

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

Université de JIJEL – Faculté des sciences

Département de Biologie Cellulaire et

Moléculaire



Mémoire



De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieurs
en Biologie (DES)

Option : BIOCHIMIE

CANCER ET MECANISMES DE RESISTANCE ANTINEOPLASIQUE



Devant le Jury :

Encadreur: KEBSA .W
Examineur: ALYANE M

Présenté par :

Khelfallah Amina
Fates Ibtissem
Zerrouk Fahima

Promotion juin 2007

Remerciement

Au terme de ce travail :

Nous tenons à remercier tout d'abord Dieu le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire, la forte volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guider vers le bon chemin.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin pour réaliser ce travail. En particulier notre encadreur M^{elle} Wided KEBSA qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la préparation de notre mémoire.

Nous remercions aussi notre examinateur M^r Mohamed ALIAN d'avoir accepter de juger le contenu du présent mémoire.

Nous remercions vivement le docteur Hamel responsable du laboratoire d'anatomie pathologique pour leur aide précieux ainsi que le docteur Bouhaj, médecin spécialiste en allergie.

Nos plus vifs remerciements et toutes nos reconnaissance vont à tous les enseignants du département de Biochimie-Microbiologie de l'université de Jijel et en particuliers ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les quatres ans, citons les docteurs Lahouel, Bouhaf et Rouibah.

Nous ne serions bien sûr jamais arrivées là sans l'aide et le soutien de nos familles. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous. Merci de nous avoir soutenue dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de vos conseils, de vos attentions constantes, merci pour tout. Nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.

✍ Amina
✍ Fahima
✍ Ibtissern

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACE** : Antigen Carcino Embryonnure.
- ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique.
- ARNm** : Acide Ribo nucléique messenger.
- BAGE**: Bladder Antigen
- BcL₂**: protéines anti apoptotique.
- bFGF ou FGF-2** : Basic Fibroblast Growth Factor.
- C.I.V.D** : Coagulation Intravasculaire Disséminée.
- C.I.V.L** : Coagulation Intravasculaire Localisé.
- CAK**: CDK Activating Kinase.
- CDK Ou cdc** : Kinases Dépendantes des Cyclines.
- CKI**: CDK inhibitor,
- CMH** : Complexe Majeur d’Histocompatibilité
- CPA** : Cellules Présentatrice d’Antigen
- CT** : Calcitonine.
- DHFR** : Di-hydro-Folate Réductase.
- E2F**: Facteur de transcription
- FADD**: Fas - Associated Death Domain.
- G**: Gap
- GAGE**: Gastric Antigen
- H₂O₂**: Eau oxygenée
- HCG** : Hormone Chorionique Gonadotrope
- HIF-1** : Facteur Inductible de l’Hypoxie
- HLA** : Human Leucocyte Antigène
- IL-10**: Inter leukine-10
- ILGF** : Insulin-like growth factor
- INF**: Interféron
- IRM**:Imagerie par resonance magnetique
- Kda** : Killo-dalton
- M**: Mitose
- MDR** : Multiple Drug Résistance
- MEC** : Matrice Extra Cellulaire

MMP: Métalloproteirases de la Matrice.
NK : Natural killer.
O₂ : Oxygène moléculaire.
OH : Hydroxyl
P.D.F : Produits de Dégradation de la Fibrine.
PDGF : Platelet-derived growth factor
PGIF: Placenta Growth Factor.
PSA: Antigen Spécifique de la prostate.
Rb: Retinoblastome
S: Synthèse
TCR : Récepteur des cellules T.
TDM : Tomodensitometrie
TGF- b : Transforming Growth Factor- b
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRADD : TNF Receptor Associated –Death –Domain
TSP-1: Trambospondin-1
UV : Ultraviolet.
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VHL: Von Hippel- Lindeau
α -FP : L'alpha- Foetoprotéine

