** Évolution du remboursement des anticancéreux inscrits sur la liste en

sus: impact financier au sein d'un centre hospitalo-universitaire. *Bulletin du Cancer*, 104(6), 538-551.

**Beauséjour, C. (2002).** Évaluation des analogues de la désoxycytidine dans la thérapie génique du cancer. National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa.

**Becker, C. M., Sampson, D. A., Rupnick, M. A., Rohan, R. M., Efstathiou, J. A., Short, S. M., & D'Amato, R. J. (2005).** Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertility and sterility*, 84, 1144-1155.

**Belkacémi, Y., Pointreau, Y., Comet, B., Bonneterre, J., & Azria, D. (2007).** Thérapies ciblées et radiations ionisantes. *Oncologie*, 9(6), 458-465.

**Bensimon, J. (2012).** Le switch angiogénique ou comment réveiller les cellules tumorales dormantes. *médecine/sciences*, 28(12), 1069-1071.

**Bergers, G., & Benjamin, L. E. (2003).** Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature reviews cancer*, 3(6), 401-410.

**Bergers G, Brekken R, Mahon G, (2003).** Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z & Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol*; 2: 737-744.

**Bernaudin, J. F., Kambouchner, M., & Lacave, R. (2013).** La circulation lymphatique, structure des vaisseaux, développement, formation de la lymphe. *Revue générale. Revue de Pneumologie Clinique*, 69(2), 93-101.

**Bianchini, F., Kaaks, R., & Vainio, H. (2002).** Overweight, obesity, and cancer risk. *The lancet oncology*, 3(9), 565-574.

**Bidart, M., Berger, F., & Pelletier, L. (2013, September).** Les thérapies anti-angiogéniques: de la théorie à la pratique. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 71, No. 5, pp. 527-535).

**Bieche, I. (2004).** Biologie moléculaire des cancers. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 19(1), 13-22.

**Bikfalvi, A. (2006).** Angiogenèse tumorale. *Bulletin du cancer*, 93(4), 154-164.

**Billaud, A., Chevalier, L. M., Campone, M., Morel, A., & Bigot, F. (2020).** L'instabilité génomique, paramètre limitant l'efficacité des thérapies ciblées en oncologie. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1161-1170.

**BIOAVAILABILITY, F. I. (2013).** Soumis à *Journal of Controlled Release*. Caractérisation de modèles de tumeurs murines et leurs applications en thérapie anti-angiogénique vectorisée, 164.

**Boffetta, P., & Hashibe, M. (2006).** Alcohol and cancer. *The lancet oncology*, 7(2), 149-156.

- Bonavida, B., Bharti, A. C., & Bharat, A. (2017).** Role of nutraceuticals in cancer chemosensitization. Academic Press
- Botta, A. (2013).** Relations entre génotoxicité, mutagenèse et cancérogenèse. L'environnement IPMdSd (ed) Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP. Service Hospitalo-universitaire de Médecine et Santé au Travail, Marseille, 9-13.
- Boutayeb, S., Zakkouri, F. Z., Aitelhaj, M., Mesmoudi, M., Boutayeb, A., Boutayeb, W., ... & Errihani, H. (2012).** Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie biologie*, 60(4), 229-233.
- Bozec, A., Dassonville, O., Poissonnet, G., Peyrade, F., Fischel, J. L., & Milano, G. (2006).** Monoclonaux contre TKI A pour les anti-REGF. *Oncologie*, 8(9), 842-849.
- Brace, C., Burns, M., Thurston, J., & Rajakumar, C. (2019).** Laparoscopic Single-port Subtotal Hysterectomy: Technique and Advantages. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(10), 1409.
- Braghiroli, M. I., Sabbaga, J., & Hoff, P. M. (2012).** Bevacizumab: overview of the literature. *Expert review of anticancer therapy*, 12(5), 567-580.
- Brielmann, H.L., Setzer, W.N., Kaufman, P.B., Kirakosyan, A., Cseke, L.J., P., (2006).** The chemical components of plants. *Nat. Prod. Plants* 1–50.
- Bureau, L. (2012).** La phytothérapie pertinente. ALTAL Éditions
- Burkhardt, D. L., & Sage, J. (2008).** Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nature Reviews Cancer*, 8(9), 671-682.

## C

- Cabebe, E., & Wakelee, H. (2006).** Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs Today (Barc)*, 42(6), 387-398.
- Calatayud, P. A., Desneux, N., & Le Gall, P. (2013).** Caractéristiques chimiques des plantes. *Interactions insectes-plantes*, 217-228.
- Calvez, M.** Les lymphocytes T<sub>rm</sub>, sentinelles du système immunitaire.
- Cao R, Ji H, Feng N, et al. (2012).** Collaborative interplay between FGF-2 and VEGF-C promotes lymphangiogenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*; 109 : 15894–15899.
- Cao, Y. (2014).** Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. In *Angiogenesis, Lymphangiogenesis and Clinical Implications*, 99(9), 170-179.
- Carmeliet P & Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature, (2000) ; 407(6801): 249-257.**
- Carmeliet P. "Angiogenesis in health and disease." Nat Med (2003), 9(6): 653-60.**

- Carmeliet P. J Intern Med.(2004) Manipulating** angiogenesis in medicine. ; 255(5) : 538-561
- Carreira, E. M., & Yamamoto, H. (Eds.). (2012).** Comprehensive chirality. Elsevier.
- Castagna, J., Kurihara, F., Amsler, E., Soria, A., &Barbaud, A. (2022).** Quelques déboires avec la phytothérapie. *Revue Française d'Allergologie*, 62(3), 282-284.
- Caunt M, Mak J, Liang WC, et al.(2008).**Blocking neuropilin-2 function inhibitstumorcellmetastasis. *Cancer Cell*; 13 : 331–342.
- Chabosseau, S., &Derbré, S. (2016).** Cancer du sein: recommandations sur l’usage de la phytothérapie. *ActualitésPharmaceutiques*, 55(552), 45-49.
- Chen H, Sun B, Pan S, et al. (2009).**Dihydroartemisinin inhibits growth ofpancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Anticancer Drugs* ;20:131-40
- Chen YN, Chen JC, Yin SC, et al. (2002).** Effector mechanisms of norcantharidin-induced mitotic arrest and apoptosis in human hepatoma cells. *Int J Cancer*;100:158-65
- Chen, X., Dang, T. T. T., & Facchini, P. J. (2015).** Noscapine comes of age. *Phytochemistry*, 111, 7-13.
- Cheng, A. X., Han, X. J., Wu, Y. F., & Lou, H. X. (2014).** The function and catalysis of 2-oxoglutarate-dependent oxygenases involved in plant flavonoid biosynthesis. *International journal of molecular sciences*, 15(1), 1080-1095.(isoflavane)
- Chouroulinkov, I., &Lasne, C. (1978).** Two-stage (initiation-promotion) carcinogenesis in vivo and in vitro. *Bulletin du cancer*, 65(3), 255-264.
- Chouroulinkov, I., Lasne, C., Lowy, R., Wahrendorf, J., Becher, H., Day, NE, &Yamasaki, H. (1989).**Effet de la dose et de la fréquence dans la promotion des tumeurs cutanées chez la souris. *Recherche sur le cancer* , 49 (8), 1964-1969.
- Chung, A. S., & Ferrara, N. (2011).** Developmental and pathological angiogenesis. *Annual review of cell and developmental biology*, 27, 563-584.
- Cleaver O, Melton DA.(2003):** Endothelial signaling during development. *Nature médecine*.
- Clere, N., & Faure, S. (2018).** L’hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(578), 8.
- Corvol, P. (2008).** VEGF, anti-VEGF et pathologies. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 192(2), 289-302.
- Coulm, B. (2021).** Fréquence et évolution des cancers de la femme en France. *Sages-Femmes*, 20(4), 10-13.
- Coulon, M. A., Morère, J. F., Piperno-Neumann, S., Ladouani, A., Andriambolona, V., Driss, B., &Breau, J. L. (1999)**cancer.p 126.

