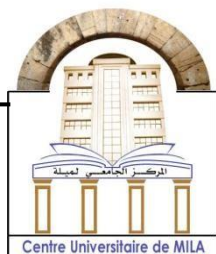


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

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 :

**Reprofilage des médicaments pour cibler l'angiogenèse tumorale :
synthèse bibliographique**

Présenté par :

- Bouzerara Fatma Zohra
- Bourafa Omayma
- Chalal Wissam

Devant le jury :

- Président : ZOUAGHI Mohammed(MAA).
- Examinatrice : NOUICHI Siham (MCB).
- Promoteur : MOUSSAOUI Bilal(MAA).

Année Universitaire: 2021/2022

Remerciements



Avant tout,

Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et la persistance et nous a permis d'entamer, de terminer et d'accomplir ce modeste travail.

S'il faut beaucoup de motivation, de rigueur et d'enthousiasme pour mener à bien ce mémoire, alors, ce travail de recherche a eu besoin de la contribution de plusieurs personnes, que nous tenons à remercier. Nous exprimons nos plus vifs et sincères remerciements à notre encadreur **Bilal MOUSSAOUI** pour tous ses précieux conseils, pour son écoute active. On le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité.

Nous tenons vivement à remercier **Mr ZOUAGHI**, pour l'immense privilège qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury. Notre plus profonde gratitude au **Merci à Madame Nouichi** pour l'attention qu'elle portera à notre document, en acceptant d'examiner notre travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble des à tous nos professeurs du département des Sciences de la Nature et de Vie qui ont contribué à notre formation. et pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'université de Mila

Merci notamment à **Dr Bouzerara Mahfoud** et **Dr Bourafa Loubna** et aussi la **pharmacienne Lemziri Badra** avec qui j'ai partagé de bons moments, Contribuer à aider par des informations, plus qu'une expérience professionnelle

Sans oublier nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous. Nous remercions enfin toute personne ayant aidé de près ou de loin, peu ou prou à la réalisation de notre projet.

Un grand merci à tous.



Dédicace

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie cette thèse :

Pour l'âme de ma grand-mère pure "**Fatima et Zahra**".

A mon cher père "**Bouzerara Mahfoud**"

Tu as toujours été pour moi un exemple de père honnête, puissant et patient, je tiens à honorer l'homme que tu es. Merci papa, j'ai appris le sens du travail, de la responsabilité et de l'amour. Je tiens à vous remercier pour votre amour, votre générosité et votre compréhension. Aucune dévotion ne peut exprimer l'amour, l'appréciation et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

A la femme la plus puissante que j'ai jamais connue, à la charmante Ma Mère "**khadidja**"

Maman merci d'avoir toujours été là pour moi, tu n'étais pas seulement une mère pour moi tu es ma meilleure amie et mon tout. Tu as toujours été pour moi un exemple de mère patiente et magnifique. Les mots ne suffisent pas pour décrire à quel point je t'aime, tu m'as appris la patience, l'enthousiasme, l'espoir et le bonheur, tu es tout beau dans la vie et je t'aime.

A ma sœur "**zaineb**"

Merci d'être toujours avec moi, merci d'être la sœur et l'amie, je t'aime, tu es la plus belle bénédiction de Dieu pour moi. Merci d'être la grande sœur que tu es

A mes super héros mes frères que j'aime trop "**Islem, Youcef, Nidal, Lamin, mouetasim**".

À mes partenaires "Partners in crime", Mes meilleurs amies "**wissem, omayma**" je vous aime les filles.

A mes meilleurs amies "**Karima, Imen, Aya**". Je suis reconnaissant à Dieu que vous sois avec moi.

Fatma **zohra**

Dédicace

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie cette thèse:

Au roi de ma vie mon cher père "**Bourafa AMMAR**"

Tu as toujours été pour moi un exemple de père honnête, puissant et patient, je tiens à honorer homme que tu es. Merci papa j'ai appris le sens du travail, de la responsabilité.

Je tiens à vous remercier pour votre amour, votre générosité et votre compréhension. Aucune dévotion ne peut exprimer l'amour et l'appréciation et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

A la femme la plus puissante que j'ai jamais connue, à la reine de ma vie la charmante
Ma Mère "**DJAMILA**"

Maman merci avoir toujours été là pour moi, tu n'étais pas seulement une mère pour moi tu es ma meilleure amie et mon tout. Tu as toujours été pour moi un exemple de mère patiente et incroyable. Les mots ne suffisent pas pour décrire à quel point je t'aime, tu m'as appris la patience, le bonheur, tu es tout beau dans la vie et je t'aime.

A mes sœurs "**INES ET LOUBNA**" Merci d'être toujours avec moi, je t'aime, vous êtes la plus belle bénédiction de Dieu pour moi.

A mes frères que j'aime trop "**NADJI et KHALID**"

Merci de m'encourager

À mon beau-frère "**Bassem**" merci de m'aider

À mes Belles sœurs "**HANANE et KHADIDJA**" merci de votre aide

Un dédicace spécial pour les bourgeons de la famille "**BARAA, SIRADJ, RAIF, ASSIM, RITEDJ, ROUFAN et ABDERRAHMAN**"

À mes partenaires, Mes meilleurs amies "**INESS, WISSAM**" je vous aime les filles.

A mes meilleurs amies "**ZAINEB, KARIMA, IMANE**". Je suis reconnaissant à Dieu que vous sois avec moi.

Omayma

Dédicace

Je dédie le fruit de ce présent labeur en signe de reconnaissance et respect:

A mon Père "**Hacen**" en vous, je vois un père dévoué à sa famille. Ta présence en toute circonstance m'a maintes fois rappelé le sens de la responsabilité. Toujours prêt à satisfaire avec gentillesse mes droits d'études.

A ma Mère "**Fadila**" en vous, je vois la maman parfaite, toujours prête à se sacrifier pour le bonheur de ses enfants. Qui a toujours su inventer des petites astuces pour adoucir les mauvais moments. Merci pour tout.

A mon regretté ton amour et ta sollicitude à mon égard me marqueront à jamais.

A mes chères frères "**Hicham et salah**" Qui je le sais ma réussite est très importante pour vous. Que Dieu vous paye pour tous vos bienfaits.

A ma chère cousine "**Amira**" Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes énormément pour moi, tu es la sœur qui assure son rôle comme il faut, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je t'estime beaucoup et je t'aime beaucoup. Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

A toute ma famille, source d'espoir et de motivation Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

Ma très chère amie et sœur "**Amal**" Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour je n'oublierais jamais ton encouragement.

A tous mes amis, tout particulièrement **Iness** et **Omayma**, Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Chère amie avant d'être binôme

A vous cher lecteur.

Wissam

Résumé

Les principales stratégies utilisées dans le traitement des cancers sont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, et l'immunothérapie et l'anti-angiothérapie.

Les anti-angiothérapies reposent essentiellement sur l'angiogenèse qui est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au cours du développement et à l'âge adulte. Les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce processus sont piratés lors de l'angiogenèse tumorale, c'est-à-dire lors de la mise en place d'une vascularisation dédiée à l'irrigation des tissus cancéreux. Cette synthèse présente l'état actuel des connaissances sur la formation normale et pathologique des vaisseaux sanguins. Il offre également les bases de la thérapie anti-angiogénique, qui est une méthode de lutte contre le cancer visant à éliminer en bloquant les nutriments et l'oxygène du cancer utilisant le réseau des vaisseaux sanguins. La plupart des agents anti-angiogéniques approuvés pour le traitement du cancer reposent sur le ciblage des facteurs proangiogéniques avec des anticorps monoclonaux tels que le bevacizumab, ou le blocage de leurs récepteurs tels que le sunitinib et le sorafenib. Le reprofilage de médicaments déjà utilisés en clinique ou abandonnés permet de gagner du temps et de réduire les coûts de développement de nouveaux médicaments. Thalidomide, dexaméthasone et bien d'autres au vu de leurs prescriptions élargies pour contrer la vascularisation tumorale.

Mots clés : cancer, angiogenèse, remodelage, bevacizumab, sunitinib.

Abstract

The main strategies used in the treatment of cancers are surgery, radiotherapy, hormone therapy, targeted therapies and immunotherapy and anti-angiotherapy.

The anti-angiotherapy are essentially based on angiogenesis which is the formation of new blood vessels during development and in adulthood. The molecular and cellular mechanisms of this process are hacked during tumor angiogenesis that is to say during the establishment of a vascularization dedicated to the irrigation of cancerous tissues. This synthesis presents the current state of knowledge on the normal and pathological formation of blood vessels. It also offers the basics of anti-angiogenic therapy, which is a cancer-fighting method aimed at eliminating by blocking nutrients and oxygen from cancer using the network of blood vessels. Most of the anti-angiogenic agents approved for the treatment of cancer rely on targeting proangiogenic factors with monoclonal antibodies such as bevacizumab, or blocking their receptors such as sunitinib and sorafenib. The reprofiling of drugs already in clinical use or abandoned saves time and the cost of developing new drugs. Thalidomide, dexamethasone, and many others in view of their expanded prescriptions to counter tumor vascularization.

Key words: cancer, angiogenesis, reshaping, bevacizumab, sunitinib.

ملخص

الاستراتيجيات الرئيسية المستخدمة في علاج السرطان هي الجراحة، العلاج الإشعاعي، العلاج الهرموني، العلاجات المستهدفة، العلاج المناعي و العلاج المضاد للأوعية.

يعتمد العلاج المضاد للأوعية بشكل أساسي على تكوين الأوعية الدموية ويعنى به اختلاق أوعية جديدة أثناء النمو وفي مرحلة البلوغ. يتم اختراق الآليات الجزيئية والخلوية لهذه العملية أثناء تكوين الأوعية الورمية، أي أثناء إنشاء الأوعية الدموية المخصصة لري الأنسجة السرطانية. يعرض هذا التوليف الحالة الحالية عن التكوين الطبيعي والمرضي للأوعية الدموية، كما يقدم أساسيات العلاج المضاد لتولد الأوعية، وهو طريقة لمكافحة السرطان تهدف إلى القضاء على السرطان عن طريق منع المغذيات والأكسجين عن السرطان باستخدام شبكة الأوعية الدموية. تعتمد معظم العوامل المضادة لتولد الأوعية المعتمدة لعلاج السرطان على استهداف العوامل المسببة لتكوين الأوعية بأجسام مضادة وحيدة النسيلة مثل بيفاسيزوماب، أو حجب مستقبلاتها مثل سونيتينيب وسورافينيب. إن إعادة توصيف الأدوية المستخدمة بالفعل في العلاج السريري أو التي تم التخلي عنها يوفر الوقت وتكلفة تطوير عقاقير جديدة. ثاليدومايد وديكساميثازون والعديد من الأدوية الأخرى نظرًا لتوسيع نطاق وصفاتها لمواجهة تكتل الأوعية الدموية في الورم.

الكلمات المفتاحية: السرطان، تولد الأوعية، إعادة التشكيل، بيفاسيزوماب، سونيتينيب.

Table des matières

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre I Biologie du cancer

I-1-Qu'est-ce qu'un cancer.....	4
I-2-La cellule cancéreuse: vision globale.....	4
I-3-Différents agents conduisent au développement d'un cancer	5
I-3-1-Les agents initiateurs.....	5
I-3-2-Les agents promoteurs	6
I-4- Autres facteurs de risques	6
I-5- Types de cancer.....	7
I-6- Les étapes du processus de cancérogenèse	8
I-6-1-L'initiation	8
I-6-2- La promotion.....	8
I-6-3- La progression.....	8
I-7-Les familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse	9
I-7-1- Les proto-oncogènes	9
I-7-2- Les Oncogènes	9
I-7-3 -Les gènes suppresseur de tumeur	10
I-8-Traitement du cancer.....	12
I-8-1- Objectif du traitement	12
I-8-2- Types de traitements	12
1) La Chirurgie.....	12
2) La chimiothérapie	12
3) La Radiothérapie.....	12

4) L'Hormonothérapie	13
5) Immunothérapie	13
6) Les thérapies anti-angiogéniques	13

Chapitre II: Angiogenèse

Introduction.....	15
II-1-Définition de la vasculogenèse.....	15
II-2-Définition de l'angiogenèse.....	15
II-3- Les étapes de L'angiogenèse.....	15
II-3-1 Premier temps: Phase d'activation	15
II-3-2 Deuxième temps: Croissance et guidage des bourgeons	16
II-3-3 Troisième temps: la fusion et la formation de la lumière	17
II-3-4 Quatrième temps: la maturation et le flux sanguin	18
II-4- Les Médiateurs de l'angiogenèse	19
II-4-1 Les activateurs de l'angiogenèse	19
A. VEGF	19
B. FGF	20
C. Angiopoïétine	20
D. Métalloprotéinases matricielles (MMP).....	20
E. Intégrines	20
II-4-2 Les inhibiteurs de l'angiogenèse.....	21
A. la thrombospondine-1	21
B. Les interferons.....	21
C. L'angiostatine.....	21
D. L'endostatine	21
II-5- L'angiogenèse pathologique	21
II-5-1 L'angiogenèse tumorale	22
II-5-2- Les étapes de l'angiogenèse tumorale.....	23
II-5-3- Les caractéristiques des vaisseaux tumorale.....	23
II-6-Induction de l'angiogenèse tumorale	24

II-6-1- Induction de l'angiogenèse tumorale par l'hypoxie.....	24
II-6-2- Induction de l'angiogenèse par des modifications génétiques.....	25
II-7- Switch angiogénique tumoral.....	25
II-8-Le système lymphatique et La lymphangiogenèse.....	26
II-8-1 Définition de la lymphangiogenèse.....	26
II-9- Les thérapies anti-angiogéniques.....	28
II-9-1 Le bevacizumab (Avastin).....	30
II-9-2 Le sunitinib (Sutent).....	30
II-9-3 Le sorafenib (Nexavar).....	31
II-10- Les avantages et les inconvénients de la thérapie anti-angiogénique.....	32
II-10-1-Les avantages de la thérapie anti-angiogénique.....	32
II-10-2- Limitations des traitements anti- angiogéniques (les inconvénients).....	32
II-11- Les mécanismes de résistances aux traitements antiangiogéniques.....	33
❖ La résistance adaptative.....	33
❖ La résistance intrinsèque.....	33

Chapitre III: Reprofilage

III-1- Reprofilage des médicaments.....	35
III-2- Exemples de certaines maladies et les médicaments réutilisés.....	36
III-2-1- Covid-19.....	36
❖ Exemple des médicaments réutilisé.....	36
1- L'héparine.....	36
❖ Le mécanisme d'action d'héparine.....	36
2- Dexaméthasone.....	38
III-2-2- Cardiovasculaire.....	39
❖ Exemple de médicament réutilisé.....	39
1- L'aspirine.....	39
2-Thrombex.....	40
III-2-3- Cancer et vaisseaux sanguins.....	41
❖ Exemple de médicament réutilisé.....	41

1- Femara.....	41
III-3- Reprofilage des médicaments ciblés pour l'angiogenèse	42

Conclusion

Référence

Liste des Abréviations

ABZ : Albendazole.

ACE- 2 : Angiotensin converting enzyme- 2.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANG 1 : Angiopoietin 1.

ANG-2 : Angiopoietin -2.

BVZ : Bevacizumab.

CE : Cellules endothéliales.

CID : Coagulation intra-vasculaire disséminée.

C-KIT : Inibiteur tyrosine kinase

CPZ : Chlorpromazine.

ECM : Matrice extracellulaire.

EGF: Epidermal Growth Factor.

EGFR : Epidermal Growth Factor receptor.

FC : Facteur de croissance.

FDA : Food Drug Administration.

FGF : Fibroblast growth factor.

FGF-1 : Fibroblast growth factor 1.

FGF-2 : Fibroblast growth factor 2.

FGFR : Fibroblast Growth factor receptor

GST : Gènes suppresseurs de tumeurs.

HB-EGF : Heparin-Binding Epidermal Growth Factor

HIF : Hypoxia inducible factor.

HIF-1 : Hypoxia inducible factor-1.

HIF-1 α : Hypoxia inducible factor-1 α .

HIF -2 : Hypoxia inducible factor-2.

HIF- α : Hypoxia inducible factor α .

HIF- β : Hypoxia inducible factor β .

LEC : Cellules endothéliales lymphatiques.

LNH : Lymphomes non hodgkiniens.

MMPs : Métalloprotéinases matricielles.

NSCLC : Non-small-cell lung carcinoma.

NO : L'oxyde nitrique.

PDGF: Platelet derived growth factor.

PDGF B : Platelet derived growth factor B.

PDGFR-b : Platelet-derived growth factor receptor-b

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

RCC : Renal cell carcinoma.

S1P : Sphingosine-1 – phosphate.

S1PR1 : Récepteur sphingosine-1-phosphate.

TAF : Tumor angiogenic factors.

TGF : Facteur de croissance transformant.

TGF- β 1 : Facteur de croissance transformant β -1

TGF- β : Facteur de croissance transformant- β .

Tie-2 : Tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2.

TKI : Inhibiteur de tyrosine kinase.

TSP : Thrombospondine.

TSP-1 : Thrombospondine-1.

TVP : Thrombose veineuse profonde

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

VEGF-A : Vascular endothelial growth factorA.

VEGF-B : Vascular endothelial growth factorB.

VEGF-C : Vascular endothelial growth factorC.

VEGF-D : Vascular endothelial growth factorD.

VEGFR: Récepteur du vascular endothelial growth factor.

VEGFR 1 : Récepteur du vascular endothelial growth factor-1.

VEGFR 2 : Récepteur du vascular endothelial growth factor- 2 .

VEGFR 3 : Récepteur du vascular endothelial growth factor- 3.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VHC : Virus de l'hépatite C.