**Croteau, R., Kutchan, T.M., Lewis, N.G., (2000).** Natural products (secondary metabolites). *Biochem. Mol. Biol.*

**Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H., (2008).** Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. John Wiley & Sons.

**Cuvillier, O. (2012).** La voie Sphingosine kinase-1/Sphingosine 1-phosphate dans l'hypoxie tumorale. *e-VEGF-IMMUNO-actu*, 7(1), 6-8.

### D

**De Crevoisiera. R. B. ChauvetbI. Barillotc C.Lafonda M.MahédG.Delpond, (2016).** Radiothérapie guidée par l'image Image-guided radiotherapy, *Cancer/Radiothérapie*, 20, 27-35

**D.Elias. (2005).** Rationnels de la chirurgie oncologique au sein d'un traitement multimodal des cancers Rationale for oncological surgery in multimodal cancer treatments, *Journal de Chirurgie*, 142, 5, 284-290.

**Davin, J. L., Ducrotté, P., & Houédé, N. (2011).** Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein: effets secondaires digestifs. *Bulletin du cancer*, 98(3), S69-S78.

**DeBoïard, S., & Guillamo, J. S. (2005).** Angiogenèse et stratégies anti-angiogéniques des glioblastomes. *Bulletin du cancer*, 92(4), 360-372.

**Debled, M., Mauriac, L., MacGrogan, G., & Tunon de Lara, C. (2006).** L'hormonothérapie néo-adjuvante en janvier 2005. *Cancer du sein*, 307-323..

**Delehedde, M. (2020).** Chapitre 10. Nouvelles stratégies thérapeutiques. In *Que sait-on du cancer ?* (pp. 151-162). EDP Sciences.

**Deslandres, M., Sibaud, V., Chevreau, C., & Delord, J. P. (2008, January).** Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 135, No. 1, pp. 16-24). Elsevier Masson.

**Dischl-Antonioni, D. I., Berthod, G., Hiroz, P., & Anchisi, S. (2016).** Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux. *Rev Med Suisse*, 12, 1462-7.

**Dreher, M. R., Liu, W., Michelich, C. R., Dewhirst, M. W., Yuan, F., & Chilkoti, A. (2006).** Tumor vascular permeability, accumulation, and penetration of macromolecular drug carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(5), 335-344.

**Dreyer, C., Raymond, E., & Faivre, S. (2009).** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de médecine interne*, 30(5), 416-424.

**Dumas, G., &Canet, E. (2016).** Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy, Targeted Therapies, and Immunosuppressive Drugs: a Narrative Review. *Réanimation*, 25(3), S123-S136.

**Dupont, C., Madelaine-Chambrin, I., & Faure, P. (2008).** Bonnes pratiques d'administration des anticorps monoclonaux. *Journal de Pharmacie Clinique*, 27(4), 205-209.

**Durand, J. P., Madelaine, I., &Scotté, F. (2009).** Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bulletin du cancer*, 96(10), 951-960).

### E

**Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A, et al. (2003).**Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines. *MolPharmacol*;64:382-94

**Ejaz, A., Arshad, M., Khan, M .Z., Amjad, M.S., Sadaf, H.M., Riaz I., Sabir S., Ahmad , N and Sabaoon. (2017).**Secondary metabolites and their multidimensional prospective in plant life.*Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*.Vol.6 (2), p.p.205-214.

**El Mesbahi, O., Tournigand, C., &Benbrahim, Z. (2011).** Toxicité cardiovasculaire des thérapies antiangiogéniques. *La Revue de médecine interne*, 32(6), 369-372.

**Elattar TM, Virji AS. (2000),** The inhibitory effect of curcumin, genistein,quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells in vitro.*Anticancer Res*;20:1733-38.

**Ellis, L. M., &Kirkpatrick, P. (2005).**Bevacizumab. *Nature reviews Drug discovery*, 4.

**Elshabrawy, H. A., Chen, Z., Volin, M. V., Ravella, S., Virupannavar, S., &Shahrara, S. (2015).**The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*, 18(4), 433-448.

### F

**Filip, V., Plockova, M., Šmidrkal, J., Špičková, Z., Melzoch, K., & Schmidt, Š. (2003).** Resveratrol and its antioxidant and antimicrobial effectiveness. *Food chemistry*, 83(4), 585-593.

**Ferrara, N., Hillan, K. J., & Novotny, W. (2005).**Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and biophysicalresearch communications*, 333(2), 328-335.

**Folkerd, E., &Dowsett, M. (2013).**Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *The Breast*, 22, S38-S43.

**Folkman J. (1985).** Tumor Angiogenesis. *Advances in Cancer Research*. K. George and W. Sidney, Academic Press, (43): 175-203.

- Folkman, J &Haudenschild, C. (1982).** Angiogenesis in vitro: Implications for tumor biology. In Pathobiology of the endothelial cell (pp. 79-93).Academic Press, New York.
- Folkman, J. (1974).** Tumor angiogenesis: role in regulation of the tumor growth. In Macromolecules Regulating Growth and Development (pp. 43-52).
- Folkman, J. (1990).** What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?.JNCI:Journal of the National Cancer Institute, 82(1), 4-7.
- Folkman, J. (2002).** December). Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. In Seminars in oncology (Vol. 29, No. 6, pp. 15-18). Elsevier.
- Folkman, J., Cole, P. E. T. E. R., & Zimmerman, S. (1966).**Tumor behavior in isolated perfused organs: in vitro growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment. Annals of surgery, 164(3), 491.
- Fong GH. (2008).**Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia. Angiogenesis.;11(2):121-40.
- Fonteneau, J. M. (2019).** La phytothérapie au service du patient insomniaque. Actualités Pharmaceutiques, 58(588), 14-16.
- Fridman, W. H. (2016).** Historique de l’immunothérapie. Changement de paradigme?. Bulletin du cancer, 103, S122-S126).
- Frochot, C., Barberi-Heyob, M., Blanchard-Desce, M., Bolotine, L., Bonneau, S., Chiara, M., ... &Vicendo, P. (2015).** La thérapie photodynamique: état de l'art et perspectives. L'Actualité Chimique, (397-398), 46-50.
- Folkman, J. (2003, April).** Angiogenesis and apoptosis. In Seminars in cancer biology(Vol.13, No. 2, pp. 159-167). Academic Press.
- Faure, S. (2015).**Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités pharmaceutiques, 54(546), 57-61.

## G

- Galaup, A., & Germain, S. (2008).** Les anticorps anti-PIGF-Un nouvel outil thérapeutique anti-angiogénique?. médecine/sciences, 24(5), 459-462.
- Gao, Q., & Parker, W. L. (1996).** The “hydrophobic collapse” conformation of paclitaxel (Taxol®) has been observed in a non-aqueous environment: Crystal structure of 10-deacetyl-7-epitaxol. Tetrahedron, 52(7), 2291-2300
- Gérard, J. P., Thariat, J., Giraud, P., &Cosset, J. M. (2010).** Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. Bulletin du cancer, 97(7), 743-751),



- Giammarile, F. (2007).** TEP et optimisation de la radiothérapie: comment? Quels traceurs? Pour quoi faire?. *Médecine nucléaire*, 31(9), 516-520.
- Gilson, G., & Marsden, T.** L'hormonothérapie efficace et sécuritaire : Rétablir l'équilibre hormonal en. *Rocky Mountain Analytical*.
- Gisselbrecht, S. (2008).** Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. John Libbey Eurotext.
- Goldman, L., & Masson, P. L. (2015).** Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. Elsevier Health Sciences.
- Goubet, A. G., Derosa, L., Marabelle, A., & Zitvogel, L. (2018).** Anticorps monoclonaux en oncologie: déclencher une réponse immunitaire en plus de la réduction tumorale spécifique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(3-4), 707-735.
- Granier, C., Karaki, S., Roussel, H., Badoual, C., Tran, T., Anson, M., ... & Tartour, E. (2016).** Immunothérapie des cancers: rationnel et avancées récentes. *La revue de médecine interne*, 37(10), 694-700.
- Gu, Y., Lu, H., Boisson-Vidal, C., Li, H., Bousquet, G., Janin, A., & Di Benedetto, M. (2016).** La résistance aux traitements antiangiogéniques- Une actualité clinique et scientifique. *médecine/sciences*, 32(4), 370-377
- GUYOT, M. (2013).** LES THERAPIES ANTI-ANGIOGÉNIQUES (Doctoral dissertation, Centre Scientifique de Monaco).

## H

- Ha, S. K., Lee, P., Park, J. A., Oh, H. R., Lee, S. Y., Park, J. H., ... & Kim, S. Y. (2008).** Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model. *Neurochemistry international*, 52(4-5), 878-886.
- Hafeez, B.B.; Siddiqui, I.A.; Asim, M.; Malik, A.; Afaq, F.; Adhami, V.M.; Saleem, M.; Din, M.; Mukhtar, H. A. (2008),** dietary anthocyanidin delphinidin induces apoptosis of human prostate cancer PC3 cells in vitro and in vivo: involvement of nuclear factor-kappaB signaling. *Cancer Res.*, 68(20), 8564-8572.
- Halimi, J. M., Azizi, M., Bobrie, G., Bouché, O., Deray, G., des Guetz, G., ... & 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.
- Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000).** The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70

- Hanson, J.R., (2003).** Natural products: the secondary metabolites. Royal Society of Chemistry
- Harborne, A. J. (1998).** Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis. springer science & business media.
- Harris, C. C., &Hollstein, M. (1993).** Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *New England Journal of Medicine*, 329(18), 1318-1327.
- Hasmim, M., Messai, Y., Noman, M. Z., &Chouaib, S. (2014).**L'hypoxie tumorale-Un déterminant clé de la réactivité stromale et de la réponse antitumorale. *médecine/sciences*, 30(4), 422-428.
- Hennings, H., Glick, A. B., Greenhalgh, D. A., Morgan, D. L., Strickland, J. E., Tennenbaum, T., and 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. P 01
- Höckel, M., Schlenger, K., Mitze, M., Schäffer, U., &Vaupel, P. (1996, January).** Hypoxia and radiation response in human tumors. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 6, No. 1, pp. 3-9). WB Saunders.
- Hou J, Wang D, Zhang R, et al. (2008).** Experimental therapy of hepatomawithartemisinin and its derivatives: in vitro and in vivo activity, chemosensitization,and mechanisms of action.*Clin Cancer Res*;14:5519-30.
- Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, Liu LF. (1985).**Camptothecin induces protein-linked DNA breaksvia mammalian DNA topoisomerase I. *J BiolChem*; 260:14873-8.
- Huh JE, Kang KS, Chae C, et al. (2004).** Roles of p38 and JNK mitogen-activatedprotein kinase pathways during cantharidin-induced apoptosis inU937 cells. *BiochemPharmacol*;67:1811-18
- Humphreys A, Scussa F. (2001).** *Med Ad News*. May, p. 1.
- Hage, D. S. (2013, August).** Reference module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering. In Elsevier Inc..

## I

- Iarmarcovai, G. (2008).**Mutagenèse et cancérogenèse. Sens public.
- Idrees, M., Naem, M., Khan, M., & MASROOR, A. (2010).** The superiority of cv 'rosea' over cv 'alba' of periwinkle (*Catharanthus roseus* L.) in alkaloid production and other physiological attributes. *Turkish Journal of Biology*, 34(1), 81-88.

**Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., ... & Mubarak, M. S. (2019).** Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108612.

Iyer, R., Fetterly, G., Lugade, A., & Thanavala, Y. (2010). Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(11), 1943-1955.

**Izzedine, H. (2019).** Renal toxicities of targeted therapies in oncology. *Nephrologie&Therapeutique*, 16(1), 1-8.

### J

**Jain R. (2005).** Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*;307 (5706): 58-62

**Jain, S., Chandra, V., Jain, P. K., Pathak, K., Pathak, D., & Vaidya, A. (2019).** Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4920-4946.

**Jamwal, K., Bhattacharya, S., Puri, S., (2017).** plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants. *Jarmap*. <https://doi.org/10.1016/12.003>.