Liste des figures

Figure1 : Caractéristiques des cellules cancéreuses (Hanahan et Weinberg, 2000).....	5
Figure 2 : Les étapes de la cancérogenèse (Carlla et al., 2015)	9
Figure 3 : Angiogenèse par bourgeonnement: sélection de "tip cells' (Adams et Alitalo,2007)	16
Figure 4 : Croissance et guidage des cellules (Adams et Alitalo, 2007).....	17
Figure 5 : Fusion de bourgeons et formation d'une lumière (Adams et Alitalo, 2007).....	18
Figure 6 : Perfusion et maturation (Adams et Alitalo, 2007).....	19
Figure 7 : L'angiogenèse et le rôle des différents facteurs au cours du processus (Folkman,2007)	22
Figure 8 : Anomalies structurelles et fonctionnelles des vaisseaux tumoraux (carmeliet etjain, 2011).....	24
Figure 9 : « Switch » angiogéniques des cellules dormantes vers la vascularisation tumorale(Bergers et Benjamin, 2003).	26
Figure 10 : La lymphangiogenèse induite par la tumeur favorise la métastase (Christiansenet Detmar, 2011)	27
Figure 11 : Avastin 400mg	30
Figure 12 : Sunitinib 50mg	31
Figure 13 : Nexavar 200 mg.....	31
Figure 14 : Les modes des résistances aux traitements anti-angiogéniques (Bergers et Hanahan, 208).	33
Figure 15: héparine.....	37
Figure 16 : Dexasone	38
Figure 17 : Les caillots sanguins (Bayrd, 2020).....	39
Figure 18 : L'aspirine 500 mg	40
Figure 19 : Thrombex cream	40
Figure 20 : Femara 2,5 mg	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de cancer selon le tissu dont ils originaires (Morère et al.).	7
Tableau 2 : Exemples des gènes impliqués dans différents cancers (oncogènes) (Moreau, 2006).....	10
Tableau 3 : Exemples des gènes suppresseurs des tumeurs (GST) pouvent etre mutés dans certains cas decancer (Moreau, 2006)	11
Tableau 4 : Agents anti-angiogènes, leurs cibles, leurs applications cliniques et le stade desessais (Limaverde-sousa et al., 2013)	29
Tableau 5 : Exemple de Repositionneent des médicaments basés sur l'activité pour des applications anticancéreuses.....	42



Introduction

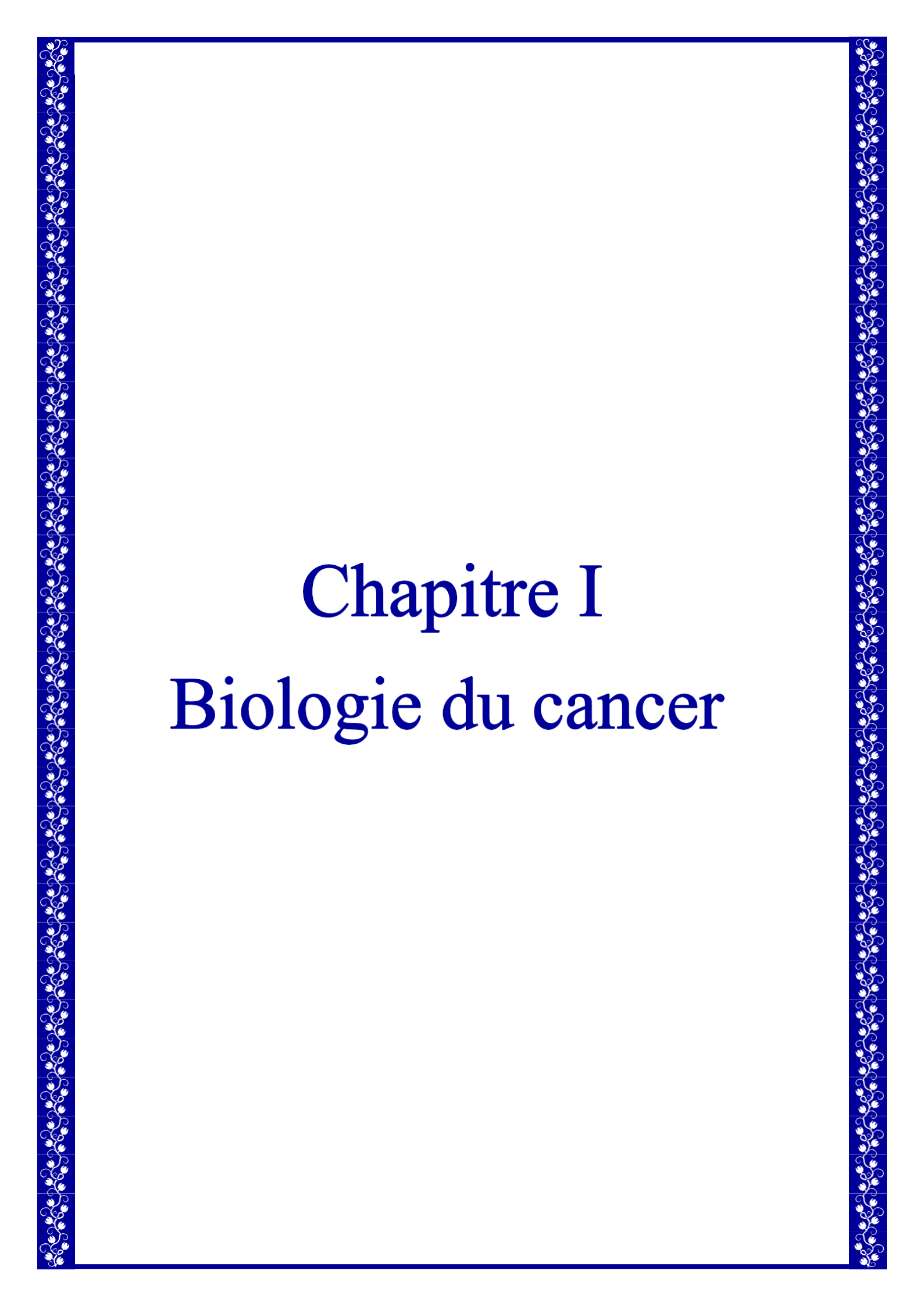
L'histoire du cancer remonte à l'Antiquité, certaines des plus anciennes preuves de cancers ont été trouvées parmi les tumeurs osseuses fossilisées de momies égyptiennes antiques, et des références à celles-ci ont été trouvées dans des manuscrits anciens (**Mandal, 2019**). Bien que le mot cancer ne soit pas utilisé, la description la plus ancienne de la maladie vient d'Égypte et remonte à environ 3000 av. J.-C., dans le papyrus d'Edwin Smith. Il décrit 8 cas de tumeurs ou d'ulcères mammaires qui ont été traités par cautérisation avec un instrument appelé perceuse à feu (**Mandal, 2019**).

Le processus de cancérogenèse commence par des mutations génétiques qui conduisent à un dysfonctionnement des cellules (**Monier et al., 2015**). Les cellules cancéreuses sont vues comme des cellules anormales qui se multiplient de manière aléatoire, envahissant les tissus voisins puis le reste de l'organisme (**Morange, 2012**).

Le processus qui fournit de la nourriture et de l'oxygène à la tumeur s'appelle l'angiogenèse (**Folkman, 1971**). Elle est définie comme le processus physiologique par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment, se ramifiant à partir de vaisseaux préexistants (**Laurenzan et al., 2015**). Ce processus physiologique peut devenir pathologique s'il est associé à un cancer (**Carmeliet et Jain, 2000**). Des études microscopiques ont montré que les tumeurs cancéreuses sont entourées d'une masse dispersée de vaisseaux sanguins reliés au hasard par des branches de grande taille et des microvaisseaux immatures, faciles à identifier et à cibler (**Bergers et Benjamin, 2003**). Au fil des ans, divers traitements ont été utilisés pour lutter contre le cancer, notamment la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la chirurgie et d'autres, mais après que Judah Folkman ait prouvé le lien entre l'angiogenèse et le cancer, la recherche en oncologie a pris une autre direction pour le traitement du cancer. Dans l'espoir "d'affamer" la tumeur, inhiber l'angiogenèse qui l'alimente permet de limiter la prolifération des cellules cancéreuses, ce traitement repose notamment sur des médicaments (**Cossutta, 2017**).

Notre travail est divisé en trois parties, une revue rappelant la biologie du cancer, les différents facteurs de risque qui nous exposent aux cancers, les différents traitements disponibles pour lutter contre le cancer, et une deuxième partie dans laquelle nous avons traité de l'angiogenèse, au cours de laquelle nous avons essayé de résumer les connaissances accumulées durant ces 4 dernières décennies, donc les étapes de ce processus, et de sa relation avec le cancer, ainsi que la thérapie antiangiogénique ont été abordées.

En fin, un dernier chapitre rapporte l'état d'art et les exploits réalisés dans un nouvel axe de recherche, le reprofilage des médicaments.



Chapitre I

Biologie du cancer

I-1-Qu'est-ce qu'un cancer

Le cancer est un terme médical désignant un large éventail de maladies caractérisées par la croissance anormale de cellules qui se divisent d'une façon incontrôlée (**NalânUtku, 2011**).

Les cellules humaines se développent et se multiplient (par un processus appelé division cellulaire) pour former de nouvelles cellules selon les besoins du corps. Lorsque les cellules vieillissent ou sont endommagées, elles meurent et sont remplacées par de nouvelles cellules (**Monier et al.,2015**).

Parfois, ce processus régulé est perturbé et une anomalie de régulation de la division apparaisse dans une cellule en cycle. Cette anomalie transmissible libère la cellule des multiples régulations qui limitent ses capacités de division. L'apparition de ces anomalies est favorisée par les produits cancérigènes (tabac, alcool, etc.) (**Montesano et Hall, 2001**). Une fois les anomalies établies, la cellule devient « cancéreuse ». Ces cellules peuvent former des tumeurs, qui sont des amas de tissus. Les tumeurs peuvent être cancéreuses ou non cancéreuses (bénignes) (**Boutry et al., 2022**).

Les tumeurs cancéreuses envahissent les tissus voisins et peuvent se propager à des sites éloignés du corps pour former de nouvelles tumeurs (un processus appelé métastase). Les tumeurs cancéreuses peuvent aussi être appelées tumeurs malignes. Contrairement aux tumeurs malignes, les tumeurs bénignes ne se propagent pas ou n'envahissent pas les tissus voisins, et elles ne repoussent pas lorsqu'elles sont retirées. De nombreux cancers forment des tumeurs solides, à l'exception des cancers du sang, comme les leucémies (**DeVita et al., 2001**).

I-2-La cellule cancéreuse : vision globale

La cellule cancéreuse est vue comme une cellule anormale qui se multiplie de manière aléatoire, envahissant les tissus voisins puis le reste de l'organisme, ce qui stimule l'émergence de nouveaux vaisseaux sanguins dont la cellule tire sa nourriture (**Morange, 2012**).

Selon **Hanhan et weinberg (2011)** cellule cancéreuse est douée de capacités (Figure01) qui lui donnent avantage par rapport à aux cellules saines :

- 1) Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- 2) Autosuffisance vis-à-vis des facteurs de croissance.
- 3) Résistance à l'apoptose.
- 4) Immortalité
- 5) Capacité d'invasion et de métastases
- 6) Evasion au système immunitaire
- 7) Capacité à générer de la neoangiogénese.

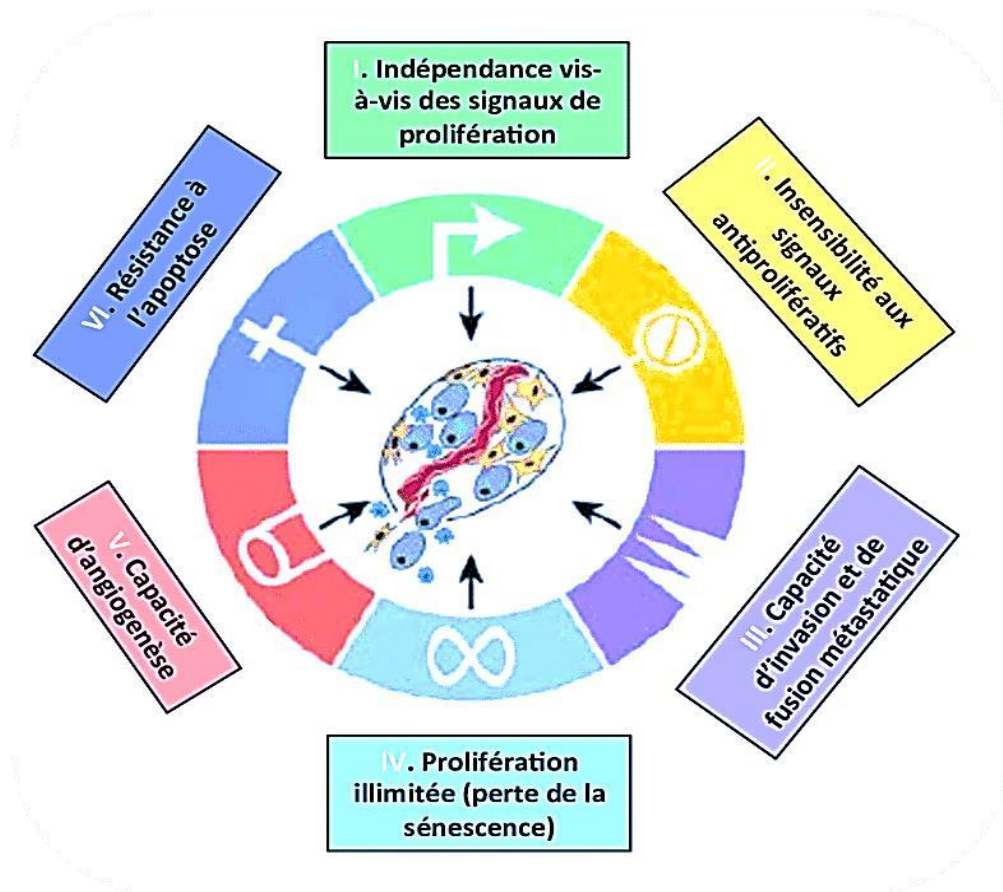


Figure 01: Caractéristiques des cellules cancéreuses (**Hanahan et Weinberg, 2000**)

I-3- Agents conduisant au développement d'un cancer

Les cancers sont en effet des maladies multifactorielles, et l'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (Ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre des agents qui Augmentent le risque de cancer (**Fondation ARC, 2021**).

I-3-1-Les agents initiateurs

Ils induisent une lésion définitive de l'ADN (par exemple une mutation). Ce sont des agents génotoxiques (**Copath, 2012**). Les agents initiateurs peuvent être:

- ❖ Le tabac : C'est la cause de huit cancers : cancer du poumon, de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de la vessie, du rein et du pancréas (**Curry et al., 2003**). Il contient de nombreux carcinogènes soit dans la phase volatile gazeuse (nitrosamines par exemple), soit dans la phase « solide » des particules (en principe stoppées par le filtre, tels que les hydrocarbures polycycliques aromatiques, le benzopyrène ou les nitrosamines dérivées de la nicotine) (**Deffar, 2016**).
- ❖ Des virus : 70 à 80 % des cas de cancers du foie seraient liés à des infections par les virus de l'hépatite B et C (VHB, VHC) (**Fondation ARC, 2021**).

- ❖ Des radiations ionisantes : L'exposition excessive aux ultra-violet (UV) responsable du cancer de peau (**Armstrong, 2004**).

I-3-2-Les agents promoteurs

Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN mais favorisent l'expression d'une lésion, préalablement induite par un agent initiateur. Expérimentalement, ils réduisent le temps écoulé entre l'initiation et le développement de la tumeur. Quelques exemples d'agents promoteurs:

- ❖ L'alcool : L'alcool est un cancérigène connu qui peut augmenter le risque de cancer en agissant comme un solvant (permettant aux agents cancérigènes de pénétrer dans la muqueuse) un irritant (entraînant une augmentation du renouvellement cellulaire), ou éventuellement un transporteur (transportant des agents cancérigènes vers la couche basale des muqueuses) (**Stein et Colditz, 2004**).
- ❖ Certaines habitudes alimentaires : Une consommation élevée de viande rouge, y compris le bœuf, le porc, l'agneau et le veau, est associée à un risque accru de cancer colorectal (**Montesano et Hall, 2001**).
- ❖ Certains parasites : le paludisme serait également un agent promoteur, agissant après le virus d'Epstein Bar (agent initiateur) dans le lymphome de Burkitt (**Cheeseman et al., 2016**).

I-4- Autres facteurs de risques

- ❖ Une origine héréditaire : "Le cancer c'est de famille" (cancer runs in the family), ce qui suggère une cause génétique, tout en ignorant que cette famille a pu être exposée à un même environnement nocif (**Sonnenschein et Soto, 2014**). La consultation d'oncogénétique contribue à évaluer un risque individuel à partir d'une histoire familiale. Par une approche familiale de génétique formelle, il s'agit de repérer les familles avec une forte agrégation de cancers, éventuellement évocatrice d'un syndrome de prédisposition héréditaire. Cette démarche peut conduire à la proposition d'un test génétique constitutionnel à la recherche de mutations causales (**Haguenaer, 2019**).
- ❖ Des polluants d'origine physique ou chimique: Les pesticides pourraient être liés au développement du cancer principalement en raison de leurs effets sur les systèmes endocrinien et immunitaire et de leur effet cumulatif (**Brasil et al., 2018**).
- ❖ Il existe une relation positive entre l'exposition aux pesticides et le développement de certains cancers, en particulier les cancers du cerveau, de la prostate et du rein, ainsi que le LNH et la leucémie (**Bassil et al., 2007**).
- ❖ Les maladies inflammatoire ou auto-immune: Les déficits immunitaires sont associés à un risque augmenté de cancer ou de lymphome (**Pasquet et al., 2014**).
- ❖ L'avancée en âge: L'incidence des cancers augmente de manière exponentielle avec l'âge en général à partir de la seconde moitié de la vie (**Béliveau et Gingras, 2005**).
- ❖ L'activité physique: L'inactivité et l'obésité augmente le risque de cancer du côlon et du sein et probablement de cancer de l'endomètre (**Leduc et Coulombe, 2005**).

I-5- Types de cancer

Les types de cancer sont classés selon deux indicateurs: l'organe principal et le tissu à partir duquel ils se développent (Tbleau 01) (Lévy et Lévy, 1996). Les cancers sont généralement classés en 3 catégories, à savoir les carcinomes, les sarcomes et les tumeurs hématopoïétiques:

- ❖ Le carcinome : les cellules cancéreuses se développent dans les tissus qui recouvrent les organes appelés épithélium comme cela peut-être le cas avec le sein ou encore la prostate. Le tissu externe (épiderme) peut également être touché comme dans le cas du cancer de la peau (Mandal, 2019).
- ❖ Le sarcome : ici, les cellules cancéreuses se développent dans les tissus de support que sont les os (ostéosarcome), la graisse (liposarcome) ou encore les muscles (rhabdomyosarcome) (Mandal, 2019).
- ❖ Le cancer hématopoïétique : cette dernière typologie concerne les cancers du sang (leucémie) ainsi que ceux qui touchent les organes lymphoïdes (lymphome) (Lévy et Lévy, 1996).

Tableau 01 : Les différents types de cancers selon le tissu dont ils sont originaires (Morèreet al., 2011).

Principaux types de cancers	Tissu d'origine de la tumeur	Fréquence (estimation)	Localisations
Adénocarcinome	Épithélium (tissu de recouvrement des glandes)	85 % de tous les cancers	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, colon, estomac, glandes salivaires, poumon...
Carcinome épidermoïde	Épithélium malpighien (peau, muqueuses, épiderme)	85 % de tous les cancers	Peau, voies digestives, poumon, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin...
Sarcome	Tissu de soutien ou musculo-squelettique (os, muscles, tissu conjonctif ou graisseux...)	2 % de tous les cancers	Os, cartilage, tissu graisseux, vaisseaux...
Lymphome de Hodgkin	Lymphocytes B ou T, cancer caractérisé par la présence de grosses	5 à 7 % de tous les cancers	Ganglions, rate

cellules atypiques			
Lymphome non-Hodgkinien	Lymphocytes B ou T	5 à 7 % de tous les cancers	Ganglions, voies digestives, peau, cerveau, os, organes génitaux, poumon...
Leucémie	Cellules de la moelle osseuse (blastes)	4 % de tous les cancers	Sang
Myélome	Cellules de la moelle osseuse (plasmocytes)	4 % de tous les cancers	Moelle osseuse

I-6- Les étapes du processus de cancérogenèse

La cancérogenèse peut être schématiquement divisée selon trois phases : l'initiation, la promotion et la progression (Figure 02).

I-6-1-L'initiation

C'est une étape ponctuelle correspondant à l'altération du génome d'une cellule normale lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires. Altérations de l'ADN d'origine endogène (erreurs au cours de la duplication de l'ADN), effet des radicaux libres sur l'ADN, altérations induites 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 (Duée et al, 2011).

I-6-2- La promotion

C'est une phase relativement longue au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement de cellules mutées. 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 (Duée et al, 2011).

I-6-3- 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) (Duée et al, 2011).