**Javeri, I., & Chand, N. (2016).** Curcumin. In *Nutraceuticals* (pp. 435-445). Academic Press.

**Ji J, Zhang L, Wu YY, et al. (2006).** Induction of apoptosis by d-limonene is mediated by a caspase-dependent mitochondrial death pathway in human leukemia cells. *LeukLymphoma*;47:2617-2

**Junien, C. (1986).** Les antioncogènes.

### K

**Kang, H. M., Park, B. S., Kang, H. K., Park, H. R., Yu, S. B., & Kim, I. R. (2018).** Delphinidin induces apoptosis and inhibits epithelial-to-mesenchymal transition via the ERK/p38 MAPK-signaling pathway in human osteosarcoma cell lines. *Environmental toxicology*, 33(6), 640-649.

**Kim, A., Balis, F. M., & Widemann, B. C. (2009).** Sorafenib and sunitinib. *The Oncologist*, 14(8), 800.

**Kim, D. J., Lee, M. H., Liu, K., Lim, D. Y., Roh, E., Chen, H., ... & Dong, Z. (2017).** Herbacetin suppresses cutaneous squamous cell carcinoma and melanoma cell growth by targeting AKT and ODC. *Carcinogenesis*, 38(11), 1136-1146.

**Kim, H. J., Hwang, I. K., & Won, M. H. (2007).** Vanillin, 4-hydroxybenzyl aldehyde and 4-hydroxybenzyl alcohol prevent hippocampal CA1 cell death following global ischemia. *Brain Research*, 1181, 130-141.

**Kim, S., T. J. Lee, J. Leem, S. C. Kyeong, J. W. Park, and K. K. Taeg, (2008).** “Sanguinarine-induced apoptosis: generation of ROS, down-regulation of Bcl-2, c-FLIP, and synergy with TRAIL,” *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 104, no. 3, pp. 895–907.

**Kingston, D. G. (1994).** Taxol: the chemistry and structure-activity relationships of a novel anticancer agent. *Trends in biotechnology*, 12(6), 222-227.

**Knekt, P.; Järvinen, R.; Seppänen, R.; Hellövaara, M.; Teppo, L.; Pukkala, E.; Aromaa, A. (1997).** Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am. J. Epidemiol.*, 146(3), 223-230.

**Kobayashi, Y. (2003).** “The nociceptive and anti-nociceptive effects of evodiamine from fruits of *Evodia rutaecarpa* in mice,” *Planta Medica*, vol. 69, no. 5, pp. 425–428.

**Koné, K. P. F. O. (2018).** Applications des techniques de chromatographie et de spectroscopie dans l'identification des métabolites secondaires de trois plantes antidiabétiques et antihypertensives de la pharmacopée ivoirienne (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique Félix Houphoët-Boigny-Yamoussoukro).

**Konerding, M. A., Fait, E., and Gaumann, A. (2001).** 3D microvascular architecture of pre-cancerous lesions and invasive carcinomas of the colon. *Br J Cancer* 84, 1354-1362.

**Kulik, C., Castelain, B., Maouche, S., & Rousseau, J. (2002).** Optimisation en radiothérapie conformationnelle à l'aide d'un collimateur micro-multilame. *ITBM-RBM*, 23(4), 254-262.

**Kunimasa, K., Kuranuki, S., Matsuura, N., Iwasaki, N., Ikeda, M., Ito, A., ... & Oikawa, T. (2009).** Identification of nobiletin, a polymethoxyflavonoid, as an enhancer of adiponectin secretion. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(7), 2062-2064.

**Kwan, J. Y. Y., Tsao, M., & Barnes, E. A. (2022).** Radiothérapie hypofractionnée pour le traitement de l'acné chéloïdienne de la nuque. *CMAJ*, 194(2), E73-E74.

### L

**L. T. Ng, L. C. Chiang, Y. T. Lin, and C. C. Lin, (2006).** “Antiproliferative and apoptotic effects of tetrandrine on different human hepatoma cell lines,” *American Journal of Chinese Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 125–135.

- Laccourreya, O., Werner, A., Laccourreya, L., & Bonfils, P. (2017).** La phytothérapie en pratique clinique en otorhinolaryngologie: apport, limites et risques. *Annales françaises d'Otorhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 134(2), 90-95.
- Lamora, A., Mullard, M., Amiaud, J., Brion, R., Heymann, D., Redini, F., & Verrecchia, F. (2015).** Anticancer activity of halofuginone in a preclinical model of osteosarcoma: inhibition of tumor growth and lung metastases. *Oncotarget*, 6(16), 14413
- Larrieu-Lahargue, F. (2004).** Rôles des FGFs lors des processus d'angiogenèse développementale, d'angiogenèse et de lymphangiogenèse tumorale (Doctoral dissertation, Bordeaux 1).
- Laschke, M. W., van Oijen, A. E. V., Körbel, C., Scheuer, C., & Menger, M. D. (2013).** 4-hydroxybenzyl alcohol: a novel inhibitor of tumor angiogenesis and growth. *Life sciences*, 93(1), 44-50.
- Lasfargues, G.** Chapitre 1 Quelques notions d'actualité en cancérogénèse. *Cancer et travail*, 15.
- Laurent, T., Durand, A., Liatard, K., & Laval, G. (2011).** L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif. *Médecine Palliative: Soins de Support-Accompagnement-Éthique*, 10(2), 51-63.
- Le Bouteiller, P., Tabiasco, J., Giustiniani, J., & Bensussan, A. (2012).** Nouvelle thérapie antiangiogénique indépendante du VEGF qui cible le récepteur CD160. *médecine/sciences*, 28(1), 37-38.
- Le Guern, A., Mortier, L., Delaporte, E., & Desmedt, E. (2014, December).** Un effet indésirable inhabituel du sorafénib. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 141, No. 12, pp. S495-S496). Elsevier Masson.
- Le Marchand, L.; Murphy, S.P.; Hankin, J.H.; Wilkens, L.R.; Kolonel, L.N. (2000),** Intake of flavonoids and lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 92(2), 154-160.
- LEE E. Y., & Muller, W. J. (2010).** Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(10), a003236.
- Lemoine, A. Y., Ledoux, S., & Larger, E. (2013).** Adipose tissue angiogenesis in obesity. *Thrombosis and haemostasis*, 110(04), 661-669.
- Levy, B., & Tobelem, G. (2008).** Anti-angiogenèse et HTA. *e-VEGF-IMMUNO-actu*, 3(3), 14-15.
- Li MH, Miao ZH, Tan WF, et al. (2004).** Pseudolaric acid B inhibits angiogenesis and reduces hypoxia-inducible factor 1alpha by promoting proteasome-mediated degradation.; *Clin Cancer Res*;10:8266-74

- Li W, Xie L, Chen Z, et al. (2010).** Cantharidin, a potent and selective PP2A inhibitor, induces an oxidative stress-independent growth inhibition of pancreatic cancer cells through G2/M cell-cycle arrest and apoptosis. *Cancer Sci*;101:1226-33
- Li, H., Blot, E., Soria, C., Legrand, Y., & Lu, H. (1998).** Emergence de la thérapie anti-angiogénique: un pari stratégique dans le traitement du cancer. *Hématologie*, 4(4), 277-84.
- Li, L., Sapkota, M., Kim, S. W., & Soh, Y. (2016).** Herbacetin inhibits RANKL-mediated osteoclastogenesis in vitro and prevents inflammatory bone loss in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 777, 17-25.
- Li, W. W., Talcott, K. E., Zhai, A. W., Kruger, E. A., & Li, V. W. (2005).** The role of therapeutic angiogenesis in tissue repair and regeneration. *Advances in skin & wound care*, 18(9), 491-500.
- Liao D, Johnson RS. (2007).** Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev. Jun*;26(2):281-90.
- Libiad, Y., Boutayeb, S., & Chaïbi, A. (2022).** Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. *Bulletin du Cancer*.
- Lièvre, A., Landi, B., Mitry, E., & Taïeb, J. (2008).** Les antiangiogéniques en oncologie digestive. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 32(5), 504-520.
- Lin, EY et Pollard, JW (2007).** Les macrophages associés aux tumeurs appuient sur le commutateur angiogénique dans le cancer du sein. *Recherche sur le cancer*, 67 (11), 5064-5066.
- Lin, Z. Y., Kuo, C. H., Wu, D. C., & Chuang, W. L. (2016).** Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 32(2), 68-73.
- Liskova, A., Koklesova, L., Samec, M., Varghese, E., Abotaleb, M., Samuel, S. M., ... & Kubatka, P. (2020).** Implications of flavonoids as potential modulators of cancer neovascularity. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 146(12), 3079-3096.
- Liu D, Chen Z. (2009).** The effects of cantharidin and cantharidin derivatives on tumour cells. *Anticancer Agents Med Chem*;9:392-6
- Liu, H., Li, Y., Zhang, X., Shi, M., Li, D., & Wang, Y. (2022).** Chitosan-Coated Solid Lipid Nano-Encapsulation Improves the Therapeutic Anti-airway Inflammation Effect of Berberine against COPD in Cigarette Smoke-Exposed Rats. *Canadian Respiratory Journal*, 2022.

**Liu, J.D.; Chen, S.H.; Lin, C.L.; Tsai, S.H.; Liang, Y.C. (2001)**, Inhibition of melanoma growth and metastasis by combination with (-)-epigallocatechin-3-gallate and dacarbazine in mice. *J. Cell.Biochem.*, 83(4), 631-642.

**Liu, M., Li, W., Chen, Y., Wan, X., & Wang, J. (2020)**. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life sciences*, 255, 117850.

**Loriot, Y., & Besse, B. (2008)**. Molécules inhibitrices des récepteurs du VEGF. In *Les thérapies ciblées* (pp. 65-78). Springer, Paris.

**Loriot, Y., Massard, C., & Armand, J. P. (2006)**. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR. *Oncologie*, 8(9), 815-820.

**Lu, J. J., Bao, J. L., Chen, X. P., Huang, M., & Wang, Y. T. (2012)**. Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2012.

**Lu, K., Bhat, M., & Basu, S. (2016)**. Plants and their active compounds: natural molecules to target angiogenesis. *Angiogenesis*, 19(3), 287-295.

### M

**Macheix, J. J., Fleuriet, A., & Jay-Allemand, C. (2005)**. Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques.

**Mander, L., & Liu, H. W. (2010)**. *Comprehensive natural products II: chemistry and biology* (Vol. 1). Elsevier.

**Mansour, A. (2017)**. Extraction et caractérisation des métabolites secondaires de plantes médicinales du genre *Juniperus* et du genre *Myrtus* (Doctoral dissertation, Faculté de Chimie).

**Marco, S., Tomasini, P., Greillier, L., & Barlesi, F. (2011)**. Traitements antiangiogéniques en oncologie thoracique: succès, échecs et perspectives. *Revue des maladies respiratoires*, 28(10), 1216-1229.

**Markham, K. R., Ryan, K. G., Bloor, S. J., & Mitchell, K. A. (1998)**. An increase in the luteolin: apigenin ratio in *Marchantia polymorpha* on UV-B enhancement. *Phytochemistry*, 48(5), 791-794.

**Marmouzi, I., Bouyahya, A., Ezzat, S. M., El Jemli, M., & Kharbach, M. (2021)**. The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113303.

- Marrero, A. D., Quesada, A. R., Martínez-Poveda, B., & Medina, M. Á. (2022).** Antiangiogenic phytochemicals constituent of diet as promising candidates for chemoprevention of cancer. *Antioxidants*, 11(2), 302.
- Martinez, M.J.A.; Lazaro, R.M, delOlmo LMB. & Benito, P.B. (2008)** Anti-infectious activity in the anthemideae tribe. In: Atta-ur- (Ed.) *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier. 35: 445-516
- Matise, M. P., & Joyner, A. L. (1999).** Gli genes in development and cancer. *Oncogene*, 18(55), 7852-7859.
- Maunoury, V., Mordon, S., Bulois, P., Cochelard, D., Boyer, J., Quentin, V., ... & Bauret, P. (2009).** La thérapie photodynamique en gastroentérologie: quoi de neuf en 2009?. *Acta endoscopica*, 39(5), 353-356.
- Mauriac, L., & Debled, M. (2004, November).** L'hormonothérapie néoadjuvante. In 26<sup>o</sup> Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Nancy, 2004. Seins, hormones et antihormones (pp. 357-365). Datebe SAS.
- Mayeur, D.** Toxicités hématologiques des thérapies ciblées : tumeurs solides.
- McCormack, P. L., & Keam, S. J. (2008).** Bevacizumab. *Drugs*, 68(4), 487-506.
- McDonald, D. M., and Choyke, P. L. (2003).** Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med* 9, 713-725.
- Memariani, Z., Abbas, S. Q., Ul Hassan, S. S., Ahmadi, A., & Chabra, A. (2021).** Naringin and naringenin as anticancer agents and adjuvants in cancer combination therapy: Efficacy and molecular mechanisms of action, a comprehensive narrative review. *Pharmacological Research*, 171, 105264.
- Micieli, J. A., Micieli, A., & Smith, A. F. (2010).** Identifying systemic safety signals following intravitreal bevacizumab: systematic review of the literature and the Canadian Adverse Drug Reaction Database. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 45(3), 231-238.
- Milkiewicz M, Ispanovic E, Doyle JL & Haas TL. (2006).** Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation. *Int J Biochem Cell Biol*; 38(3): 333-357.
- Mirossay, L., Varinská, L., & Mojžiš, J. (2017).** Antiangiogenic effect of flavonoids and chalcones: An update. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 27.
- Mishra, S. R., Parmar, M. S., Yadav, V. P., Reshma, R., Bharati, J., Bharti, M. K., & Sarkar, M. (2016).** Expression and localization of angiotensin family in corpus luteum during different stages of oestrous cycle and modulatory role of angiotensins on steroidogenesis, angiogenesis and survivability of cultured buffalo luteal cells. *Reproduction in Domestic Animals*, 51(6), 855-869.