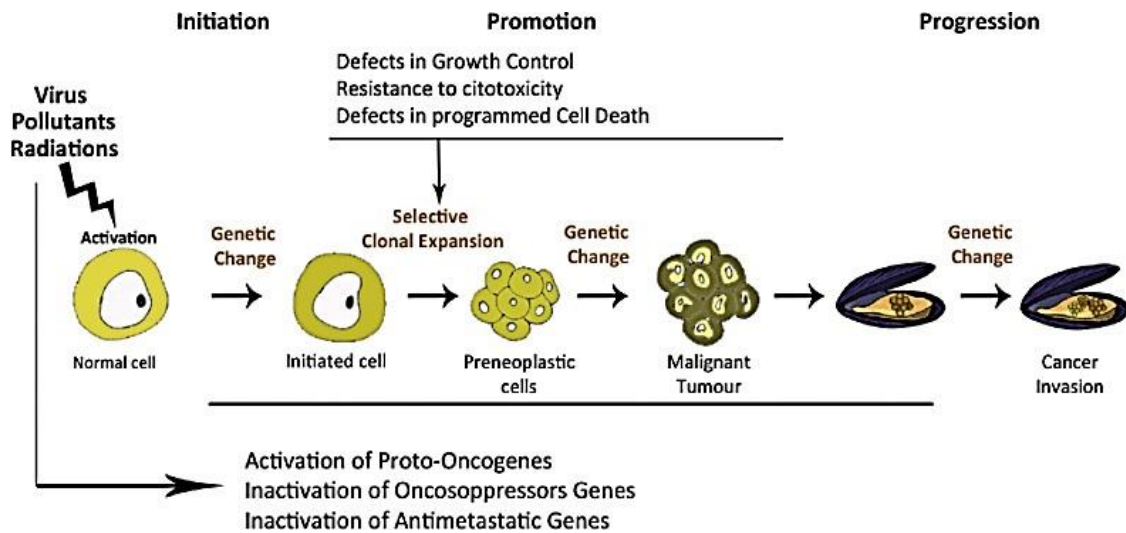


Figure 02: Les étapes de la cancérogenèse (Carella et al., 2015).

I-7-Les familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse

I-7-1- Les proto-oncogènes

Les proto-oncogènes sont impliqués dans la croissance et la division cellulaires normales. Cependant, lorsque ces gènes sont altérés d'une certaine manière ou sont plus actifs que la normale, ils peuvent devenir des gènes cancérogènes (ou oncogènes), permettant aux cellules de se développer et de survivre alors qu'elles ne le devraient pas (The National Cancer Institute, 2021).

I-7-2- Les Oncogènes

Un oncogène est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène. L'oncogène peut être altéré de différentes façons (mutations, amplification, translocation...) et cette altération aboutit à un gain de fonction. Il suffit qu'un seul des 2 allèles soit altéré pour observer l'effet oncogénique (Bensaada et Belarbi, 2019-2020). Les oncogènes sont schématiquement classés en:

- ❖ Gènes immortalisant codant pour des protéines nucléaires se liant à L'ADN (Copath, 2011-2012)
- ❖ Gènes transformant (Copath, 2011-2012).

Les oncogènes sont impliqués dans différents cancers (Tableau 02).

Tableau 02 : Exemples de gènes impliqués dans différents cancers (oncogènes) (Moreau, 2006).

Gènes codant pour des facteurs de croissance (FC) ou pour leurs récepteurs (R).	
PDGF	"Platelet Derived Growth Factor", FC, gliomes malins (tumeurs cérébrales).
erb-B	R de l'EGF ("Epidermal Growth Factor"), glioblastome (tumeur cérébrale).
erb-B2 ou HER-2	R de FC, cancer du sein, de l'ovaire.
RET	R de FC, cancer de la thyroïde.
Gènes impliqués dans l'amplification de la transduction de messages de stimulation.	
Ki-ras	Cancer du poumon.
N-ras	Leucémies
Gènes codant pour des facteurs de transcription activateurs de gènes de prolifération.	
C-myc	Leucémies, cancer du sein, de l'estomac, du poumon.
N-myc	Neuroblastome, glioblastome.
L-myc	Cancer du poumon.
Gènes codant pour d'autres facteurs.	
Bcl-2	Code pour une protéine qui, normalement, bloque le suicide cellulaire (apoptose). Lymphome B.
Bcl-1	(ou PRAD1). Code pour la cycline D1 (Cf. Cycle Cellulaire). Cancer du sein, de la tête et du cou.
MDM2	Code pour un antagoniste de la protéine codée par le gène p53 suppresseur de tumeur. Sarcomes, et nombreuses autres tumeurs.

I-7-3 -Les gènes suppresseur de tumeur

Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale. L'altération du gène suppresseur de tumeur aboutit à une perte de fonction de la protéine correspondante, les 2 allèles du gène devant être altérés pour observer l'effet oncogénique. Ces gènes suppresseurs de tumeurs constituent, lorsqu'ils sont actifs, de véritables "verrous" protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule. Les gènes suppresseurs de tumeur peuvent être classés en 2 familles de gènes (Bensaada et Belarbi, 2019-2020).

Les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire (gate keepers en anglais). Ces gènes sont apparus tardivement au cours de l'évolution chez les eucaryotes pluricellulaires et protègent la cellule contre la transformation tumorale en régulant le cycle cellulaire et l'apoptose. Pour de tels gènes, la réintroduction dans la

cellule cancéreuse d'un gène fonctionnel aboutit à une réversion du phénotype tumoral (Deffar, 2016).

Les gènes du maintien de l'intégrité du génome (care takers en anglais). Ces gènes contrôlent la stabilité et l'intégrité du génome cellulaire. On les retrouve dans tous les organismes vivants, des procaryotes aux humains. L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers par instabilité génétique (accumulation de mutations) (Copath, 2012).

Selon Bensaada et Belarbi (2020) les altérations de la structure ou de l'expression des gènes impliqués dans la carcinogenèse (Tableau 03) peuvent être en rapport avec :

- ❖ Des agressions génotoxiques: par des carcinogènes exogènes (aériens ou alimentaires) ou endogènes (radicaux libres) ou par des radiations ionisantes
- ❖ Des agressions virales
- ❖ Des erreurs "spontanées" et non réparées de réplication de l'ADN.

Tableau 03 : Exemple de gènes supprimeurs de tumeurs (GST) pouvant être mutés dans certains cas de cancer (Moreau, 2006).

Gènes codant pour des protéines cytoplasmiques.	
APC	Cancer du colon, de l'estomac.
DPC4	Code pour une molécule impliquée dans une voie de signalisation inhibant la prolifération cellulaire. Cancer du pancréas.
NF-1	Code pour une protéine inhibant la protéine Ras stimulant la prolifération cellulaire. Neurofibrome, pheochromocytome, leucemiemyeloïde chronique.
NF-2	Meningiome, ependymome, schwanome
Gènes codant pour des protéines nucléaires.	
MTS-1	Code pour la protéine pl6 qui constitue un frein essentiel de l'horloge du cycle cellulaire. Divers cancers.
RB	Code pour la protéine RB qui constitue un frein essentiel du cycle cellulaire. Rétinoblastome, ostéosarcome, cancer de la vessie, cancer du poumon (petites cellules), cancer du sein.
p53	Code pour la protéine p53, qui peut interrompre la division cellulaire et déclencher l'apoptose (suicide) des cellules anormales. Divers cancers.
WT1	Cancer du rein (Tumeur de Wilms).
Gènes codant pour d'autres protéines.	
BRCA-1	Cancer du sein et de l'ovaire.
BRCA-2	Cancer du sein.
VHL	Cancer du rein

I-8-Traitement du cancer

I-8-1- Objectif du traitement

L'objectif du traitement peut être:

- ❖ Curatif : la possibilité de traiter la maladie dans certains cas.
- ❖ Palliatif : adapté en vue de freiner l'évolution de la maladie et réduit la douleur du patient (**Estève et Braguer, 2016**).

I-8-2- Types de traitements

1) La Chirurgie

Elle est d'autant plus efficace lorsqu'elle est précoce et quand la tumeur n'est pas encore métastasée (**Talbert et al., 2011**).

Elle nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire. Elle doit être planifiée et impose la connaissance au préalable de la nature histologique de la tumeur. Cela nécessite la réalisation de biopsies ou de résections endoscopiques. Il convient, quand la preuve de la nature cancéreuse de la lésion est faite, de réaliser un bilan d'extension afin de discuter de l'opportunité d'un traitement néo-adjuvant. Enfin, il est important de connaître les limites du geste chirurgical qui ne traite pas la maladie micro-métastatique. Cette dernière requiert l'instauration d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie (**Richard, 2011**).

2) La chimiothérapie

Est un type de traitement du cancer qui utilise des médicaments pour tuer les cellules cancéreuses (**The National Cancer Institute, 2015**). Les cancers du stade 0 et I ne sont pas concernés par la chimiothérapie. Dans le cas des cancers avancés au stade II, III et IV, la chimiothérapie est administrée après la chirurgie, (**Vuillet-A-Ciles et al., 2014**), elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

- ❖ En préopératoire afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse: traitement Néoadjuvant.
- ❖ En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récurrences: traitement adjuvant.
- ❖ En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à ce dernier traitement chimio radio concomitant.
- ❖ En situation de cancers disséminés ou métastatiques (**Hallouët et al., 2015**).

3) La Radiothérapie

La radiothérapie, comme les autres traitements anticancéreux, s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparaît cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans les 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis

principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade (**Antoni et al., 2016**).

4) L'Hormonothérapie

Il s'agit de médicaments qui suppriment ou réduisent le taux ou l'action des hormones susceptibles de favoriser le développement de la tumeur. Les cancers présentant une sensibilité aux traitements hormonaux sont les cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde, de l'endomètre, et également, mais a moindre degré, du testicule, de l'ovaire et du rein. Les médicaments appartenant à cette famille peuvent agir de deux manières pour empêcher la prolifération de ces tumeurs hormono-dépendantes (**Clere et Faure, 2018**):

- ❖ Soit en bloquant la production des hormones, tels que l'anastrozole et l'exemestane qui empêchent l'action de l'aromatase (enzyme nécessaire pour la transformation des androgènes en oestrogènes)
- ❖ Soit en s'opposant à l'action des hormones, tels que : fulvestrant, tamoxifene qui sont des médicaments anti-oestrogènes. Ils entrent en compétition avec les oestrogènes et occupent les récepteurs présents à la surface des cellules bloquant ainsi leur effet stimulant des cellules cancéreuses (**Clere et Faure, 2018**).

5) Immunothérapie

L'utilisation de ces médicaments repose sur le postulat selon lequel l'organisme est capable de détecter la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses et de les éliminer. L'utilisation d'immunomodulateurs a pour objectif de stimuler le système immunitaire afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses, il s'agit principalement des interférons et de l'Interleukine-2 (**Prendergast et Jaffee, 2013**).

6) Les thérapies anti-angiogéniques

Cette méthode détruit les vaisseaux sanguins chaotiques résultant de l'angiogenèse pathologique qui alimentent la tumeur et l'aident à envahir les tissus environnants, sans affecter les vaisseaux physiologiques (**Desroches-castan, 2014**).

Les approches anti-angiogéniques consiste des inhibiteurs chimiques multi-kinases ciblant les voies de signalisation de plusieurs facteurs pro-angiogéniques en inhibant le ligand, le récepteur ou les kinases des voies en aval du récepteur (**Carmeliet et Jain, 2011**).



Chapitre II

Angiogenèse

Introduction

Le système vasculaire du corps est un système hautement organisé et son anatomie est appelée arbre vasculaire. Les vaisseaux sanguins vont des structures les plus simples avec une seule couche endothéliale, les capillaires, aux structures complexes, les gros vaisseaux constitués de différentes couches cellulaires (endothéliales, murales et élastiques), comme l'aorte (**Simionescu, 2011**). Le développement du système vasculaire implique deux processus appelés vasculogenèse et angiogenèse (**Desroches-Castan, 2014**). Donc la vasculogenèse et l'angiogenèse sont les processus fondamentaux par lesquels de nouveaux vaisseaux sanguins sont formés (**Carmeliet, 2000**).

II-1-Définition de la vasculogenèse

La vasculogenèse est la première étape de la formation des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ça correspond à la formation du réseau vasculaire primaire au cours du développement embryonnaire du système cardiovasculaire (**Flamme et Risau, 1995**). Ceci est suivi par la formation d'un arbre vasculaire et enfin du système cardiovasculaire avec la myriade de vaisseaux sanguins qui nourrissent tous les tissus et organes (**Simionescu, 2011**). Ce processus résulte de la migration des progéniteurs endothéliaux les angioblastes vers les sites de formation des vaisseaux et de leur différenciation in situ en cellules endothéliales. Concomitamment, ces angioblastes ou cellules endothéliales s'assemblent et participent à la formation de tubes ou de structures en forme de cordon, qui acquerront plus tard une lumière (**Audigier, 2011**).

II-2-Définition de l'angiogenèse

L'angiogenèse se définit comme la naissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néo vascularisation) à partir de vaisseaux préexistants (**Laurenzana et al., 2015**). Les vaisseaux formés sont des capillaires constitués d'une monocouche de cellules endothéliales sur lesquels peuvent s'ajouter des cellules musculaires (**Potente et al., 2011**). De façon générale elle est responsable de la création des canaux de la vie que sont les vaisseaux sanguins car ils ont pour fonction d'apporter aux tissus et aux cellules l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur fonctionnement (**Folkman, 1971**). L'angiogenèse est parfaitement régulée, essentiellement en fonction de la quantité d'oxygène disponible dans les tissus (**Folkman, 1971**).

II-3- Les étapes de L'angiogenèse

II-3-1- Premier temps: Phase d'activation

La première phase est celle d'activation au cours de laquelle les cellules endothéliales sortent de leur état de quiescence (**Potente et al., 2011**). Ces cellules sont responsables de déterminer le cours de l'allongement vasculaire, le devenir des cellules endothéliales est contrôlée par l'équilibre entre les signaux pro et anti-angiogéniques (**Wacker et Gerhardt., 2011**). Ces cellules endothéliales et les péricytes des vaisseaux les plus proches captés les signaux de prolifération, migration et survie. Ces cellules équipées de

capteurs d'oxygène répondent à l'hypoxie (désigne un manque d'apport en oxygène au niveau des tissus de l'organisme) (**Fagiani et Christofori, 2013**) par de profondes altérations cellulaires et des altérations importantes de leur profil transcriptionnel (**Desroches-Castan, 2014**).

Le VEGF et l'oxyde nitrique (NO) stimulent la perméabilité des vaisseaux sanguins, ce qui conduit à la rupture des jonctions serrées et la libération d'enzymes spécifiques appelées les métalloprotéinases matricielles (MMPs) qui dégradent la membrane basale (**Carmeliet et Jain, 2011**). L'espace créé permet aux cellules endothéliales de proliférer et migrer sous l'action des facteurs pro-angiogéniques (VEGF-A, FGF-2, TGF) et des cytokines présents dans la matrice extracellulaire (**Fagiani et Christofori, 2013**). Au cours de cette phase, une cellule endothéliale se désolidarise de ses voisines. Elle acquiert le phénotype «tip cell», (Figure 03) alors que chez ses voisines ce phénotype est réprimé (**Hellstrom et al., 2007**).

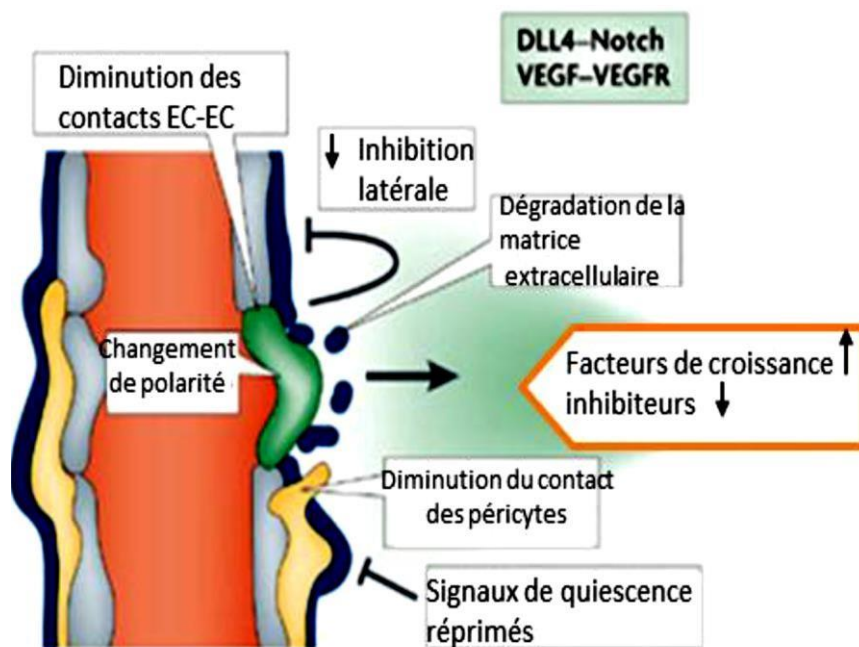


Figure 03 : Angiogenèse par bourgeonnement: sélection des "tip cells" (**Adams et Alitalo, 2007**).

II-3-2- Deuxième temps: Croissance et guidage des bourgeons

La cellule «tip cell» qui se trouve au niveau du front de migration est déterminée par la voie Notch (**Blanco et Gerhardt, 2013**). À l'extrémité de cette cellule se trouvent des pattes filamenteuses composées de nombreux filaments d'actine, qui se caractérisent par une ramification rapide (**Desroches-Castan, 2014**). Ces filopodes, détectent des signaux attractifs ou répulsifs, et s'orientent sur un axe de guidage dirigé vers les cellules émettrices de facteurs pro-angiogéniques en suivant la matrice extracellulaire (**Gerhardt et al., 2003**).

La «tip cell» est suivie d'une «stalk cell» qui est une cellule de la tige. La stimulation du VEGFR-2 par le VEGF-A induit l'expression de Dll-4 par les tip-cells. Dll-4 active Notch-1 (**Limbourg et al., 2007**) dans les «stalk cells» qui stimule leur prolifération et

migration, mais également ces cellules restent en contact avec la membrane basale du vaisseau d'origine. Les «stalk cells» prolifèrent de manière importante et permettent la croissance et l'allongement du bourgeon endothélial (Figure 04) (Potente et al., 2011).

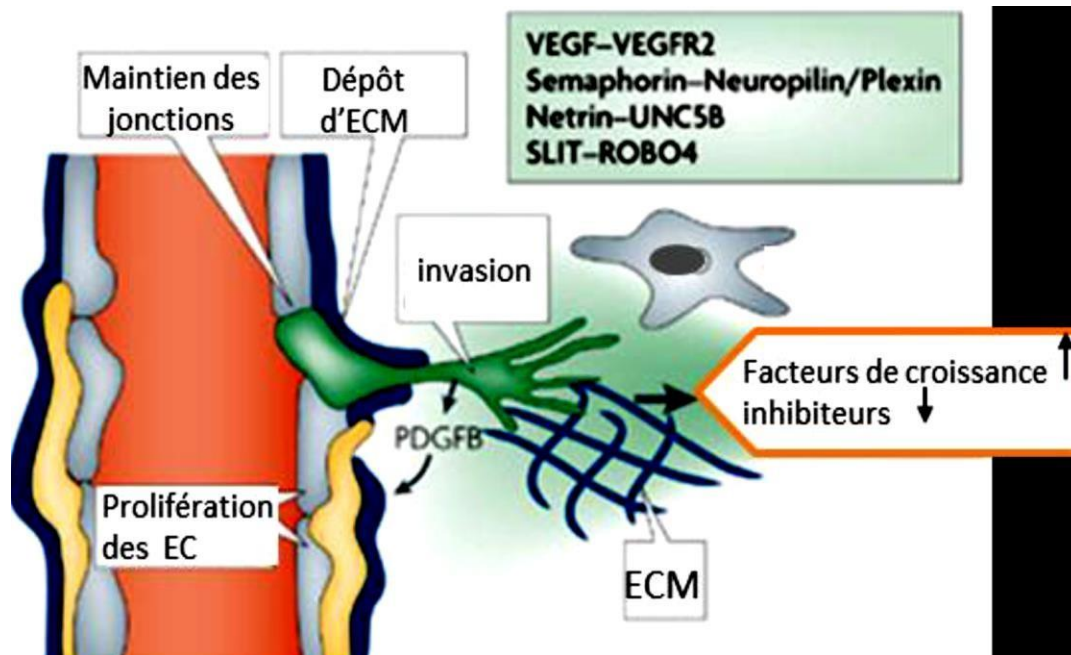


Figure 04 : Croissance et guidage des cellules (Adams et Alitalo, 2007)

EC: cellule endothéliale; ECM: matrice extracellulaire).

II-3-3- Troisième temps: la fusion et la formation de la lumière

Au cours de cette phase les «stalk cells» déposent une lumière vasculaire selon différents modes qui semblent dépendre du type de vaisseau concerné (Desroches-Castan, 2014). La lumière peut se former par l'apparition de vacuoles intracellulaires qui fusionnent avec les vacuoles de cellules endothéliales voisines dans un mécanisme appelé creusement cellulaire «cell hollowing» (Cossutta, 2017). Dans les vaisseaux sanguins de grand diamètre la formation d'une lumière (Figure 05) se ferait plutôt par modification de la forme des cellules endothéliales et des jonctions intercellulaires selon un autre mécanisme appelé creusement du cordon vasculaire «cord hollowing». La présence de charges négatives sur la membrane de 2 cellules voisines engendrerait une répulsion écartant les 2 cellules (Cossutta, 2017). De plus, le VEGF interviendrait en régulant les réarrangements du cytosquelette, l'adhérence et la polarité des cellules endothéliales (Zeeb et al., 2010).

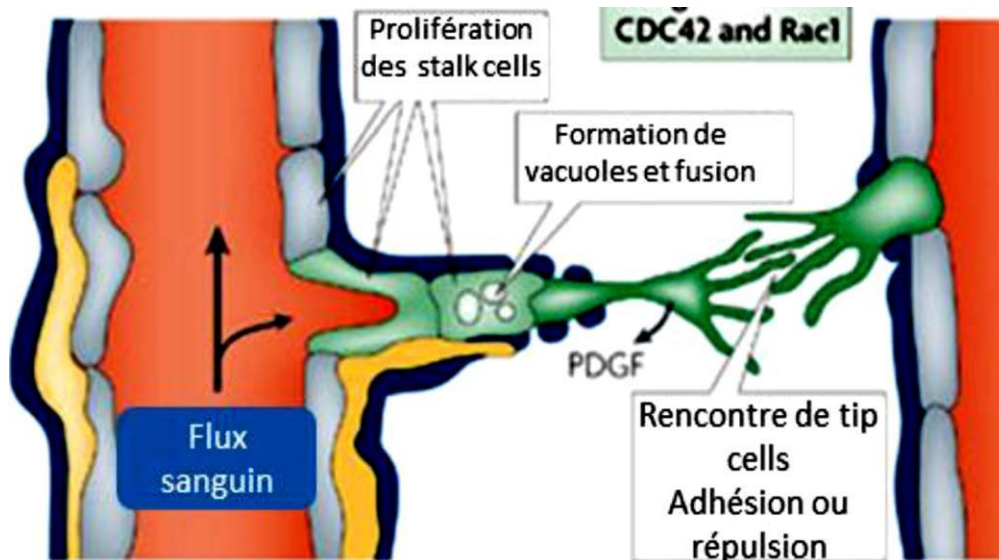


Figure 05 : Fusion de bourgeons et formation d'une lumière (Adams et Alitalo, 2007)

II-3-4-Quatrième temps: la maturation et le flux sanguin

C'est une étape importante de la formation des vaisseaux sanguins, où les cellules endothéliales arrêtent leur migration et leur prolifération, et commencent à fabriquer la membrane basale. Lorsque deux cellules «tip cell» se rencontrent, elles sont mises en contact sous l'influence de facteurs pro-angiogéniques puis les jonctions serrées s'établissent (Figure 06). Lorsque le contact a eu lieu, les jonctions serrées s'établissent. La stabilisation des nouveaux vaisseaux et le recrutement des péricytes sont régulés par au moins 4 voies de signalisation: PDGFB/PDGFR-b, S1P/S1PR1, Ang-1/Tie-2 et TGF- β 1/TGFR-2 (Jain, 2003 ; Chantrain et al., 2006):

La signalisation PDGFB/PDGFR-b favorise la migration et la prolifération des péricytes (Raica et Cimpean, 2010).

La sphingosine-1-phosphate (S1P) libérée par les cellules endothéliales se lie sur le récepteur sphingosine-1-phosphate (S1PR1), ce qui favorise la migration des péricytes via le remodelage du cytosquelette et la régulation de l'adhérence et des jonctions cellulaires (Potente et al., 2011).

Le système Angiopoïétines/Tie impliqué dans la maturation et la stabilisation des nouveaux vaisseaux. L'activation de Tie-2 par l'Ang-1 favorise l'adhérence des péricytes en renforçant les jonctions intercellulaires et les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire (Augustin et al., 2009). De plus, Tie-2 activé augmente l'expression et la sécrétion du facteur de croissance de type épidermique liant l'héparine (Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-like, HB-EGF) par les cellules endothéliales. La fixation de l'HB-EGF sur le récepteur au facteur de croissance de l'épiderme (EGFR) favorise la migration et la prolifération des péricytes (Iivanainen et al., 2003).

Après l'arrêt de la prolifération des cellules endothéliales, des signaux sont sécrétés pour protéger les cellules de l'apoptose et de la régression des vaisseaux. Les cellules endothéliales elles-mêmes sécrètent du VEGF, qui active la voie du survie et stimule l'angiogenèse, via la communication paracrine entre cellules (**Potente et al., 2011**). Le FGF renforce les jonctions adhérentes et les jonctions serrées (**Beenken et Mohammadi, 2009**). L'Ang-1 permet la formation de clusters de Tie-2 qui se concentrent au niveau des jonctions intercellulaires, favorisant la survie cellulaire et la quiescence des cellules endothéliales (**Augustin et al., 2009**). Enfin, le flux sanguin crée des forces de cisaillement «shear forces» qui activent des voies de signalisation intracellulaires protégeant les cellules endothéliales de l'apoptose tout en favorisant leur quiescence (**Potente et al., 2011**).

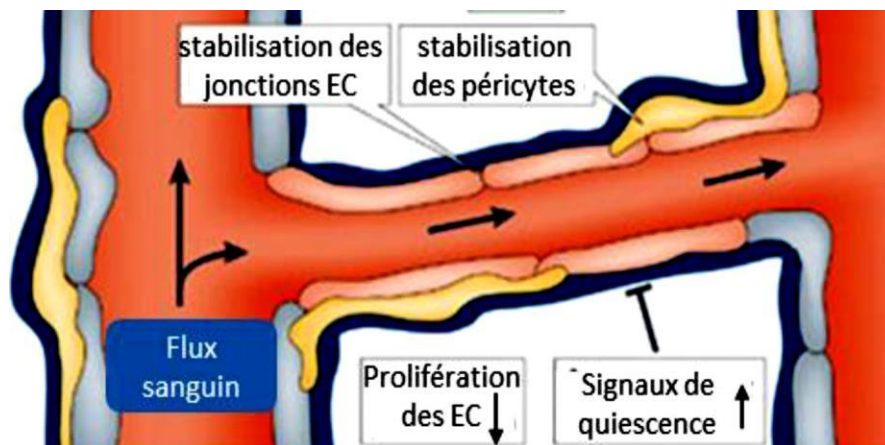


Figure 06 : Perfusion et maturation (**Adams et Alitalo, 2007**)

II-4- Les Médiateurs de l'angiogenèse

II-4-1 Les activateurs de l'angiogenèse

A. VEGF

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est une protéine essentielle dont le rôle est de favoriser la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) (**Ferrara et al., 2003**). Il s'agit en réalité d'une famille de 5 glycoprotéines structurellement proches: les VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et le facteur de croissance placentaire (PlGF) (**Desroches-Castan, 2014**). Le VEGF se lie à des récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR (récepteur du VEGF)-1 et le VEGFR-2, et VEGFR-3 (**Robinson et Stringer, 2001**). Les récepteurs sont exprimés de manière différentielle dans les différents tissus. Les VEGFR-1 et 2 sont exprimés dans l'endothélium des vaisseaux sanguins alors que le VEGFR-3 se trouve au niveau des vaisseaux lymphatiques (**Desroches-Castan, 2014**).

Le VEGFR-2 médie la plupart des signaux de croissance et de survie endothéliales, mais la signalisation médiée par le VEGFR-1 joue un rôle important dans des conditions pathologiques telles que le cancer, l'ischémie et l'inflammation (**Takahashi et Shibuya, 2005**).

B. FGF

Le FGF (Fibroblast growth factor) fait partie de la famille des facteurs de croissance qui se lient aux héparanes sulfates. Les deux formes les plus couramment étudiées de FGF sont le FGF-2 (anciennement dénommé FGF basique) et le FGF-1 (FGF acide) (**Gerwins et al., 2000**). Son activité pro-angiogène est médiée par sa liaison à différents récepteurs situés sur les cellules endothéliales: récepteurs tyrosine-kinase (FGFRs), intégrines et protéoglycane (HSPGs) (**Presta et al., 2005**).

Le FGF-2 agit sur l'adhésion cellulaire, car il modifie les jonctions entre les cellules en remodelant l'organisation des jonctions adhérentes, le FGF-2 est donc intervenu dans la première étape de l'angiogenèse puis dans une étape plus tardive, lors de la maturation des vaisseaux et dans les relations cellules-cellules (**Desroches-Castan, 2014**).

C. Angiopoïétine

Sont une famille de ligands extracellulaires qui se lient aux récepteurs Tie à activité tyrosine kinases principalement spécifiques aux CE (cellules endothéliales) (**Maisonpierre et al., 1997**). Ang-1 et Ang-2 se lient au même récepteur, Tie-2, mais provoquent des réponses très différentes. Ang-1 agit comme un agoniste, provoquant une transphosphorylation rapide des récepteurs pour favoriser la survie des CE et inhiber l'expression de Ang-2 (**Daly et al., 2013**). Ang-2 est la molécule de signalisation impliquée dans l'activation des CE et l'initiation de l'angiogenèse (**Yuan et al, 2009**).

D. Métalloprotéinases matricielles (MMP)

Les métalloprotéases matricielles constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles (**Chantrain et DeClerck, 2002**). Ils sont essentiels au remodelage vasculaire, à la migration cellulaire et à la formation de germes. L'inflammation, la cicatrisation et la croissance tumorale reflètent leur rôle important dans l'angiogenèse physiologique et pathologique (**Hinsbergh et Koolwijk, 2008**).

E. Intégrines

Les intégrines forment une grande famille de molécules impliquées dans les mécanismes d'adhésion entre cellules et matrice extracellulaire, dès le développement embryonnaire et pendant toute la vie adulte. Ces molécules participent à beaucoup de fonctions biologiques comme la migration, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (**Girard et al., 2015**).

Les intégrines ont une structure hétérodimérique associant une chaîne alpha et une chaîne bêta, Un total de 18 chaînes α et 8 chaînes β servent à constituer 24 intégrines différentes (**Jacques, 2011**).

II-4-2- Les inhibiteurs de l'angiogenèse

A. La thrombospondine-1

La thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine matricielle qui possède des propriétés anti-angiogéniques (**Bigé et al., 2013**) localisée surtout au niveau périvasculaire (**Couffinhal et al., 2001**). Elle inhibe in vitro la prolifération et la migration de cellules endothéliales et in vivo la néovascularisation cornéenne stimulée par le FGF-2 et le VEGF (**Good et al., 1990**).

B. Les interférons

Les interférons sont des protéines extracellulaires impliquées dans la signalisation qui appartient à la famille des cytokines (**Meurs, 1997**). Les interférons empêchent la migration des cellules endothéliales et interviennent dans le blocage de la production ou de l'efficacité des facteurs angiogéniques (**Couffinhal et al., 2001**).

C. L'angiostatine

L'angiostatine est un petit peptide qui provient du clivage enzymatique du plasminogène circulant. Ce fragment du plasminogène inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales (**Saillard, 2014**). Elle a des propriétés inhibitrices très puissantes sur l'angiogenèse tumorale. C'est donc un inhibiteur dérivé des tumeurs (**Couffinhal et al., 2001**).

D. L'endostatine

L'endostatine est un petit peptide qui provient du clivage du collagène XVIII (**Faye et al., 2009**). Il diminue la formation induite par le facteur de croissance VEGF de tubes endothéliaux et de microvaisseaux sortant des anneaux aortiques et bloque leur réseau (**Ergün et al., 2001**). Cette molécule dérivée des tumeurs induit l'apoptose des cellules endothéliales tumorales (**Couffinhal et al., 2001**).

L'angiogenèse pathologique

II-5- L'angiogenèse pathologique

Dans des conditions normales, la néovascularisation est finement contrôlée joue un rôle fondamental dans différents processus physiologique (**Folkman et Shing, 1992**). L'angiogenèse peut cependant devenir pathologique lorsque la croissance des nouveaux capillaires devient incontrôlée (**Carmeliet et Jain, 2000**).

II-5-1- L'angiogenèse tumorale

L'angiogenèse tumorale est définie comme la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants sous l'influence, directe ou indirecte, d'un foyer tumoral (Figure 07). Lorsque la tumeur atteint une taille critique qui est de 1 à 2 mm de diamètre, Celle-ci va alors devoir acquérir la capacité de déclencher une angiogenèse pour entraîner la continuité de sa croissance (Saillard, 2014). L'Angiogenèse, soutient la croissance tumorale en fournissant l'oxygène et les nutriments nécessaire à l'expansion des néoplasmes (effet de perfusion), en éliminant les déchets métaboliques et en produisant différentes cytokines et facteurs de croissance (pro-angiogéniques) qui stimulent directement la croissance des cellules cancéreuses (effet paracrine) (Saman et al., 2020). Les cellules cancéreuses sont au départ dans un état «quiescent», et vont ensuite devenir une lésion vascularisée (Saillard, 2014). L'angiogenèse facilite la formation de métastases. Les tumeurs richement vascularisées ont un potentiel métastatique plus important que les tumeurs dans lesquelles il n'y a pas de phénomène angiogénique (Scoazec, 2000).

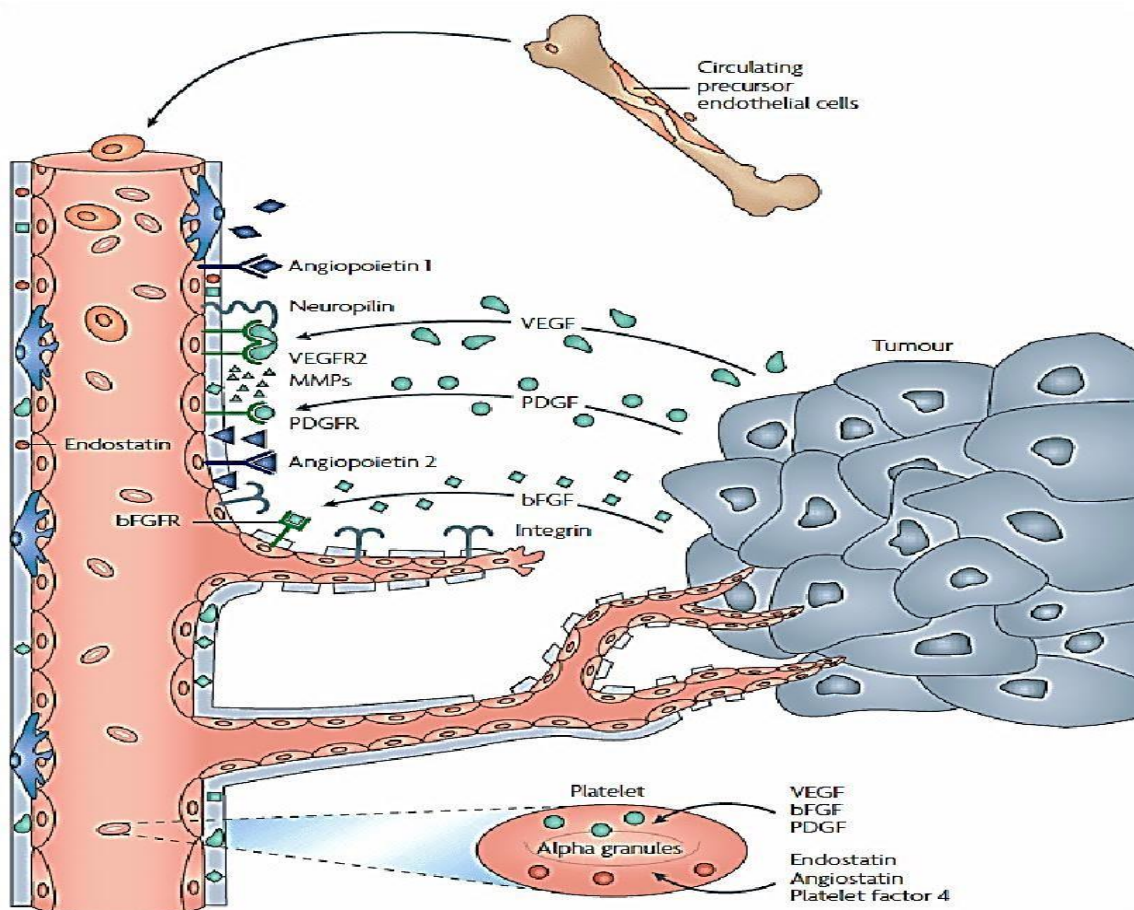


Figure 07 : L'angiogenèse tumorale et le rôle des différents facteurs au cours du processus (Folkman, 2007).

II-5-2- Les étapes de l'angiogenèse tumorale

Les étapes de l'angiogenèse tumorale sont très similaires à celles impliquées dans l'angiogenèse physiologique. La différence majeure entre ces deux phénomènes est que les vaisseaux sanguins lors du développement du cancer ne retournent pas à leur état quiescent, ce qui se traduit par une croissance constante des réseaux vasculaires (**Scoazec, 2000**). Les procédés associés à l'angiogenèse nécessitent la participation coordonnée de plusieurs facteurs importants, menant entre autres à la prolifération des cellules endothéliales ainsi qu'à leur migration et à leur différenciation en structure de type capillaire. Au cours de la première étape de recrutement des cellules endothéliales, diverses molécules angiogéniques, comme le b-FGF et le VEGF, sont sécrétées par les cellules tumorales et diffusent à travers le tissu pour atteindre les vaisseaux (**Karamysheva, 2008**).

Ces molécules angiogéniques stimulent la production de collagénases et de l'activateur du plasminogène par les cellules endothéliales, permettant ainsi la dégradation de la membrane basale entourant le vaisseau. Les cellules endothéliales peuvent alors migrer vers la source du stimulus et amorcer le bourgeonnement du vaisseau parental. Par la suite, les cellules prolifèrent rapidement pour permettre aux vaisseaux de prendre de l'expansion. La synthèse de composantes de la matrice extracellulaire par les cellules endothéliales des nouveaux vaisseaux permet le remodelage du réseau capillaire (**Karamysheva, 2008**). Ces vaisseaux formés durant l'angiogenèse tumorale diffèrent de ceux formés lors du processus non pathologique. Il a été rapporté qu'ils sont de formes irrégulières dilatés, tortueux et possèdent une organisation chaotique (**Bergers et Benjamin, 2003**).

II-5-3- Les caractéristiques des vaisseaux tumorale

Les vaisseaux produits par angiogenèse tumorale ne sont pas tout à fait normaux (Figure 08). En effet:

Ils ont une architecture anarchique (disposés en désordre, mal organisés), une arborisation irrégulière, et ils sont de tailles variables (la section n'est pas forcément ronde, mais parfois encochée (**Bergers et Benjamin, 2003**).

Les cellules endothéliales sont parfois fenêtrées (il y a alors des espaces entre les cellules endothéliales), la membrane basale est souvent incomplète et les péricytes sont rares voire inexistants. Cela a pour conséquence une perméabilité vasculaire est accrue (**Talagas, 2014**). Dans les vaisseaux, on ne retrouve pas de sphincter pré-capillaire. Les vaisseaux présents dans les tumeurs sont donc autonomes vis à vis des mécanismes physiologiques de régulation de la circulation : il n'y a pas de possibilité de diminution de l'apport sanguin vers la tumeur (**Talagas, 2014**).