**Monier, R., & Tubiana, M. (2008).** Cancérogenèse. Accroissement des connaissances et évolution des concepts. *Oncologie*, 10(5), 319-347.

**Mornex, F., Giraud, P., Van Houtte, P., Mirimanoff, R., Chapet, O., & Loubeyre, P. (1999).** La radiothérapie conformationnelle du cancer bronchique non à petites cellules. *Cancer/Radiothérapie*, 3(5), 425-436.

**Morosini, V. (2010).** Pour une amélioration de la thérapie photodynamique appliquée à la cancérologie : potentialités des dendrimères poly (amidoamine) et des Quantum Dots CdTe adressés par l'acide folique (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).

### N

**Niederleithner H, Heinz M, Tauber S, et al. (2012).** Wnt1 is anti-lymphangiogenic in a melanoma mouse model. *J Invest Dermatol*; 132:2235–2244.

**NORRBY K. :** Angiogenesis: new aspects relating to its initiation and control. *A.P.M.I.S.*, 1997, 105 : 417-437.

**North, S., Moenner, M., & Bikfalvi, A. (2005).** Recent developments in the regulation of the angiogenic switch by cellular stress factors in tumors. *Cancer letters*, 218(1), 1-14.

### O

**O’Keeffe, L. M., Taylor, G., Huxley, R. R., Mitchell, P., Woodward, M., & Peters, S. A. (2018).** Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 8(10), e021611.

**Ogasawara, M, T. Matsubara, and H. Suzuki, (2001).** “Inhibitory effects of evodiamine on in vitro invasion and experimental lung metastasis of murine colon cancer cells,” *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 24, no. 8, pp. 917–920.

**Otimenyin, S. (2022).** Herbal biomolecules acting on central nervous system. In *Herbal Biomolecules in Healthcare Applications* (pp. 475-523). Academic Press.

**Oudard, S., Medioni, J., Ayllon, J., Beuselinck, B., Boiron, C., & Scotté, F. (2009).** Surveillance d'un traitement anti-angiogénique. *La Revue du praticien. Médecine générale*, (829), 685-687.

**Oudard, S., Medioni, J., Chedid, A., BANU, E., DIONYSOPOULOS, D., & BALCACERES, J. (2007).** Toxicité des antiangiogéniques (bévacicumab, sunitinib, sorafenib): état des connaissances et attitudes pratiques. *La Lettre du cancérologue* (Boulogne), 16(5), 191-194.

**Overview.** *Vascular Morphogenesis*, 1-14.

## P

- Panche, A.N., Susan, A.D., Chandra, S.R. (2016).**Flavonoids: an overview. *Jns.* 5(47):1-15.
- Park, H. J., Kuai, R., Jeon, E. J., Seo, Y., Jung, Y., Moon, J. J., ... & Cho, S. W.(2018).**Highdensity lipoprotein-mimicking nanodiscs carrying peptide for enhanced therapeutic angiogenesis in diabetic hindlimb ischemia. *Biomaterials.*
- Patel V, Marsh CA, (2011).**Dorsam RT, et al. Decreased lymphangiogenesis and lymph node metastasis by mTOR inhibition in head and neck cancer. *Cancer Res*; 71 : 7103–7112.
- Pierre-Henri Duée, , (2011, mai).**Mariette Gerber, Paule Latino-Martel, Norbert Latruffe, NathaliePecollo. Nutrition et cancer. Rapport d'expertise collective, ANSES.
- Pietrantonio, F., Cremolini, C., Aprile, G., Lonardi, S., Orlandi, A., Mennitto, A., &Marmorino, F. (2015).**Single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced RAS and BRAF wild-type colorectal cancer: challenging drug label to light up new hope. *The oncologist*, 20(11), 1261-1265.
- Pignard, J., Bernard, L., Chennell, P., &Sautou, V. (2015).**Gestion pharmaceutique des études cliniques de thérapie génique en France. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 50(4), 434-443.
- Pili, R., Chang, J., Partis, R. A., Mueller, R. A., Chrest, F. J., & Passaniti, A. (1995).** The  $\alpha$ -glucosidase I inhibitor castanospermine alters endothelial cell glycosylation, prevents angiogenesis, and inhibits tumor growth. *Cancer research*, 55(13), 2920-2926.
- Pinel, S. (2004).** *Conséquences de l'érythropoïétine recombinante humaine sur l'hypoxie tumorale et l'efficacité de la radiothérapie sur deux gliomes malins humains xénogreffés* (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- Pradeepa, M., Kalidas, V., Geetha, N. (2016).** Qualitative and quantitative phytochemical analyses and bactericidal activity of pelargonium graveolensl'her. *International Journal of AppliedPharmaceutics*. Vol. 8, Issue. 3, pp. 7-11.
- Prin-Mathieu, C., Aguilar, P., Béné, M. C., Faure, G., &Kolopp-Sarda, M. N. (2003).**Anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques. *Revue française des laboratoires*, 2003(357), 31-39.
- Psimaras, D., Bompaire, F., Taillia, H., Ricard, D., &Taillibert, S. (2012).** Complications neurologiques centrales des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblées. *Bulletin du cancer*, 99(9), 851-863.

## Q

**Quesada, A. R., Muñoz-Chápuli, R., & Medina, M. A. (2006).** Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials. *Medicinal research reviews*, 26(4), 483-530.

## R

**Rajasekar, J., Perumal, M. K., & Vallikannan, B. (2019).** A critical review on anti-angiogenic property of phytochemicals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 71, 1-15.

**Ravishankar, D., Rajora, A. K., Greco, F., & Osborn, H. M. (2013).** Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(12), 2821-2831.

**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.

**RENARD, P. (2021).** Hemerion Therapeutics obtient le prix de l'innovation thérapeutique.

**Ribatti, D., Nico, B., & Crivellato, E. (2015).** The development of the vascular system: a historical overview. *Vascular Morphogenesis*, 1-14.

**Ribatti, D., Nico, B., & Crivellato, E. (2015).** The development of the vascular system: a historical

**Ribatti, D., Nico, B., Crivellato, E., Roccaro, AM et Vacca, A. (2007).** L'histoire du concept de commutateur angiogénique. *Leucémie*, 21 (1), 44-52.

**Risau, W. (1997),** Mechanisms of angiogenesis. *Nature.*, 386(6626), 671-674

**Robert, J. (2011).** Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Bulletin du cancer*, 98(11), 1321-1334.

**Robert, J. (2015).** Pharmacologie des cancers. Lavoisier).

**Roskoski Jr, R. (2007).** Sunitinib: a VEGF and PDGF receptor protein kinase and angiogenesis inhibitor. *Biochemical and biophysical research communications*, 356(2), 323-328

**Rosler J, Breit S, Havers W, et al.(1999).** Vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma: Up-regulation by hypoxia. *Int J Cancer*;81:113-7

**Rufino-Palomares, E. E., Perez-Jimenez, A., J Reyes-Zurita, F., Garcia-Salguero, L., Mokhtari, K., Herrera-Merchán, A., ... & A Lupianez, J. (2015).** Anti-cancer and anti-angiogenic properties of various natural pentacyclic tri-terpenoids and some of their chemical derivatives. *Current Organic Chemistry*, 19(10), 919-947.

**Rupasinghe, H. V. (2015).** Application of NMR spectroscopy in plant polyphenols associated with human health. In *Applications of NMR spectroscopy* (pp. 3-92). Bentham Science Publishers.

**Ryan, J. L. (2012).** Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), 985-993.

## S

**Sablin, M. P., Dreyer, C., Colichi, C., Bouattour, M., Delbaldo, C., Faivre, S., & Raymond, E. (2010).** Benefits from pharmacological and pharmacokinetic properties of sunitinib for clinical development. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 6(8), 1005-1015.

**Sancho-Garnier, H., & Colonna, M. (2019).** Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1076-1084.

**Santucci, R., El Aatmani, A., Lescoute, A., Levêque, D., Serra, S., Bergerat, J. P., ... & Herbrecht, R. (2011).** Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bulletin du cancer*, 98(2), 176-181.

**Schneider M, Othman-Hassan K, Christ B, and Wilting J. (1999).** Lymphangioblasts in the avian wingbud. *Dev Dyn.*; 216: 311-319.

**Semenza, G. L. (2012).** Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399-408.

**Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. (2015).** Butein: From ancient traditional remedy to modern nutraceutical. *Phytochemistry Letters*, 11, 188-201.

**Seo, H. J., & Surh, Y. J. (2001).** Eupatilin, a pharmacologically active flavone derived from *Artemisia* plants, induces apoptosis in human promyelocytic leukemia cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 496(1-2), 191-198.

**Sharifi-Rad, J., Herrera-Bravo, J., Salazar, L. A., Shaheen, S., Abdulmajid Ayatollahi, S., Kobarfard, F., ... & Cho, W. C. (2021).** The therapeutic potential of wogonin observed in preclinical studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.

**Shi YQ, Fukai T, Sakagami H, Chang WJ, Yang PQ, Wang FP, et al. (2001),** Cytotoxic flavonoids with isoprenoid groups from *Morus mongolica*. *J Nat Prod*;64:181-8

**Shinkaruk, S., Bayle, M., Lain, G., & Deleris, G. (2003).** Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 3(2), 95-117.

**Sibaud, V., & Vigarios, E. (2015).** Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21(3), 149-155.

- Sibaud, V., Garrido-Stowhas, I., Cottura, E., & Chevreau, C. (2011).** Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bulletin du cancer*, 98(10), 1221-1229.
- Silvestri, R. (2013).** New prospects for vinblastine analogues as anticancer agents. *Journal of medicinal chemistry*, 56(3), 625-627.
- Soussi, T. (2000).** Gènes et cancers. John LibbeyEurotext.
- Stephan, D., Zaric, V., Mitermique, A., Hudlett, P., & Griffon, C. (2004).** Angiogenèse thérapeutique: naissance d'un paradigme. *Médecine thérapeutique cardiologie*, 2(1), 14-19.
- Su JL, Yen CJ, Chen PS, et al. (2007).** The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br J Cancer*; 96 : 541–545.
- Subbaraj, G. K., Kumar, Y. S., & Kulanthaivel, L. (2021).** Antiangiogenic role of natural flavonoids and their molecular mechanism: an update. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 33(1), 1-10.
- Sugimoto, M., Cutler, A., Shen, B., Moss, S. E., Iyengar, S. K., Klein, R., ...& Anand-Apte, B. (2013).** Inhibition of EGF signaling protects the diabetic retina from insulin-induced vascular leakage. *The American journal of pathology*, 183(3), 987-995.
- Sullivan, T. P., King Jr, L. E., & Boyd, A. S. (1998).** Colchicine in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(6), 993-999.
- Sun, Q., Heilmann, J., & König, B. (2015).** Natural phenolic metabolites with anti-angiogenic properties—a review from the chemical point of view. *Beilstein journal of organic chemistry*, 11(1), 249-264.
- Sung HJ, Choi SM, Yoon Y, et al. (1999).** Tanshinone IIA, an ingredient of *Salvia miltiorrhiza* BUNGE, induces apoptosis in human leukemia cell lines through the activation of caspase-3. *Exp Mol Med*; 31:174-8

## T

- Takasawa, R., Saeki, K., Tao, A., Yoshimori, A., Uchiro, H., Fujiwara, M., & Tanuma, S. I. (2010).** Delphinidin, a dietary anthocyanidin in berry fruits, inhibits human glyoxalase I. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(19), 7029-7033.
- Tan WF, Zhang XW, Li MH, et al. (2004).** Pseudolarix acid B inhibits angiogenesis by antagonizing the vascular endothelial growth factor-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol*; 499:219-28