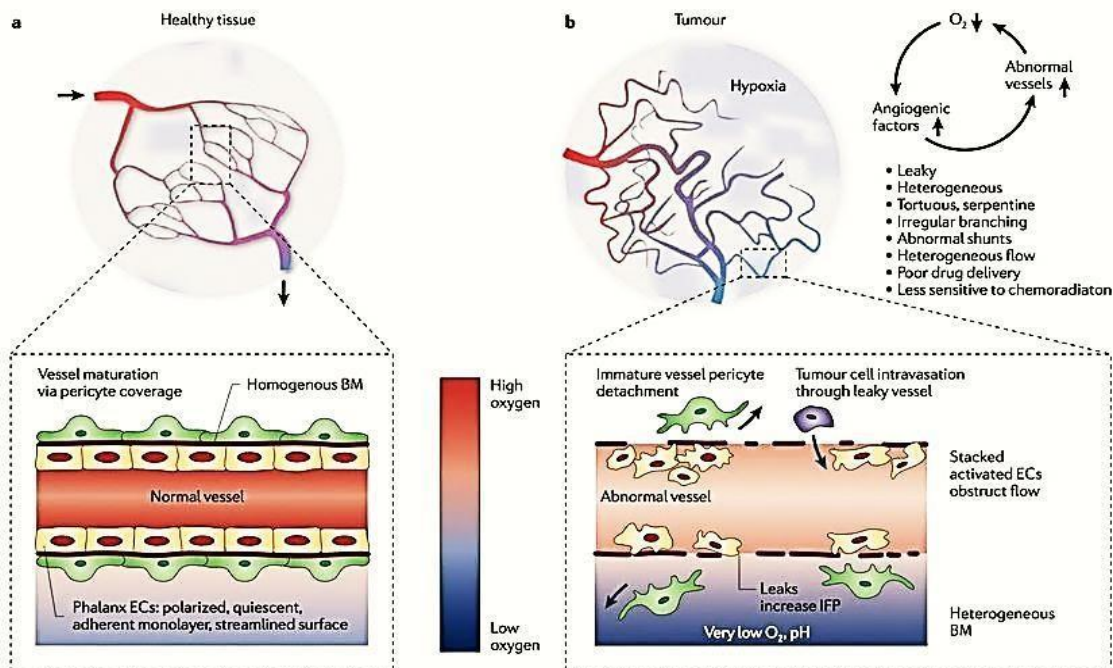


Figure 08 : Anomalies structurales et fonctionnelles des vaisseaux tumoraux (**Carmeliet et Jain, 2011**)

II-6-Induction de l'angiogenèse tumorale

Que ce soit dans les tumeurs solides ou dans les hémopathies malignes, l'angiogenèse tumorale est induit essentiellement par surexpression d'HIF-1 α , soit par l'hypoxie des cellules tumorales, soit par des modifications génétiques au niveau de gènes suppresseur de tumeurs ou d'oncogènes ou encore de gènes de réparation de l'ADN (**Faivre, 2008**).

II-6-1- Induction de l'angiogenèse tumorale par l'hypoxie

Dans un tissu avasculaire, une tumeur solide se nourrit à partir des nutriments qui diffusent à travers la matrice extracellulaire et de ce fait ne peut excéder 2-3 mm³. En se développant, la tumeur ne se suffit plus de ce type de nutrition car les cellules situées en son centre se trouvent de plus en plus isolées des nutriments et surtout de l'oxygène (**Faivre, 2008**). L'hypoxie tumorale est considérée comme une caractéristique majeure du microenvironnement tumoral. Elle se traduit par une baisse de la pression en oxygène au-dessous de 5 à 10 mm Hg. Les cellules tumorales s'adaptent au stress hypoxique en stabilisant les facteurs de transcription induits par l'hypoxie, essentiellement HIF (hypoxia inducible factor)-1 et HIF-2. Les HIF sont des protéines hétérodimériques, composées d'une sous-unité constitutivement exprimée, HIF- β , et d'une sous-unité régulée par l'oxygène, HIF- α (**Keith, Johnson, Simon, 2011**). En situation d'hypoxie, il n'y a pas d'hydroxylation de la protéine HIF comme à l'état de normoxie et les sous unités α et β d'HIF peuvent s'associer. La translocation nucléaire d'HIF- α et β permet son interaction avec des promoteurs de gènes codant les facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF ou le PDGF (**Ravaud, 2007**). Leur surexpression induit le switch angiogénique "ON" (**Liao et Johnson, 2007**). Les conditions d'ischémie inhibent également la sécrétion des facteurs

anti-angiogéniques. La conséquence de ce processus est la formation de néovaisseaux qui apporteront l'oxygène déficitaire et nécessaire à la croissance tumorale (**Ravaud, 2007**).

II-6-2- Induction de l'angiogenèse par des modifications génétiques

Les modifications que peuvent subir certains gènes (oncogènes) dans les cellules aboutissent à la création de clone de cellules tumorales pour lesquelles l'apoptose et les capacités de différenciation sont fortement diminuées, pour lesquels la prolifération de l'angiogenèse tumorale est stimulée (**Faivre, 2008**).

II-7- Switch angiogénique tumoral

Le terme de « dormance tumorale » désigne la persistance de cellules tumorales en petit nombre dans l'organisme, sans croissance tumorale. Ces foyers tumoraux dormants peuvent non seulement précéder le développement d'un cancer in situ, mais, lorsque la tumeur primaire est détectable et diagnostiquée, ils peuvent également être à l'origine de micro-métastases. Dans ce cas, la sortie de dormance détermine la prolifération métastatique du cancer dans l'organisme (**Akslen et Naumov, 2008**). Le processus clé dans la sortie de dormance est la capacité de la tumeur à contrôler l'angiogenèse. Le switch angiogénique (Figure 09) est le début de l'angiogenèse tumorale par lequel les tumeurs acquièrent la capacité de se développer et de se disséminer au-delà leur site primaire (**Hoff et Machado, 2012**), c'est-à-dire à la capacité de la tumeur à établir un réseau vasculaire connecté avec son environnement (**Folkman et al, 1989**). Bien que les cellules tumorales prolifèrent à la même vitesse, les tumeurs qui grossissent sont celles qui parviennent à former un réseau vasculaire, les autres restent microscopiques parce que le taux d'apoptose y est élevé. La progression tumorale dépend de la balance entre les facteurs angiogéniques sécrétés par la tumeur (fibroblast growth factor [FGF], vascular endothelial growth factor [VEGF], interleukine 8, platelet derived growth factor [PDGF], etc.), et les défenses antiangiogéniques de l'hôte (thrombine 1, endostatine, angiostatine, etc.) (**Baeriswyl et Christofori, 2009; Folkman et Kalluri, 2004**). En position initiale, l'effet des molécules pro-angiogéniques est contre balancé par celui des molécules anti-angiogéniques. Lorsque la commutation (switch) se produit, l'équilibre est rompu en faveur des facteurs pro-angiogéniques. Une partie des cellules tumorales acquiert alors la capacité de former un réseau de néovaisseaux à partir des vaisseaux normaux initiaux, ceci sous l'influence de la sécrétion de nombreux facteurs pro-angiogéniques appelés TAF pour « tumor angiogenic factors ». On observe la prolifération des cellules vasculaires, leur migration puis leur agencement en vaisseaux fonctionnels par une stabilisation et un modelage des structures cellulaires. La tumeur va ainsi pouvoir s'accroître de plus en plus en sécrétant toujours davantage de facteurs angiogéniques, ce qui va lui permettre de devenir localement invasif et secondairement facilitera sa dissémination métastatique. Le switch angiogénique marque donc l'entrée de la tumeur dans le stade invasif (**Saillard, 2014**)

L'invasion vasculaire est donc l'étape suivante. Les cellules tumorales s'insinuent entre les cellules endothéliales ou dans les lymphatiques et pénètrent dans la circulation. Elles vont pouvoir aller se déposer à distance dans différents autres organes pour former des

métastases qui reproduiront le même schéma en induisant une angiogenèse (Toblem, 2007).

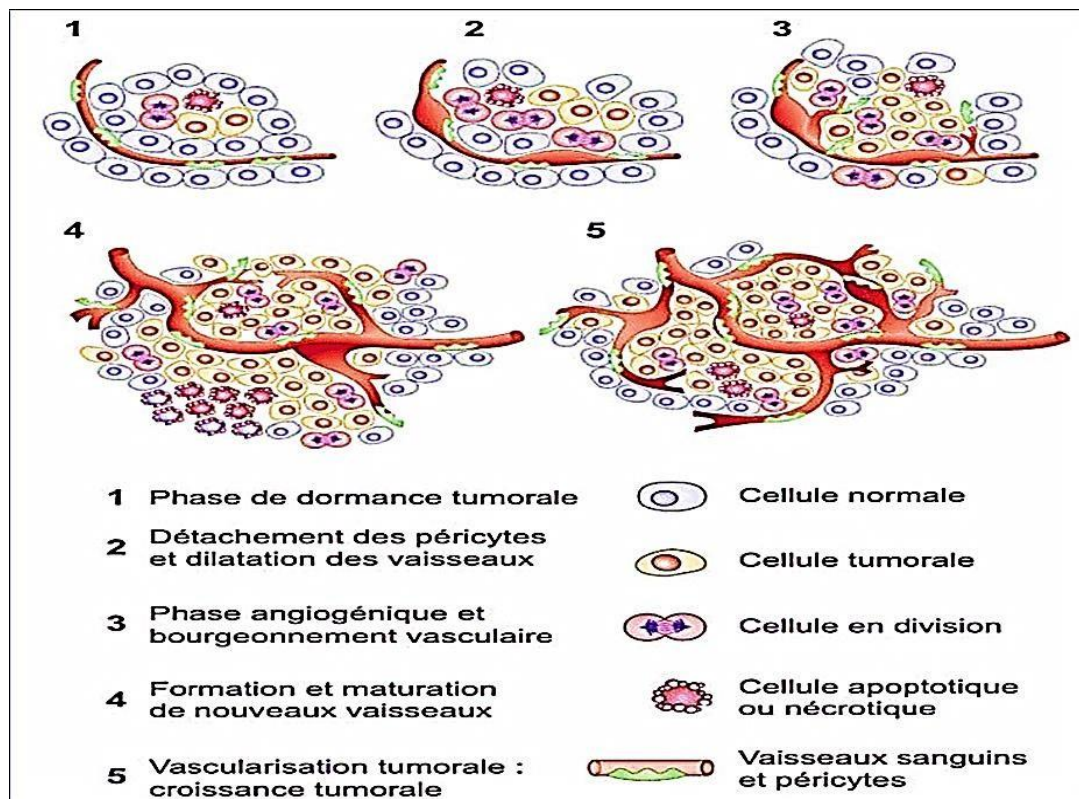


Figure 09 : « Switch » angiogénique des cellules dormantes vers la vascularisation tumorale (Bergers et Benjamin, 2003).

II-8-Le système lymphatique et La lymphangiogenèse

Le système lymphatique est un réseau de tissus et d'organes qui aident à débarrasser le corps des toxines, des déchets et d'autres matières indésirables. La fonction principale du système lymphatique est de transporter la lymphe, un liquide contenant des globules blancs qui combattent les infections, dans tout le corps. Le système lymphatique se compose principalement de vaisseaux lymphatiques, qui sont similaires aux veines et aux capillaires du système circulatoire. Les vaisseaux sont reliés aux ganglions lymphatiques, où la lymphe est filtrée. Les amygdales, les végétations adénoïdes, la rate et le thymus font tous partie du système lymphatique (Zimmermann et Dutfield, 2022).

II-8-1 Définition de la lymphangiogenèse

La lymphangiogenèse est la formation de vaisseaux lymphatiques à partir de vaisseaux lymphatiques préexistants selon une méthode similaire au développement des vaisseaux sanguins ou à l'angiogenèse. La lymphangiogenèse joue un rôle physiologique important dans l'homéostasie, le métabolisme et l'immunité (Bruyère et Noël, 2009). La formation de vaisseaux lymphatiques se produit également au cours du développement embryonnaire, de la cicatrisation des plaies et dans divers contextes pathologiques, y

compris le cancer et les métastases néoplasmiques (Stacker et al., 2014). Les cellules tumorales et les cellules du microenvironnement tumoral produisent des facteurs de croissance qui favorisent la lymphangiogenèse (Figure 10) à partir des vaisseaux lymphatiques initiaux, ainsi que l'élargissement des vaisseaux lymphatiques initiaux et collecteurs dans et autour des tumeurs solides. L'élargissement des lymphatiques collecteurs peut impliquer le remodelage de ces vaisseaux par les cellules musculaires lisses (Stacker et al., 2014). Les marqueurs moléculaires et facteurs spécifiques lymphatiques clés qui favorisent la croissance des vaisseaux lymphatiques ont propulsé la compréhension de la vascularisation lymphatique dans des situations physiologiques et pathologiques. Les premiers facteurs pro-lymphangiogéniques identifiés, et les mieux étudiés, étaient les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) C et D, qui se lie à un récepteur tyrosine kinase, le récepteur VEGF (R) 3, exprimé sur l'endothélium lymphatique (Joukov et al., 1996; Achen et al., 1998). Les capillaires lymphatiques sont tapissés d'une seule couche non fenêtrée de cellules endothéliales superposées et contrairement aux vaisseaux sanguins manquent d'une membrane basale continue ainsi que d'une couverture de péricytes ou de cellules musculaires lisses. Les cellules endothéliales lymphatiques (LEC) sont reliées à la matrice extracellulaire environnante par des filaments d'ancrage spécialisés contenant de la fibrilline (Gerli et al., 2000).

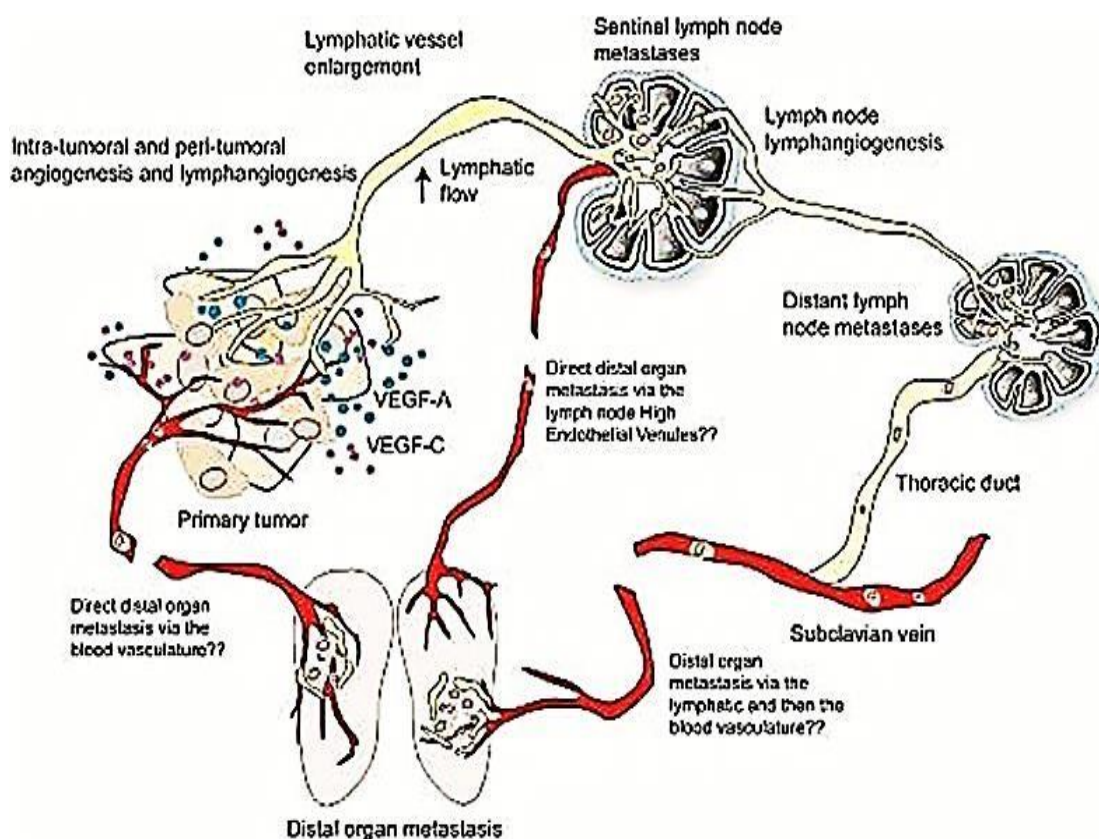


Figure 10 : La lymphangiogenèse induite par la tumeur favorise la métastase (Christiansen et Detmar, 2011).

Les thérapies anti-angiogéniques

II-9- Les thérapies anti-angiogéniques

Le phénomène de l'angiogenèse est exploité par les tumeurs pour drainer vers elles l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur croissance. L'une des stratégies thérapeutiques anti-tumorales est d'inhiber cette angiogenèse dans l'espoir "d'affamer" la tumeur et de limiter la prolifération des cellules cancéreuses (**Cossutta, 2017**). L'objectif est d'asphyxier la tumeur en détruisant les vaisseaux tumoraux anarchiques et désorganisés sans perturber le réseau vasculaire physiologique (**Desroches-Castan, 2014**).

La plupart des approches antiangiogéniques consistent des anticorps ou des inhibiteurs chimiques multi-kinases ciblant les voies de signalisation de plusieurs facteurs pro-angiogéniques en inhibant le ligand, le récepteur ou les kinases des voies en aval du récepteur et sont généralement utilisés en combinaison avec une chimiothérapie (**Carmeliet et Jain, 2011**).

Parmi les médicaments qui agissent comme des molécules anti-angiogéniques et anticancéreuses il y a : Le bevacizumab (Avastin), Le sunitinib (Sutent) et Le sorafenib (Nexavar) (Tableau04).

Tableau 04 : Agents anti-angiogènes, leurs cibles, leurs applications cliniques et le stade des essais (Limaverde-Sousa et al., 2013).

Spectre d'action	Molécule	Cible	Type de cancer	Dose	Phase de développement
Cible unique	bevacizumab	VEGF-A	Cancer colorectal métastatique, Cancer du poumon non à petites cellules et non épidermoïde Cancer du rein métastatique	5-15 mg/kg	Approuvé US/UE
	Cetuximab (erbitux)	EGFR	Cancer tête-cou, Cancer colorectal		Approuvé US/UE
	Panitumumab (vectibix)	EGFR	Cancer métastatique colorectal		Approuvé US/UE
	Trastuzumab (herceptin)	HER-2	Cancer du sein et gastrique surexprimant HER-2		Approuvé US/UE
Multi-cibles	Aflibercept	VEGF-A -B, PIGF	Cancer colorectal métastatique	4 mg/kg	Approuvé US/UE
	Axitinib	VEGFR-1-2-3, PDGFR, KIT	Cancer rénal avancé		Approuvé US/UE
	cediranib	VEGFR-1-2-3, PDGFR, KIT	Cancer métastatique colorectal Glioblastome récurrent, Cancer de l'ovaire, Cancer du poumon		Phase III
	indetanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	Cancer de l'ovaire, Cancer du poumon non à petites cellules		Phase III
	pazopanib	VEGFR-1-2-3, PDGFR, KIT	Cancer rénal avancé, sarcome avancé des tissus mous	800 mg/jour	Approuvé US/UE
	sorafenib	VEGFR-2-3, Raf, PDGFR, KIT	Carcinome hépatique, Cancer rénal avancé	50 mg/jour	Approuvé US/UE
	sunitinib	VEGFR-1-2-3, PDGFR, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	Cancer rénal avancé, Cancer du pancréas avancé ou métastatique, Tumeurs endocrines, Tumeurs gastrointestinales	37.5-50 mg/jour	Approuvé US/UE
	vandetanib	VEGFR-2, EGFR, KIT, RET	Cancer médullaire de la thyroïde		Approuvé US/UE
	vatalanib	VEGFR-1-2-3, PDGFR, KIT	Cancer colorectal		Phase III

II-9-1 Le bevacizumab (Avastin)

C'est le premier traitement anti-angiogénique à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA « Food Drug Administration » en 2004. Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal développé par Genentech en 1997 de type IgG (Figure 11), il inhibe la liaison du VEGF à son récepteur et bloque l'activation des voies de signalisation en aval. Il est situés à la surface des cellules endothéliales (**Ferrara et al., 2005**).

Le BVZ (bevacizumab) est toujours utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première et seconde ligne. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein (**Escudier et al., 2007**). Il est également utilisé en deuxième ligne, dans le traitement du glioblastome multiforme en association avec l'irinotecan (**Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009**) et en première ligne dans le cancer du poumon de type NSCLC (Non-small-cell lung carcinoma) (**Sandler et al., 2006**).

L'utilisation du BVZ peut causer des effets secondaires très importants. Les plus fréquents sont des problèmes de cicatrisation, des saignements, l'apparition d'évènements thromboemboliques, des perforations de l'intestin ou encore une neutropénie (**Gressett et Shah, 2009**).



Figure 11 : Avastin 400mg

II-9-2 Le sunitinib (Sutent)

Sunitinib est un TKI (inhibiteur de tyrosine kinase) utilisé dans le traitement du carcinome rénal métastatique et des tumeurs neuroendocrines pancréatiques avancées (**Cossutta, 2017**). Cela signifie qu'il bloque certains enzymes spécifiques connues sous le nom de protéines kinases qui se trouvent dans certains récepteurs à la surface des cellules cancéreuses en particulier ceux impliqués dans l'angiogenèse, c'est-à-dire le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (**Motzer et al., 2007**), le récepteur du facteur

de croissance dérivé des plaquettes et le proto-oncogène cKIT (**Hao et Sadek, 2016**). Sunitent peut diminuer la croissance et la propagation du cancer et couper l'approvisionnement en sang qui permet aux cellules cancéreuses de croître (Figure 12)



Figure 12: Sunitinib 50mg.

II-9-3 Le sorafenib (Nexavar)

Le sorafenib (Figure 13) est une petite molécule qui inhibe la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale et augmente le taux d'apoptose dans un large éventail de modèles tumoraux (**Chang et al., 2007**).

Il agit en inhibant les sérine–thréonine kinases et l'activité du récepteur tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) 1, 2 et 3 et du récepteur β du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- β) (**Wilhelm et al., 2006**). L'utilisation du sorafenib est indiquée dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires avancés (**Llovet et al., 2008**) et en deuxième ligne dans le traitement des RCC (Renal cell carcinoma) métastatiques (**Eisen et al., 2008**).



Figure 13: Nexavar 200 mg.

II-10- Les avantages et les inconvénients de la thérapie anti-angiogénique

II-10-1- Les avantages de la thérapie anti-angiogénique

Par rapport aux traitements anti-tumoraux classiques, les thérapies anti-angiogéniques offrent un certain nombre d'avantages théoriques que nous allons décrire .

Le premier avantage des thérapies anti-angiogéniques réside dans le fait que leur cible d'action est plus facilement accessible. En effet, les cellules endothéliales bordent les vaisseaux tumoraux donc leur accès est plus facile par une administration systémique contrairement à l'utilisation des thérapies traditionnelles où il est plus difficile d'accéder au tissu tumoral du fait de pressions interstitielles. De plus, contrairement aux cellules cancéreuses, les cellules endothéliales, elles, sont stables sur le plan génétique ce qui les rend également plus accessibles (**Corvol, 2010**).

Un autre avantage important de ces thérapies s'appuie sur la stabilité génétique des cellules endothéliales qui offrirait moins de résistance à l'utilisation de ces traitements. En effet, contrairement aux cellules tumorales qui sont très instables génétiquement, ceci étant donc propice à l'acquisition d'une résistance aux médicaments cytotoxiques, les cellules endothéliales sont génétiquement plus stables. L'acquisition d'une résistance, naturelle ou acquise par mutation, aux traitements anti-angiogéniques est donc un phénomène qui a moins de chance d'apparaître (**Corvol, 2010**).

Les agents anti-angiogéniques agissent sur les cellules endothéliales comme nous le savons, et les agents cytotoxiques agissent eux sur les cellules tumorales. Leurs mécanismes d'action sont donc complémentaires et ainsi ces deux thérapeutiques peuvent agir de façon synergique (**Guillamo, 2011**).

Le dernier avantage et non des moindres, repose sur une meilleure tolérance. L'effet thérapeutique étant basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité comme pour la chimiothérapie ou la radiothérapie, ce type de traitement aura moins d'effets secondaires (**Lièvre et al., 2008; Guillamo, 2011**).

II-10-2- Limitations des traitements anti- angiogéniques (les inconvénients)

L'utilisation des anti-angiogéniques normalise les vaisseaux sanguins, ce qui contribue à une meilleure répartition de la chimiothérapie et donc à l'efficacité du traitement (**Desroches- castan, 2014**). Et malgré les résultats positifs, Les thérapies anti-angiogènes peuvent avoir des effets secondaires importants amenant parfois à l'arrêt du traitement. Des patients atteints de cancers du poumon ont souffert d'hémorragies dues probablement à la destruction de vaisseaux suite à un traitement à l'Avastin. L'augmentation du risque de thrombose est accru (**Ferrara et Kerbel, 2005**) car le traitement anti-angiogène augmente la sécrétion de facteurs pro-coagulants et diminue le niveau de NO (inhibiteur de l'agrégation des plaquettes) (**Yang et al., 1996**).

II-11- Les mécanismes de résistances aux traitements antiangiogéniques

Les thérapies anti-angiogéniques ont permis à de nombreux patients de survivre pendant plusieurs mois, en revanche, ils ne permettent pas d'obtenir une guérison (**Kerbel, 2008**). Un des problèmes majeurs rencontrés dans les thérapies anti-angiogènes est l'acquisition de résistance aux traitements (**Bergers et Hanahan, 2008**). Il y a deux modes de résistances aux traitements anti-angiogéniques (Figure 14):

- ❖ **La résistance adaptative:** ou la résistance évasive aux inhibiteurs de la voie du VEGF (et sans doute à d'autres inhibiteurs de l'angiogenèse) implique des mécanismes différents et interdépendants, notamment la revascularisation consécutive à la régulation à la hausse de signaux pro-angiogéniques alternatifs, protection du système vasculaire tumoral soit en recrutant des cellules inflammatoires pro-angiogéniques, soit en augmentant la couverture protectrice des péricytes, invasion accentuée des cellules tumorales dans les tissus locaux pour coopter le système vasculaire normal et augmentation de l'ensemencement métastatique et de la croissance des cellules tumorales dans les ganglions lymphatiques et les organes distants (**Bergers et Hanahan, 2008**).
- ❖ **La résistance intrinsèque:** est susceptible d'impliquer des mécanismes moléculaires et cellulaires similaires à ceux qui interviennent dans la résistance évasive. Alors que des réponses adaptatives rapides (évasion rapide) peuvent sous-tendre certains cas de résistance intrinsèque apparente, il existe des preuves suggérant que certaines tumeurs, en raison de leur stade de progression, des antécédents de traitement, de la constitution génomique et/ou du génotype de l'hôte, peuvent avoir un microenvironnement tumoral qui véhicule une telle indifférence (**Bergers et Hanahan, 2008**).

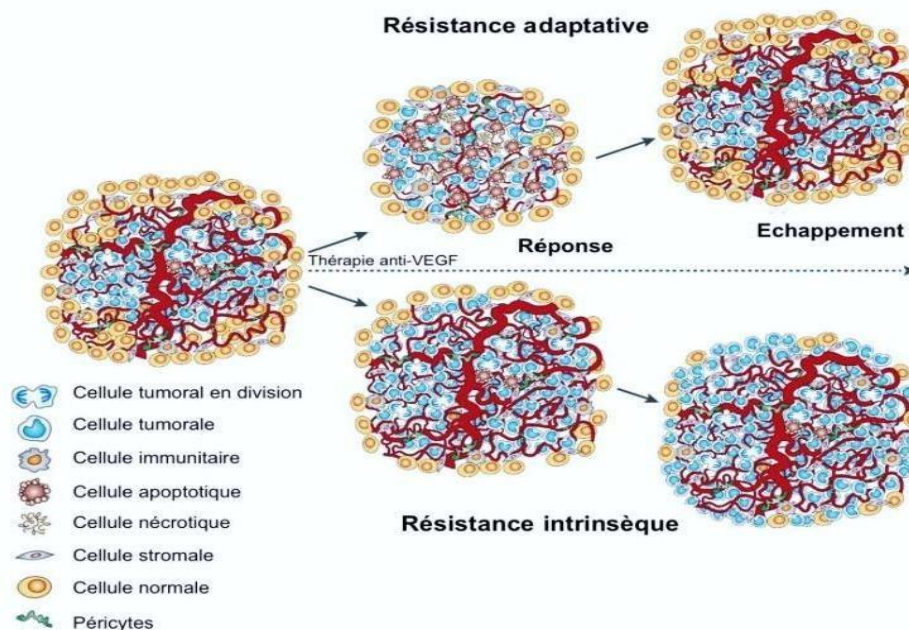


Figure 14: Les modes de résistances aux traitements anti-angiogéniques (**Bergers et Hanahan, 2008**).



Chapitre III

Reprofilage

III-1- Reprofilage des médicaments

Les avancées de la recherche biomédicale ont conduit à la mise sur le marché d'un nombre croissant de nouveaux médicaments à haute valeur ajoutée. Les exemples abondent: il suffit de mentionner le traitement curatif de l'hépatite C, l'immunothérapie des cancers, des maladies auto-immunes et inflammatoires, et les thérapies ciblées des maladies rares. Ces innovations concernent les classes de médicaments classiques, mais aussi les biothérapies et désormais les thérapies géniques (**Strimvelis et Yescarta, 2019**). Les perspectives sont particulièrement encourageantes si l'on se fonde sur le nombre d'essais cliniques en cours, notamment dans le domaine du cancer et des maladies rares. Ainsi, il est estimé que 30 à 60 produits de thérapie génique destinés à ces indications devraient atteindre le marché dans les 10 années à venir et concerner plusieurs centaines de milliers de patients à travers le monde (**Bach, 2018**).

Le coût de développement d'un nouveau médicament anticancéreux est compris entre 500 millions et 2 milliards d'euro et les étapes préalables à sa commercialisation nécessitent entre 12 et 15 ans en moyenne. Pour pallier à ces contraintes, une nouvelle stratégie est nécessaire afin d'accélérer la découverte de traitements efficaces et diminuer les coûts de recherche qui y sont associés. Le reprofilage (repositionnement), des médicaments s'inscrit dans cette démarche. Il consiste à identifier de nouvelles indications thérapeutiques pour des molécules déjà disponibles sur le marché et dont le profil de toxicité est connu (effets indésirables, contre-indications et profil pharmacocinétique) (**Ariey-Bonnet, 2020**).

La Reprofilage des médicaments ou réorientation également connue sous le nom de, redéfinition des tâches, repositionnement et sauvetage des médicaments (**Khan et al., 2021; Loucera et al., 2020**), est un processus visant à identifier de nouveaux rôles pour les médicaments existants et est généralement considérée comme une approche efficace et économique (**Singh et al., 2020**).

La réutilisation inclut la découverte de nouvelle utilisation thérapeutique pour des médicaments déjà connus (repositionnement), développer différentes formes pour le même médicament (reformulation) et créer de nouvelles combinaison de médicaments précédemment utilisé en tant que produits distincts (combinaison de médicaments innovants) (**Langedijk et al., 2015**)

Parmi les domaines thérapeutiques couverts par le repositionnement des médicaments, les traitements potentiels du cancer, des maladies infectieuses, de la maladie d'Alzheimer, du diabète et des accidents vasculaires cérébraux (**Fagan, 2010, Gero et al., 2013**)

III-2- Exemples de certaines maladies et les médicaments réutilisés

III-2-1- Covid-19

Les coronavirus sont des agents pathogènes humains et animaux transmise via des gouttelettes en suspension dans l'air, il provoque une affection respiratoire, notamment une pneumonie, un rhume, des éternuements et une toux, tandis que chez l'animal, il provoque des diarrhées et des maladies des voies respiratoires supérieures. Le virus Corona pénètre dans la cellule humaine par le récepteur membranaire de l'exopeptidase ACE-2 (Dharmendra et al., 2020).

❖ Exemple de médicaments réutilisés

L'éventail des manifestations rapportées au cours de l'infection COVID-19 est très large, et parmi elles, un état inflammatoire, qui peut être très important et conduire à un "orage cytokinique" (Korsia-Meffre, 2020). Et à un état prothrombotique, à l'origine de thromboses, essentiellement veineuses, touchant particulièrement les petits vaisseaux (Hoppenot, 2020).

La dysfonction des cellules endothéliales induite par l'inflammation provoque une augmentation de la génération de thrombine et une baisse de la fibrinolyse qui induit un état d'hyper-coagulation chez les patients présentant une infection notamment virale (Schmitt et al., 2019). Ce qui conduit à l'émergence d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CID) et le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP). Pour ces raisons, il a été recommandé d'utiliser des anticoagulants comme traitement pour Covid 19 (Panagides et al., 2020). L'un de ces anticoagulants est l'HÉPARINE.

1- L'héparine

L'héparine est un anticoagulant d'action immédiate. Par voie injectable, l'héparine est utilisée dans la prise en charge de :

Accidents thromboemboliques veineux, angor instables, coagulopathies, embolies artérielles extra cérébrales, embolies pulmonaires massives, infarctus du myocarde en phase aiguë, préventions de la coagulation, thrombophlébites profondes (Vidal, 2013) par voie locale, en association au diclofénac, l'héparine est utilisée dans la prise en charge d'entorses de la cheville, par voie locale, en association au mélicot, l'héparine est utilisée dans la prise en charge de :

Hypodermite inflammatoire de l'insuffisance veineuse, insuffisances veinolympatiques, manifestations veineuses inflammatoires superficielles (Vidal, 2013)

❖ Le mécanisme d'action d'héparine :

Par voie injectable, la fixation de l'héparine sur l'antithrombine (anciennement antithrombine III) augmente considérablement (x 1000) l'activation naturelle de l'inhibiteur vis-à-vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. Il en résulte une activité anticoagulante puissante qui dépend de la concentration d'héparine,

de la concentration de l'antithrombine et de celles des facteurs de la coagulation. Le terme d'héparinémie est utilisé pour la mesure de l'activité de l'héparine qui résulte de ces interactions complexes (**Vidal, 2013**).

Selon une nouvelle étude américaine, l'héparine (un médicament anticoagulant) améliorerait les chances de survie des patients hospitalisés à cause du Covid-19 (**HENRY, 2021**)

Nouvel argument en faveur d'un traitement médicamenteux à base d'héparine pour les patients atteints de Covid-19 : selon une récente étude menée par le UT Southwestern Medical Center (aux États-Unis), ce médicament anticoagulant permettrait d'augmenter les chances de survie des malades hospitalisés (**HENRY, 2021**).

En 1865, Trousseau établissait un lien entre cancer, hypercoagulabilité et risque de thrombose. Plus d'un siècle plus tard, il est maintenant admis que l'activation de l'hémostase est un facteur clé dans la progression des pathologies malignes. En effet, les cellules tumorales exposant le facteur tissulaire induisent la génération de thrombine, principal activateur des plaquettes qui sécrètent des facteurs de croissance favorisant l'angiogénèse ou la croissance tumorale (**Smadja et al., 2010**).

Ainsi, les traitements anticoagulants pourraient représenter une thérapeutique additive du traitement du cancer. Plus qu'un effet anticoagulant, les héparines et plus particulièrement les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) possèdent un effet antitumoral *in vitro* et dans des modèles expérimentaux de cancer. Les HBPM ont des propriétés antiangiogènes et empêchent l'adhésion des glycosaminoglycannes de surface des cellules cancéreuses avec les plaquettes et les sélectines endothéliales (**Smadja et al., 2010**).



Figure 15 : héparine

2- Dexaméthasone

La dexaméthasone est un stéroïde anti-inflammatoire peu coûteux qui existe depuis près de 60 ans. Il est largement utilisé pour traiter l'arthrite, l'asthme et de nombreuses infections cutanées (Nurton, 2020). Il peut également être administré aux patients atteints de formes sévères de Covid-19. L'Agence européenne des médicaments a approuvé le 18 septembre 2020 son utilisation chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) atteints de Covid-19 nécessitant une oxygénothérapie supplémentaire (Thiébaux, 2021). Récemment, la dexaméthasone est de plus en plus utilisée dans la thérapie anticancéreuse (Wang et al., 2015).

Également utilisé pour prévenir les effets secondaires de la chimiothérapie tels que les nausées, les vomissements et la douleur, ainsi que pour augmenter l'activité anti-tumorale des agents chimiothérapeutiques anticancéreux en tant que chimiosensibilisateur et pour inhiber la croissance tumorale en tant qu'agent anticancéreux dans certains cas cancers (Wang et al., 2015).

La dexaméthasone (Figure 15) produit des effets anti-inflammatoires, anti-angiogénèse, contrôle de l'activité des œstrogènes, etc., en se liant au récepteur des glucocorticoïdes pour réguler l'expression génique de certaines molécules importantes de biosignal. Ces voies de signal pourraient interférer avec la transcription de divers facteurs qui peuvent réguler la prolifération, l'invasion et la métastase des tumeurs (Wang et al., 2015).

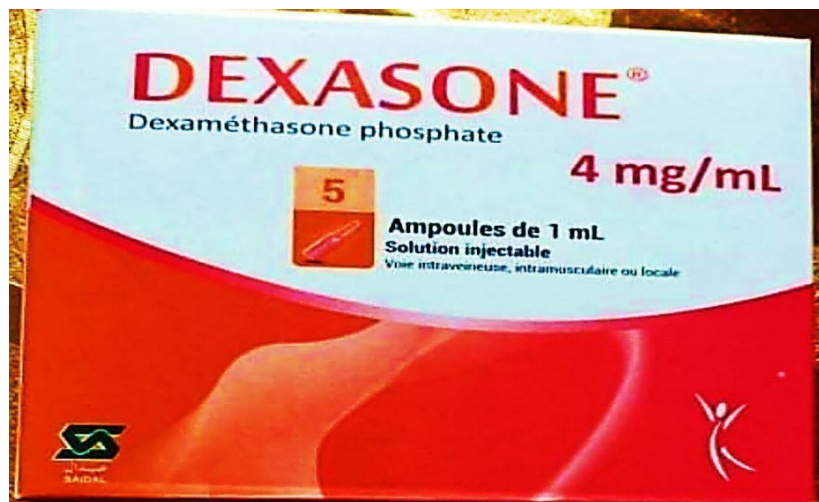


Figure 16: Dexasone

III-2-2- Cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins qui comprennent :

Les maladies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau) les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes) les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons) (OMS, 2017).

la recherche avance sur tous les fronts pour les vaincre : mise au point de marqueurs pour un dépistage précoce, découverte de traitements innovants à l'instar des nouveaux anticoagulants qui empêchent la formation de caillots (Figure 16) dans les artères, développement d'un cœur artificiel capable de mimer un organe fonctionnel... Autant de premières réussites dans le domaine (fondation pour la recherche médical, 2017).

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus au blocage d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots (OMS, 2017).



Figure 17: Les caillots sanguins (Bayard, 2020).

❖ Exemple de médicament réutilisé

1- L'aspirine

L'aspirine est l'un des médicaments les plus anciens et les plus utilisés au monde (Blondet et Sartori, 2014). L'aspirine (Figure 17) possède de nombreuses propriétés : antalgique (contre la douleur), antipyrétique (contre la fièvre), anti-inflammatoire à forte dose et antiagrégant plaquettaire (fluidifiant du sang). Il est largement utilisé comme antiagrégant plaquettaire pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires (Rodondi et Cornuz, 2006). Malgré le risque d'hémorragie gastro-intestinale et, plus rarement, intracrânienne, non négligeable associé à son administration en continu. Cette fine balance entre effets positifs et possibles complications de l'aspirine est encore plus

évidente lorsque le patient présente une indication à l'utilisation concomitante d'une anticoagulation (**Blondet et Sartori, 2014**).