- Tandia, M. (2017).** INTERACTIONS ENTRE THERAPIES CIBLEES ANTI-ANGIOGÉNIQUES (BEVACIZUMAB, SORAFÉNIB) ET TRANSPORTEURS D'EFFLUX (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COMUE)).
- Taylor, M., Georger, B., Lagodny, J., Farace, F., Vassal, G., & Rössler, J. (2009).** Neuroblastome: intérêt des traitements anti-angiogéniques. *Archives de pédiatrie*, 16(5), 457-467.
- Teillaud, J. L. (2009).** Qu'est-ce qu'une biothérapie? L'exemple des anticorps monoclonaux. *La Presse Médicale*, 38(5), 825-831.
- Tian, J., Liu, J., Hu, Z., & Chen, X. (2005).** Interaction of wogonin with bovine serum albumin. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(12), 4124-4129.
- Tian, Y., & Zheng, J. (2017).** Metabolic activation and toxicities of bis-benzylisoquinoline alkaloids. In *Advances in Molecular Toxicology* (Vol. 11, pp. 241-272). Elsevier.
- Tiberghien-Chatelain, F., Laventurier, S., Piccand, V., Lajoie, J. L., & Lassauge, F. (2014).** Efficacité du patch de capsaïcine 8% Qutenza® sur les 26 premiers patients traités au CHU de Besançon. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 15(6), 288-303.
- Touil, Y. S., Auzeil, N., Boulinguez, F., Saighi, H., Regazzetti, A., Scherman, D., & Chabot, G. G. (2011).** Fisetin disposition and metabolism in mice: Identification of geraldol as an active metabolite. *Biochemical pharmacology*, 82(11), 1731-1739.
- Treps, L., & Gavard, J. (2015).** L'angiogenèse tumorale-Quand l'arbre de vie tourne mal. *médecine/sciences*, 31(11), 989-995.
- Tseng, T. H., Chuang, S. K., Hu, C. C., Chang, C. F., Huang, Y. C., Lin, C. W., & Lee, Y. J. (2010).** The synthesis of morusin as a potent antitumor agent. *Tetrahedron*, 66(6), 1335-1340.
- Tubiana, M. (2008).** Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies*, 331(2), 114-125.

## V

- Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M, et al. (2007).** Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *NutrCancer*;59:1-7
- Valère, T. (1996).** Thérapie génique : le point sur les essais cliniques, *Med Sci (Paris)*, Vol. 12, N° 1; p.73-83.
- Velu, G., Palanichamy, V., & Rajan, A. P. (2018).** Phytochemical and pharmacological importance of plant secondary metabolites in modern medicine. In *Bioorganic phase in natural food: an overview* (pp. 135-156). Springer, Cham.

**Verret, B., &Loirat, D. (2016).** Immunothérapie et cancer du sein. *Oncologie*, 18(9-10), 551-558).

**Vivier, E. (2021).** Manipulation des cellules Natural Killer en immunothérapie des cancers. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(4), 350-353).

**Vogelstein, B., &Kinzler, K. W. (2004).**Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*, 10(8), 789-799.

### W

**Wall ME, Wani MC. (1995).**Camptothecin and taxol: Discovery to clinic – Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* ;55:753-60

**Wall ME, Wani MC. (1996).**Camptothecin and taxol: From discovery to clinic. *J Ethnopharmacol*; 51:239-53

**Walter. TH, Forestier J,** Les différentes classes de thérapies ciblées Types of targetedtherapies in digestive oncology *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*.XIX , 2 ,74-79.

**Wang, Z., Dabrosin, C., Yin, X., Fuster, M. M., Arreola, A., Rathmell, W. K., ... & Jensen, L. D. (2015).** Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 35, pp. S224-S243). Academic Press.

**Wang, N, Y. Feng, M. Zhu et al., (2010),** “Berberine induces autophagic cell death and mitochondrial apoptosis in liver cancer cells: the cellular mechanism,” *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 111, no. 6, pp. 1426–1436.

**Watson, S & Rouge, T. D. L. M. (2012).**Antiangiogéniques: les anciens et les nouveaux. *Oncologie*, 14(4), 216-225.

**White, M. C., Holman, D. M., Boehm, J. E., Peipins, L. A., Grossman, M., & Henley, S. J. (2014).** Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *American journal of preventive medicine*, 46(3), S7-S15.

**Whitsett, T.; Carpenter, M.; Lamartiniere, C.A. (2006),** Resveratrol, but not EGCG, in the diet suppresses DMBA-induced mammary cancer in rats. *J. Carcinog.*, 5, 15.

**Wigle JT, and Oliver G. (1999).**Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell.*; 98: 769-778

**Wigle JT, and Oliver G. Prox1 J Intern Med, (2004)** .function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell*. 1999; 98: 769-778

**Willem, J. P. (2002).** Les huiles essentielles: médecine d'avenir. Éd. du Dauphin.

**Wu, Y., Chen, L., Scott, P. G., & Tredget, E. E. (2007).** Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem cells*, 25(10), 2648-2659.

### Y

**Y. L. Lai, Y. J. Chen, T. Y. Wu et al., (1998).** "Induction of apoptosis in human leukemic U937 cells by tetrandrine," *Anti-Cancer Drugs*, vol. 9, no. 1, pp. 77–81.

**YANALAH, K., & Moussaoui, N. (2021).** Apport de l'échelle nanométrique en thérapie photodynamique, la lumière à l'assaut du cancer: quoi de neuf?. *Journal de la faculté de médecine d Oran*, 5(1).

**Yance DR & Sagar SM. (2006).** Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies. *Integr Cancer Ther.*; 5(1):9-29.

**Yin, R., Li, T., Tian, J. X., Xi, P., & Liu, R. H. (2018).** Ursolic acid, a potential anticancer compound for breast cancer therapy. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(4), 568-574.

**Yuan SL, Wei YQ, Wang XJ, et al. (2004).** Growth inhibition and apoptosis induction of tanshinone II-A on human hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol*;10:2024-8.

### Z

**Zhang K, Li J, Meng W, et al. (2010).** CEBP beta and CHOP participate in tanshinone IIA-induced differentiation and apoptosis of acute promyelocytic leukemia cells in vitro. *Int J Hematol*;92:571-8

**Zhang, Y., Zhang, J., Dai, B., Wang, N., & He, L. (2011).** Anti-proliferative and apoptotic effects of the novel taspine derivative tas41 in the Caco-2 cell line. *environmental toxicology and pharmacology*, 31(3), 406-415.

**Zhang. J, Y. Li, X. Chen et al., (2011).** "Autophagy is involved in anticancer effects of matrine on SGC-7901 human gastric cancer cells," *Oncology Reports*, vol. 26, no. 1, pp. 115–124,

**Zhang. J.Q, Y. M. Li, T. Liu et al., (2010).** "Antitumor effect of matrine in human hepatoma G2 cells by inducing apoptosis and autophagy," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 34, pp. 4281–4290.

**Zhong, Y., Liang, N., Yang, L. I. U., & Cheng, M. S. (2021).** Recent progress on betulinic acid and its derivatives as antitumor agents: A mini review. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 19(9), 641-647.



**Zhou ZL, Luo ZG, Yu B, et al. (2010).** Increased accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha with reduced transcriptional activity mediates the antitumor effect of triptolide. *Mol Cancer*;9:268

**Zhu, Z. Y., Wang, W. X., Wang, Z. Q., Chen, L. J., Zhang, J. Y., Liu, X. C., ... & Zhang, Y. M. (2014).** Synthesis and antitumor activity evaluation of chrysin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 75, 297-300.