Figure 18: Aspirine 500mg

2-Thrombex

Thrombex est une crème utilisée dans le traitement de la coagulation du sang. La moxibustion se produit automatiquement à l'intérieur du corps lorsqu'un vaisseau sanguin est exposé à une blessure et qu'un saignement se produit, et donc le corps a recours à la résistance à ce saignement par la coagulation du sang. La crème Thrombex contient de l'hydroène recombinaé, qui agit pour activer le muscle cardiaque et les vaisseaux sanguins, car il aide à dissoudre le sang coagulé dans le corps, puis stimule le flux sanguin (**Aadl, 2020**)

La thrombex (Figure 18) est utilisé dans le traitement des caillots affectant le muscle cardiaque et l'angine de poitrine. Il est utilisé dans le traitement des caillots cérébraux, des lésions des vaisseaux sanguins avec thrombose, thrombose et hématome. Il traite les ecchymoses, les déformations musculaires et les varices. Il est utilisé dans le traitement des parois des vaisseaux sanguins et de la paroi de l'anus contre les infections (**Aadl, 2020**)



Figure 19 : Thrombex (cream).

III-2-3- Cancer et vaisseaux sanguins

Le réseau vasculaire joue un rôle essentiel dans le développement des cancers. Au cours de la dernière décennie, la découverte de cellules tumorales à caractère souche logées à proximité des vaisseaux sanguins a permis de mettre en lumière l'existence d'interactions fonctionnelles entre l'endothélium et les cellules tumorales (**Azzi et Gavard, 2014**).

❖ Exemple de médicament réutilisé

1- Femara

Létrozole: ce médicament appartient à la famille des inhibiteurs de l'aromatase: il bloque une enzyme, appelée aromatase, nécessaire à la synthèse des estrogènes par la glande surrénale et les tissus gras de l'organisme après la ménopause (**Vidal, 2022**).

Femara agit pour stimuler l'ovulation et traiter les ovaires polykystiques afin qu'il augmente le nombre d'ovules en même temps afin d'augmenter les chances de procréation, en particulier pour les femmes qui ont une ovulation faible, car il augmente les chances de procréation (**Mahmoud, 2018**).

Un nouveau traitement adjuvant vient s'ajouter à la liste des ressources dans la lutte contre le cancer du sein, femara (Figure 19) (létrozole) est le premier et le seul médicament, approuvé par santé canada, qui permet de prolonger au-delà de cinq ans la protection contre le cancer du sein, après la prise de tamoxifène, cette médication vient combler un vide puisqu'aucune thérapie n'existait jusqu'à présent. Maintenant, nous pouvons offrir une protection de dix ans après le diagnostic d'un cancer du sein. Il y a une étude en cours qui analyse la possibilité de donner le femara sur une période de dix ans (**Labbé, 2005**).

FEMARA est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les femmes ménopausées, c'est-à-dire qui n'ont plus de règles. (**ANSM, 2020**).

FEMARA est utilisé pour prévenir les récives de cancer du sein. (**ANSM, 2020**).

Il peut être utilisé en traitement de première intention lorsqu'une chirurgie immédiate n'est pas adéquate ou il peut être utilisé en traitement de première intention après une chirurgie mammaire (**ANSM, 2020**).

FEMARA est également utilisé pour empêcher la tumeur de s'étendre à d'autres parties du corps chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. (**ANSM, 2020**).



Figure 20 : Femara 2,5mg.

III-3- Reprofilage des médicaments ciblés pour l'angiogénèse

Parmi les réussites représentatives du repositionnement, mentionnons : la Duloxétine, qui a été initialement développée pour traiter la dépression, la Dapoxétine, passée en relais de la fluoxétine et en cours d'essais cliniques comme traitement de première intention de l'éjaculation précoce et la thalidomide, qui a connu un début tragique en tant qu'analgésique en vente libre pour les nausées matinales en Allemagne et en Angleterre et qui est maintenant utilisée pour traiter la lèpre et le myélome multiple (Tableau 05) (Ashburn et al., 2004).

Tableau 05: Exemples de repositionnement de médicaments basé sur l'activité pour des applications anticancéreuses.

médicaments	La classe	Type d cancer	mécanisme d'action anticancéreux	référence
thalidomide	agent immuno-modulateur immunomodulatrices, anti-inflammatoires,	prostate, le cancer du sein, Sarcome de Kaposi, cancer des cellules rénales, mélanome, neuro-tumeurs endocrines, carcinome hépatocellulaire, poumon cancer, cancer du pancréas et gliomes	thalidomide a un effet inhibiteur de l'angiogénèse	D'Amato et al., 1994
Itraconazol	Est un antifongique, de la famille des azoles	cancer du poumon et le cancer de la prostate	L'activité anti-angiogénique	Chong et al., 2007

<p>La doxycycline</p>	<p>Antibiotique de la famille tétracyclines</p>	<p>Leucémie, cancer du côlon, cancer du poumon, carcinome hépatocellulaire et cancer du rectum</p>	<p>La doxycycline efficace dans l'inhibition de l'angiogénèse</p>	<p>Su et al., 2013</p>
<p>la chlorpromazine</p>	<p>la famille des neuroleptiques</p>	<p>carcinome hépatocellulaire, le gliome, la leucémie et le mélanome</p>	<p>Il exerce des effets anti-prolifératifs et pro-apoptotique.</p>	<p>-(Vidal, 2018) -(Chen et al., 2011) -(Shin et al., 2010) -(Shin et al., 2013) -(Zhelev et al., 2004) -(Gil-Ad et al., 2006) - (Lee et al., 2015) (Eisenberg et al., 2008)</p>
<p>Leflunomide</p>	<p>ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS</p>	<p>mélanome</p>	<p>inhibe la croissance, perturbe la régulation du cycle cellulaire et induit l'apoptose, diminue la phosphorylation de STAT3/6 et induit l'apoptose par inhibition du NF-B et des protéines anti-apoptotique . inhiber l'angiogénèse, médiée par une diminution de l'expression du VEGF ainsi qu'une diminution de la densité des microvaisseaux .</p>	<p>- (Vidal,2013) -(Alhefdhi et al., 2013) -(Zhu et al., 2013) -(Ringshausen et al., 2008) -(Dietrich et al., 2012) -(Nasr et al.,2014)</p>

<p>Albendazole (ABZ)</p>	<p>Antihelminthique</p>	<p>Cancer du poumon - Cancer gastro-intestinal -Cancer des ovaires</p>	<p>antiangiogénique, Induit l'apoptose en régulant à la hausse les niveaux de protéines stimulant l'apoptose caspase-3 et Bax, tout en régulant à la baisse l'expression des protéines anti-apoptotique Bcl-2 et Bcl-xL .</p>	<p>- (Vidal, 2022) -(Zhou et al., 2017) -(Zhang et al., 2019) -(Zahag et al., 2017) -(Pourgholmi et al., 2010) -(Noorani et al., 2015)</p>
---------------------------------	-------------------------	--	---	---

Conclusion

Conclusion

Malgré les avancées incontestables des stratégies de traitement anticancéreux, la bataille contre la pathologie cancéreuse reste loin d'être gagnée.

Il est établi que la progression tumorale repose sur une panoplie de phénomènes : instabilité génétique, échappement immunitaire ..., et l'angiogenèse.

L'angiogenèse est un processus survenant aussi bien au cours de situations physiologiques qu'au cours de situations pathologiques telles que les maladies ischémiques, les maladies inflammatoires chroniques ainsi que la croissance tumorale. L'hypothèse stipulant que la croissance tumorale est dépendante de l'angiogenèse a entraîné le développement de nouvelles stratégies pour le traitement indirectement au niveau de la vascularisation tumorale.

Ainsi, une série d'anticorps monoclonaux (Bevacizumab,...) et d'inhibiteurs des tyrosines kinase (sunitinb,...) ont vu le jour et ont rapidement intégré l'arsenal thérapeutique. Cependant, d'une part, leur efficacité reste contesté et modeste et d'autre part une résistance tumorale vis-à-vis ces traitements et leur coût de développement nous conduit à modérer l'espérance attendu de la thérapie antiangiogénique.

Dans ce climat de doute voire d'espoir, la stratégie de reprofilage des médicaments vient renouveler les ambitions en alimentant la clinique par des médicaments déjà connus et utilisés dans le traitement d'autres pathologies. Plusieurs cas de réussite, tel le Thalidomide, démontrent l'efficacité de cette approche que ce soit sur le plan thérapeutique, toxicologique ou économique.

Références bibliographiques

Références

1. **Adams RH., Alitalo K.** (2007). Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*;8:464-478.
2. **Achen, MG., Jeltsch, M., Kukk, E., Mäkinen, T., Vitali, A., Wilks, AF., et al.,** (1998). Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk-1) and VEGF receptor 3 (Flt-4) *Proc. Natl Acad. Sci. USA*; 95:548–553.
3. **Aadl, I.** (2020). thrombex, indications for use, price, side effects, harms, dosage. <https://www.fekera.com/39042/thrombex>. Consulté le 14 juin 2022.
4. **Akslen, LA., Naumov, GN.** (2008). Tumor dormancy: from basic mechanisms to clinical practice. *Apmis* ; 116 : 545–547.
5. **Alhefdhi, A, J.F., Burke J.F., Redlich.A., Kunnimalaiyaan, M., Chen,H.** (2013). Leflunomide suppresses growth in human medullary thyroid cancer cells, *J. Surg. Res.*185 (1), 212–216.
6. **Antoni, D., Bockel, S., Deutsch, E., Mornex, F.** (2016). Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 20(6):434-41.
7. **ANSM,** (2020). LETROZOLE SANDOZ 2,5 mg, comprimé pelliculé. <https://www.ansm.sante.fr/actualites/decision-dautorisation-dimportation-parallele-accordee-le-19-10-2020> consulté le 12/06/2022.
8. **Ashburn, T T., Thor, K B.** (2004). Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 3(8), 673-683
9. **Armstrong, B. K.** (2004). How sun exposure causes skin cancer: an epidemiological perspective. In *Prevention of skin cancer*. 89-116. Springer, Dordrecht
10. **Ariey-Bonnet, J.** (2020). Repositionnement de médicaments en oncologie: état des lieux, exemples du propranolol et du mebendazole, et perspectives. Université de Marseille. Thèse de doctorat en Biologie santé. Oncologie.
11. **Audigier, Y.** (2011). Apelin Signalling: Lineage Marker and Functional Actor of Blood Vessel Formation. In Simionescu, D T., Simionescu A. (Eds.), *Vasculogenesis and Angiogenesis – from Embryonic Development to Regenerative Medicine*
12. **Augustin, H.G., Koh, G.Y., Thurston, G., Alitalo, K..** (2009). Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin–Tie system. *Nat. Rev. Mol. CellBiol.* 10:165-177
13. **Azzi, S., Gavard, J.** (2014). Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l’art du dialogue. *médecine/sciences*, 30(4), 408-414.

14. **Bach, P.B.** (2018). National coverage analysis of CAR-T therapies - Policy, evidence, and payment. *N Engl J Med*; 379: 1396–1398.
15. **Baeriswyl, V., Christofori, G.** (2009). The angiogenics witch in carcinogenesis. In *Seminars in cancer biology*, Vol. 19, No. 5, pp. 329-337. Academic Press.
16. **Bayard, J G.** (2020). Une nouvelle technique pour repérer les caillots sanguins.
17. **Blondet, F., Sartori, C.** (2014). Savons-nous utiliser correctement l'aspirine faiblement dosée?. *Rev Med Suisse*, 10, 2034-8.
18. **Bassil, K.L., Vakil, C., Sanborn, M., Cole, D.C., Kaur, J.S., Kerr K.J.** (2007). Cancer health effects of pesticides, *Canadian Family Physician*, 53 (10) 1704-1711.
19. **Beenken A., Mohammadi M.** (2009). The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat. Rev. Drug Discov* 8:235-253.
20. **Bergers, G., Benjamin, L. E.** (2003). Tumorigenesis and the angiogenicswitch. *Nature reviews cancer*, 3(6), 401-410.
21. **Bergers, G., Hanahan, D.** (2008). Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*; 8:592-603
22. **Bensaada, F., Belarbi-Amar, N.** (2019-2020), TD 5 : Génétique Moléculaire cancérogène et thérapie ciblée. Service d'Histologie-Embryologie. Université Oran1 Ahmed Benbella. 6 p.
23. **Béliveau, R., Gingras, D.** (2009). Les aliments contre le cancer: la prévention du cancer par l'alimentation. Ed. illustrée. Librairie générale française. 319 p.
24. **Bigé, N., Boffa, J J., Lepeyre, F., Shweke, N.** (2013). Rôle de la thrombospondine-1 dans le développement des maladies rénales. *médecine/sciences*, 29(12), 1131-1137.
25. **Blanco, R., Gerhardt, H.** (2013). VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(1), a006569.
26. **Boutry, J., Sophie, T., Beata, U., Jean-Pascal C., Mathieu G., Aurora M.N., Frédéric T.** (2022). The evolution and ecology of benign tumors, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. <https://www.hal.inrae.fr/hal-03512252>. consulté 10/03/2022.
27. **Brasil, V. L. M., Ramos Pinto, M. B., Bonan, R. F., Kowalski, L. P., da Cruz Perez, D. E.** (2018). Pesticides as risk factors for head and neck cancer: A review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(7), 641-651.
28. **Bruyère, F., Noël, A.** (2009). Lymphangiogenesis: in vitro and in vivo models. *The FASEB Journal*, 24(1), 8-21.
29. **Campus d'Anatomie Pathologique, Collège Français des Pathologistes (CoPath).** (2011-2012), Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.

<https://www.campus.cerimes.fr/anatomie-pathologie/enseignement/anapath>.

Consulté le 9/03/2022.

30. **Carella, F., Feist, S., Bignell, J., De Vico, G.** (2015). Comparative pathology in bivalves: Etiological agents and disease processes. *Journal of invertebrate pathology*. 131 p.
31. **Carmeliet P** (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6:389–395.
32. **Carmeliet, P., Jain, R. K.** (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*;473:298-307
33. **Carmeliet, P., Jain, R. K.** (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *nature*, 407(6801), 249-257
34. **Chang, Y. S., Adnane, J., Trail, P. A., Levy, J., Henderson, A., Xue, D, Wilhelm, S.** (2007). Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 59(5), 561-574.
35. **Chantrain, C.F., Henriot, P., Jodele, S., Emonard, H., Feron, O., Courtoy P.J., DeClerck, Y. A.** (2006). Marbaix E.Mechanisms of pericyte recruitment in tumour angiogenesis: A new role for metalloproteinases. *Eur. J. Cancer* 42:310-318.
36. **Chantrain, C., DeClerck, YA.** (2002). Les métalloprotéases matricielles et les inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. *M/S*, 18: 565-75.
37. **Cheeseman, K., Certad, G., Weitzman, J. B.** (2016). Parasites et cancer: existe-t-il un lien. *médecine/sciences*, 32(10), 867-.873
38. **Chen, M.H., Yang, W.L., Lin, K.T., Liu, C.H., Liu, Y.W., Huang, K.W., et al.** (2011). Gene expression-based chemical genomics identifies potential therapeutic drug sin hepato cellular carcinoma, *PLoS One* 6 (11) e27186.
39. **Chong, CR., Xu J, Lu J, Bhat S, Sullivan DJ, Jr., Liu JO.** (2007). Inhibition of angiogenesis by the anti fungal drug itraconazole. *ACS Chem Biol.*; 2: 263-70.
40. **Christiansen, A., Detmar, M,** 2011. Lymphangiogenesis and cancer *Genes & cancer*, 2(12), 1146-1158.
41. **Clere, N, Faure, S** (2018). L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques* 57 (578). Faculté de santé, Département pharmacie, université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Qngers, France.
42. **Cossutta, d M,** (2017). Etude et inhibition de l'activation endothéliale au cours de l'angiogènèse. *Médecine humaine et pathologie*. Université Paris-Est, 2017. Français.

43. **Couffinhal, T., Dufourcq, P., Daret, D., Duplaà, C.** (2001). Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques. *Rev .Méd Interne.*, 22:1064-82.
44. **Corvol, P.** (2010). Médecine expérimentale. L'annuaire du Collège de France. Cours et travaux, (109), 405-426.
45. **Curry, S.J., Ludman, E.J., Graham, E., Stout, J., Grothaus, L., Lozano, P.** (2003). Pediatric-Based Smoking Cessation Intervention for Low- Income Women: A Randomized Trial. *Arch Pediatr AdolescMed.*;157(3):295–302.
46. **Daly, C., Eichten, A., Castanaro, C., Pasnikowski, E., Adler, A., Lalani, A.S., Papadopoulos, N., Kyle, A.H., Minchinton, A.I., Yancopoulos, G.D., Thurston, G.** (2013). Angiopoietin-2 functions as a Tie2 agonist in tumor models, where it limits the effects of VEGF inhibition. *Cancer Res.*
47. **D'Amato, R J., Loughnan, M S., Flynn, E., Folkman, J.** (1994). Proceedings of the National Academy of Sciences 91 (9), 4082-4085,
48. **Deffar, K.** (2016). Mécanismes de l'oncogénèse. Polycopié de cours.
49. **Desroches-Castan, A.** (2014). Inhibition de l'angiogenèse tumorale: criblage d'une chimiothèque et caractérisation d'un nouveau composé agissant sur la voie de signalisation Ras-ERK. Biologie cellulaire. Université Joseph Fourier. Français. fftel-011116053
50. **Devita Williams., Wilkins Publishers,** (2001). *Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition., V T (Editor), Hellman, S., Rosenberg, S A (Editor), Lippincott*
51. **Dharmendra, K., Malviya, R., Sharma, P K.** (2020). Corona virus: a review of COVID-19. *EJMO* 4.1
52. **Dietrich, S., Kramer, O.H., Hahn, E., Schafer C., Giese T., Hess M., et al.** (2012). Leflunomide induces apoptosis in fludarabine-resistant and clinically refractory CLL cells, *Clin. Cancer Res.* 18 (2) 417–431.
53. **Duée, P H., Gerber, M., Latino-Martel, P., Latruffe, N., Pecollo, N.** (2011). Nutrition et cancer. Rapport d'expertise collective, ANSES, mai
54. **Eisen, T., Oudard, S., Szczylik, C., Gravis, G., Heinzer, H., Middleton, R., ... TARGET Study Group.** (2008). Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(20), 1454-1463.

55. **Eisenberg, S., Giehl, S. K., Henis, Y.I., Ehrlich, M.** (2008). Differential interference of chlorpromazine with the membrane interactions of oncogenic K-Ras and its effects on cell growth, *J. Biol. Chem.* 283 (40) 27279–27288.
56. **Ergün, S., Kilic, N., Wurmbach, J. H., Ebrahimnejad, A., Fernando, M., Sevinc, S., ... Folkman, J.** (2001). Endostatin inhibits angiogenesis by stabilization of newly formed endothelial tubes. *Angiogenesis*, 4(3), 193-206.
57. **Escudier, B., Pluzanska, A., Koralewski, P., Ravaud, A., Bracarda, S., Szczylik, C., ... AVOREN Trial Investigators.** (2007). Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet*, 370(9605), 2103-2111.
58. **Estève M-A., Braguer D.** (2016). Chapitre 5 - Thérapeutiques du cancer. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. *Pharmacie Clinique Pratique en oncologie*.
59. **European Medicines Agency (EMA)**, (2014). Sutent; INN-sunitinib.
60. **European Medicines Agency (EMA)**, (2021). Sunitinib Accord (sunitinib) Aperçu de Sunitinib Accord et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE).
61. **Faivre, B.** (2008). L'angiogenèse tumorale: thérapie antiangiogénique et risque thrombotique, problème d'actualité.
62. **Fagan, S. C.** (2010) Drug repurposing for drug development in stroke. *Pharmacotherapy* 30, 51S–54S.
63. **Fagiani E., Christofori G.** (2013). Angiopoietins in angiogenesis *Cancer Lett.* 328:18-26.
64. **Faye, C., Chautard, E., Olsen, B. R., Ricard-Blum, S.** (2009). The first draft of the endostatin interaction network. *Journal of Biological Chemistry*, 284(33), 22041-22047.
65. **Ferrara, N., Gerber, H. P., LeCouter, J.** (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*, 9(6), 669-676.
66. **Ferrara, N., Hillan, K. J., Novotny, W.** (2005). Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 333(2), 328-335.
67. **Ferrara, N., Kerbel, R. S.** (2005). Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 438(7070), 967-974.

68. **Flamme I., Risau, W.,** (1995). Vasculogenesis. Annual review of cell and developmental biology, 11(1), 73-91.
69. **Folkman, J.** (2007). Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery? Nature reviews Drug discovery;6:273-286.
70. **Folkman, J., Kalluri, R.** (2004). Cancer without disease. Nature, 427(6977), 787-787.
71. **Folkman, J., Merler, E., Abernathy, C., Williams, G.** (1971): Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med;133:275-288.
72. **Folkman, J., Shing, Y.** (1992). Control of angiogenesis by heparin and other sulfated polysaccharides. Heparin and related polysaccharides, 355-364.
73. **Folkman, J.** (1971). Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. The New England journal of medicine;285:1182-1186.
74. **Folkman, J, Watson K, Ingber D, Hanahan D.** (1989). Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature; 339 : 58–61.
75. **Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.** (2021), Brochure: le cancer, Collection comprendre et agir, en collaboration avec le Professeur Nicolas Penel, oncologue médical et chef du département de cancérologie générale du Centre Oscar Lambret(CLCC).
76. **Fondation pour la recherche medical.** (2017), les maladies cardiovasculaires,
77. **Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L. E., ... Cloughesy, T.** (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. Journal of clinical oncology, 27(28), 4733-4740.
78. **Gerwins, P., Skoldenberg, E., Claesson-Welsh, L,** (2000). Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 34(3):185.
79. **Gerhardt, H., Golding, M., Fruttiger, M., Ruhrberg, C., Lundkvist, A., Abramsson, A., Jeltsch, M., Mitchell, C., Alitalo, K., Shima, D., Betsholtz, C.** (2003). Vegf guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. The Journal of cell biology;161:1163-1177.
80. **Gerli, R, Solito, R, Weber, E, Aglianò, M,** (2000). Specific adhesion molecules bind anchoring filaments and endothelial cells in human skin initial lymphatics. Lymphology.

81. **Gero, D., et al.** (2013) Cell-based screening identifies paroxetine as an inhibitor of diabetic endothelial dysfunction. *Diabetes* 62, 953–964.
82. **Gil-I-Shtauf .Ad.B., Levkovitz.Y., Nordenberg .J., Taler.M., Korov. I., et al.** (2006). Phenothiazines induce apoptosis in a B16 mouse melanoma cell line and attenuate in vivo melanoma tumor growth, *Oncol. Rep.* 15 (1) 107–112.
83. **Girard, A., Rochereau, N., Roblin, X., Genin, C., Paul, S.** (2015). Rôle et ciblage de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la physiopathologie des MICI et de l'infection par le VIH. *médecine/sciences*, 31(10), 895-903.
84. **Good, D. J., Polverini, P. J., Rastinejad, F., Le Beau, M. M., Lemons, R. S., Frazier, W. A., Bouck, N. P.** (1990). A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(17), 6624-6628.
85. **Gressett, S. M., Shah, S. R.** (2009). Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(3), 490-501.
86. **Groupen sidal**, 2021
87. **Guillamo, J. S.** (2011). Stratégies anti-angiogéniques dans le glioblastome. *Revue Neurologique*, 167(10), 662-667
88. **Haguener, O C.** (2019). Prédisposition héréditaire au cancer du sein (1) - *Génétique Med Sci (Paris)*, 35 2 138-151
89. **Hallouët, P., Eggers, J., Malaquin-pavan, E.** (2015). *Chimiothérapie. Fiches desoins infirmiers (5ème édition)*.
90. **Hanahan, D., Weinberg, R. A.** (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646 674.
91. **Hanahan, D., Weinberg, R. A.** (2000). The hallmarks of Cancer. *cell*, 100(1), 57-70.
92. **Hao, Z., Sadek, I.** (2016). Sunitinib: the antiangiogenic effects and beyond. *OncoTargets and therapy*, 9, 5495.
93. **Hellstrom, M., Phng, LK., Hofmann, JJ., Wallgard, E., Coultas, L., Lindblom, P., Alva, J., Nilsson, AK., Karlsson, L., Gaiano, N., Yoon, K., Rossant, J., Iruela-Arispe, ML3., Kalen, M., Gerhardt, H., Betsholtz, C.** (2007). Dll4 signalling through notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. *Nature*; 445:776-780.

94. **HENRY, A.** (2021) Covid-19 : l'héparine, un anticoagulant, semble efficace pour les patients hospitalisés
95. **Hoppenot, I.** (2020). Coagulopathie associée à la COVID-19 : les données et les hypothèses s'accumulent
96. **Hoff, P. M., Machado, K. K.** (2012). Role of angiogenesis in the pathogenesis of cancer. *Cancer treatment reviews*, 38(7), 825-833.
97. **Hinsbergh, V. W., Koolwijk, P.** (2008). Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovascular research*, 78(2), 203-212
98. **Iivanainen, E., Nelimarkka, L., Elenius, V., et al.** (2003). Angiopoietin-regulated recruitment of vascular smooth muscle cells by endothelial-derived heparin binding EGF-like growth factor. *FASEB J.* 17:1609-1621.
99. **Jacques, R.** (2011). Les intégrines. e-VEGF-IMMUNO-actu, vol. 6, no 1, p.15.
100. **Jain, R K.** (2003). Molecular regulation of vessel maturation. *Nature Med.* 9:685- 693.
101. **Joukov V., Pajusola K., Kaipainen A., Chilov D., Lahtinen I., Kukk E., Saksela O., Kalkkinen, N. K.** (1996) Alitalo A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases *EMBO J.*, 15
102. **Keith, B., Johnson, R S., Simon, M C.** (2011). HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression.
103. **Karamysheva, A. F.** (2008). Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Moscow)*, 73(7), 751-762.
104. **Kerbel, RS.** (2008). Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 358 (19): 2039-49.
105. **Khan, S.A., Al-Balushi, K.** (2021). Combating COVID-19: The role of drug repurposing and medicinal plants. *J. Infect. Public Health*, 14, 495–503
106. **Korsia-Meffre, S.** (2020). COVID-19: le rôle du choc cytokinique et les premières pistes thérapeutiques.
107. **Labbé, R.** (2005). Une nouvelle lueur d'espoir. *Infirmière Canadienne*, 6(4), 2.
108. **Langedijk, J. et al.** (2015) Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discov. Today* 20, 1027–1034.
109. **Laurenzana, A., Fibbi, G., Margheri, F., Biagioni, A., Luciani, C., Del Rosso, M., Chillà, A.** (2015). Endothelial progenitor cells in sprouting angiogenesis: proteases pave the way. *Current Molecular Medicine*, 15(7), 606-620
110. **Le Parisien,** (2018). L'aspirine Le paracétamol bien plus efficace que l'aspirine.
111. **Leduc, S., Coulombe, M.** (2005). Obésité, sédentarité et cancer, *Le Médecin du Québec*, volume 40, numéro 10, octobre 2005.

112. **Lee. W.Y, W.T. Lee, Cheng.C.H, Chen.K.C, C.M. Chou, Chung.C.M, et al.** (2015). Repositioning antipsychotic chlorpromazine for treating colorectal cancer by inhibiting sirtuin 1, *Oncotarget* 6 (29) 27580–27595.
113. **Lévy, V., Lévy, S M.** (1996). *canceologie..* (MEDLINE)
114. **Liao, D., Johnson, R. S.** (2007). Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(2), 281-290.
115. **Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG.** (2013). Antiangiogenesis beyond vegf inhibition: A journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. *Cancer treatment reviews*.
116. **Limbourg, A., Ploom, M., Elligsen, D., Sorensen, I., Ziegelhoeffer, T., Gossler, A., Drexler, H., Limbourg, FP.,** (2007). Notch ligand delta-like 1 is essential for postnatal arteriogenesis. *Circulation research* 2007;100:363-371.
117. **Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. F., ... Bruix, J.** (2008). Sorafenib in advanced hepato cellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 359(4), 378-390.
118. **Loucera, C., Esteban-Medina, M., Rian, K., Falco, M.M., Dopazo, J., Pena-Chilet, M.** (2020). Drug repurposing for COVID-19 using machine learning and mechanistic models of signal transduction circuits related to SARS-CoV-2 infection. *Signal Transduct. Target. Ther*, 5, 290.
119. **Mahmoud A Y,** 2018. Femara. <http://www.vidal.fr/medicaments/gammes/femara-3650.html>
120. **Maisonpierre, P.C., Suri C., Jones, P.F., Bartunkova, S., Wiegand, S.J., Radziejewski, C., Compton, D., McClain, J., Aldrich, T.H., Papadopoulos, N., Daly T.J., Davis, S., Sato, T.N., Yancopoulos, G.D.** (1997). Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis.
121. **Mandal, A.** (2019). *Cancer History*. News-Medical.
122. **Mandal A, MD., Reviewed by April Cashin-Garbutt, MA (Editor).** (2019). *Cancer Classification*.
123. **Matraji, S f,** (2021). Femara pour stimuler les ovaires.
124. **Meurs, E. F.** (1997). Mécanismes d'action antivirale de l'interféron. *Virologie*, 1(6), 481-97.
125. **Morange M,** (2012), *Expliquer le cancer, au-delà des oncogènes dans les secrets du vivant*.

126. **Monier, B., Gettings, M., Gay, G., Mangeat, T., Schott, S., Guarner, A., Suzanne M.** (2015). Le dernier sursaut des cellules mourantes. *Médecine/sciences*, 31(5), 475–477
127. **Montesano, R., Hall, J.** (2001). Environmental causes of human cancers. *European Journal of Cancer*, 37, 67-87
128. **Moreau D.** (2006). Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer. Thèse de doctorat. Université de Nantes. France. 321 p.
129. **Morère, J F., Bouillet, T., Zelek, L.** (2011). *Le cancer pour les nuls*, Éditions Grund. Source : *Le cancer pour les nuls*.
130. **Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., Rixe, O., ... Figlin, R. A.** (2007). Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(2), 115
131. **Nasr, M., Selima, E., Hamed, O., Kazem, A.** (2014). Targeting different angiogenic pathways with combination of curcumin, leflunomide and perindopril inhibits diethylnitrosamine-induced hepato cellular carcinoma in mice, *Eur.J. Pharmacol.* 723 267–275.
132. **NalânUtku.** (2011). The End of Cytotoxics. *Medical Immunology*, Charité University Hospital Berlin. DOI:10.17925/EOH.2011.07.04.228.
133. **Noorani, L., Stenzel, M., Liang, R., Pourgholami, M.H., Morris, D.L.,** (2015). Albumin nanoparticles increase the anticancer efficacy of albendazole in ovarian cancer xenograft model, *J. Nanobiotechnol.* 13 25.
134. **Nurton, J.** (2020). Le repositionnement des médicaments à l'heure de la COVID-19 Juin. *OMP magazine*.
135. **Organisation mondiale de la santé.** (2017). Maladies cardiovasculaires. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-she>. Consulté le 15 juin 2022.
136. **Pasquet, F., Pavic, M., Ninet, J. Hot, A.** (2014). Maladies auto-immunes et cancers. Première partie: cancers au cours des maladies auto-immunes et de leur traitement, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 35, Issue 5.
137. **Panagides, V., Tang N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., Sun, Z.** (2020), Traitement anticoagulant face à une coagulopathie induite par le sepsis chez les COVID sévères.
138. **Potente, M., Gerhardt, H., Carmeliet, P.** (2011). Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. 146:873-887.
139. **Prendergast, G. C., Jaffee, E. M.** (Eds). (2013). *Cancer immunotherapy: immune suppression and tumor growth*. Academic press

140. **Presta, M., Dell'Era, P., Mitola, S., Moroni, E., Ronca, R., Rusnati, M.,** (2005): Fibroblast growth factor/ fibroblastgrowth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine & growth factor reviews*;16:159-178.
141. **Ravaud, A.** (2007). Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale. *Progres en Urologie*, 17(1), 144-147.
142. **Raica, M., Cimpean, A.M.** (2010) Platelet-derived growth factor (PDGF)/PDGF receptors (PDGFR) axis as target for antitumor and antiangiogenic therapy. *Pharmaceuticals*3:572-599.
143. **Ringshausen I., M. Oelsner, C. Bogner, C. Peschel, T. Decker.** (2008). The immune modulatory drug Leflunomide inhibits cell cycle progression of B-CLL cells, *Leukemia* 22 (3) 635–638.
144. **RICHARD, A C.** (2011). Etude de la toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux. Thèse de Doctorat. Université de bourgogne, France. 161 p.
145. **Robinson, C J., Stringer, S E.** (2001). The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J. Cell Sci.* 114:853-865.
146. **Rodondi, N., Cornuz, J.** (2006). *Revue médicale suisse* 56, 646
147. **Rosheta.** (2022). Thrombexx 15 mg Ampoules.
148. **Saillard, M.** (2014). Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein: place de l'Avastin. *Sciences pharmaceutiques.*
149. **Saman, H., Raza, S. S., Uddin, S., Rasul, K.** (2020). Inducing angiogenesis a key step in cancer vascularization, and treatment approaches. *Cancers*, 12(5), 1172.
150. **Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., ... Johnson, D. H.** (2006). Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2542-2550.
151. **Schmitt, FCF., Manolov, V., Morgenstern, J., Fleming, T., Heitmeier, S., Uhle, F, et al.** (2019). Acute fibrinolysis shut down occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 9(1):19.
152. **Scoazec, J. Y.** (2000). Tumor angiogenesis: histologic features. *Bulletin de L'academie Nationale de Medecine*, 184(3), 547-54.
153. **Shin, S.Y., Kim C.G., Kim S.H., Kim Y.S., Lim Y., Lee Y.H.,** (2010). Chlorpromazine activates p21Waf1/Cip1 gene transcription via early growth response-1(Egr-1) in C6 glioma cells, *Exp. Mol. Med.* 42 (5) 395–405.

154. **Shin, S.Y., Lee, K.S., Choi, Y.K., Lim, H.J., Lee, H.G., Lim, Y., et al.** (2013). The antipsychotic agent chlorpromazine induces autophagic cell death by inhibiting the Akt/mTOR pathway in human U-87MG glioma cells, *Carcinogenesis* 34 (9) 2080–2089.
155. **Simionescu, D., Simionescu, A. (Eds).** (2011). *Vasculogenesis and Angiogenesis: From Embryonic Development to Regenerative Medicine*. BoD–Books on Demand.
156. **Singh, T.U., Parida, S., Lingaraju, M.C., Kesavan, M., Kumar, D., Singh, R.K.** (2020). Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol. Rep.*, 72, 1479–1508.
157. **Smadja, D. M., Helley, D., Gaussem, P.** (2010). Angiogenèse, traitement héparinique et pathologies cancéreuses. *Hématologie*, 16(2), 129-142.
158. **Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)**, (2021). Fiche Oncolien / Sorafénib – NEXAVAR-.
159. **Sonnenschein, C., Soto, A. M.** (2014). Le cancer et ses gènes insaisissables. *médecine/sciences*, 30(6-7), 688-692.
160. **Stacker, S. A., Williams, S. P., Karnezis, T., Shayan, R., Fox, S. B., Achen, M. G.** (2014). Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 159-172.
161. **Strimvelis, K., Yescarta, L.** (2019). Gene therapy's next installment. *Nat. Biotechnol*, 37, 697.
162. **Stein, C. J., Colditz, G. A.** (2004). Modifiable risk factors for cancer. *British journal of cancer*, 90(2), 299-303.
163. **Su, W., Li, Z., Li F., Chen, X., Wan, Q., Liang, D.** (2013). *Investigative ophthalmology & visual science* 54 (1), 783-788.
164. **Talagas.** (2014). L'angiogenèse, UE 1B , DFGSM2
165. **Talbert, M., Willoquet, G., Gervais, R.** (2011). *Guide pharmaco: étudiantset professionnels en soins infirmiers*. Rueil-Malmaison: Lamarre.
166. **Takahashi, H., Shibuya, M.** (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical science*, 109(3), 227-241.
167. **The Nationale cancer institute (NIH).** (2015). *Cancer Treatment: Types of Cancer Treatment*.
168. **Thiébaux, N.** (2021). Dexaméthasone: indications, Covid, effets secondaires. *Santé. Journal des femmes*.

169. **Tobelem G.** (2007). Angiogenèse physiologique et tumorale. *Journal de Chirurgie Viscérale*, Vol 144, N° HS5 - décembre, pp. 3-6.
170. **Staton, T.,** (2009). Avastin works against tear-nerve tumors; New Elder Pharma unit to target rural India.
171. **Vidal.** (2013), Héparine: substance active à effet thérapeutique.
172. **Vidal.** (2022). GAMME DE MÉDICAMENT LETROZOLE ARROW.
173. **Vidal.** (2022), GAMME DE MÉDICAMENTS ZENTEL.
174. **Vidal.** (2018). Bien utiliser les médicaments antipsychotiques.
175. **Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J.** (2014). La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques*. 53(540):16-24.
176. **Wang, L.J., Lu, W., Zhou, TY., Yao, xue., xue, bao.** (2015). *Acta pharmaceutica Sinica* 50 (10), 1217-1224.
177. **Wacker, A., Gerhardt, H.** (2011). Endothelial development taking shape. *Current opinion in cell biology*, 23(6), 676-685.
178. **Wilhelm, S., Carter, C., Lynch, M., Lowinger, T., Dumas, J., Smith, R. A., ... Kelley, S.** (2006). Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nature reviews Drug discovery*, 5(10), 835-844.
179. **Xing-Qi Li, Bo-Yang Shang, Dong-Chun Wang, Sheng-Hua Zhang, Shu-Ying Wu, Yong-Su Zhen.** (2011). *Lettres cancéreuses* 301 (2), 212-220.
180. **Yang, R., Thomas, GR., Bunting, S., Ko, A., Ferrara, N., Keyt, B., Ross, J., Jin, H.** (1996). Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 27: 838-844.
181. **Yuan, H.T., Khankin, E.V., Karumanchi, S.A., Parikh, S.M,** (2009). Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium. *Mol. Cell. Biol.*
182. **Zeeb, M., Strilic, B., Lammert, E,** (2010). Resolving cell- cell junctions: lumen formation in blood vessels. *Curr. Opin. CellBiol.* 22:626-632.
183. **Zhang, Q.L., Lian, D.D., Zhu, M.J, et al.** (2019), Antitumor effect of albendazole on cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) cells, *Biomed. Res.*
184. **Zhang X., Zhao J., Gao X., Pei D., Gao C.,** (2017) Anthelmintic drug albendazole arrests human gastric cancer cells at the mitotic phase and induces apoptosis, *Exp. Ther. Med.* 13 (2) 595–603.

185. **Zhelev, Z., Ohba, H., Bakalova, R., Hadjimitova, V., Ishikawa, M., Shinohara, Y., et al.**, (2004). Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells without any influence on the viability of normal lymphocytes. Phenothiazines and leukemia, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 53 (3) 267
186. **Zhou, F., Du, J., Wang, J.** (2017). Albendazole inhibits HIF-1 α -dependent glycolysis and VEGF expression in non-small cell lung cancer cells, *Mol. Cell. Biochem.* 428 (1–2) 171–178.
187. **Zhu, S., Yan, X Z., Ding, H F, Cui, H.,** (2013). Leflunomide reduces proliferation and induces apoptosis in neuroblastoma cells in vitro and in vivo, *PLoS One* 8 (8).
188. **Zimmermann, K A., Duffield, S.** (2022). The lymphatic system: Facts, functions & diseases.