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
Synthèse bibliographique.....	3
I. Généralité sur le cancer.....	3
I.1. Historique.....	3
I.2. Définition	3
I.3. Classification des néoplasies	3
I.4. Evolution du cancer	3
I.4.1. Stade d'initiation.....	4
I.4.2. Stade de promotion.....	4
I.4.3. Stade de progression	5
I.4.4. Stade métastases.....	5
I.5. Pathogénie des cancers et mécanismes de la carcinogenèse.....	5
I.6. la cellule cancéreuse et le tissu cancéreux.....	6
I.6.1. La cellule cancéreuse.....	7
I.6.2. Le tissus cancéreux.....	7
I.7. Cycle cellulaire et apoptose dans le cas de la cellule cancéreuse.....	7
I.7.1. Le cycle cellulaire.....	8
I.7.2. L'apoptose	9
II. Epidémiologie et évolution de la fréquence des cancers.....	10
II.1. Incidence générale du cancer	10
II.2. Incidence cancéreuse pour un organe donné	10
II.3. Mortalité et morbidité selon l'âge.....	10
II.4. La mortalité et la morbidité selon le sexe	11
II.5. Evolution de la fréquence des cancers dans le temps	11
II.6. Répartition géographique du cancer	11
II.7. Le rôle des autres facteurs	11
III. Etiologie du cancer.....	12
III.1 Facteurs exogènes	12
III.1.1. Les substances chimiques et mécanismes de cancérisation.....	12
III.1.2 Les substances minérales.....	12
III.1.3 Les substances organiques.....	13
III.1.3.1 Aromatiques	13
III.1.3.2. Série aliphatique	13
III.1.3.3. Substances végétales et médicamenteuses.....	13
III.1.4. Mélange de substance.....	13
III.1.5 Carcinogènes alimentaires	13
III.1.6 Les agents physiques	14
III.2. Facteurs génétiques.....	14
III.3. Facteurs biologiques	14

IV. Immunité et cancer	15
IV.1. Effet de la tumeur sur l'hôte	15
IV.2. L'effet de l'hôte sur la tumeur : l'immunité anti-tumorale.....	16
IV.2.1. Nature des antigènes tumoraux.....	17
IV.2.2. Echappement tumoral à l'immunosurveillance	17
IV.2.3. La réponse immunitaire antitumorale	17
V. Les marqueurs biologiques des cancers	18
V.1. Utilité des marqueurs biologiques dans le dépistage des cancers	18
V.2. Intérêt des marqueurs biologiques au moment du diagnostic puis de traitement	19
VI. Le diagnostic du cancer	20
VI.1. Clinique.....	20
VI.2. Les circonstances de découverte.....	20
VI.3. Anatomie pathologique	20
VI.4. Bilan d'extension	21
VI.5. Examens biochimiques.....	22
VII. L'angiogénèse dans les tumeurs	23
VII.1. Définition	23
VII.2. L'angiogénèse tumorale.....	23
VII.3. Mécanismes de l'angiogénèse	24
VII.4. Les facteurs intervenant dans le processus angiogénique et leurs rôles dans la régulation de ce processus	25
VII.4.1. Rôle de l'hypoxie : régulation par O ₂	25
VII.4.2. Le rôle d'un déséquilibre d'induction angiogénique.....	25
VII.4.3. Le rôle d'une modification génétique	26
VII.4.4. Le rôle des activateurs endogènes	26
VII.5. L'inhibition de l'angiogénèse : une nouvelle voie thérapeutique	27
VIII. Principes du traitement des cancers	28
VIII.1. La chirurgie.....	28
VIII.2. La radiothérapie.....	28
VIII.3. L'immunothérapie.....	28
VIII.4. L'hormonothérapie.....	29
VIII.5. L'induction de l'apoptose	30
VIII.6. La chimiothérapie	30
VIII.6.1. Les agents alkylants	31
VIII.6.2. Les antimétabolites ou S-dépendants.....	31
VIII.6.3. Les agents interagissant avec les microtubules.....	31
VIII.6.4. Les substances d'origine naturelles.....	31
VIII.6.5. Les effets secondaires de la chimiothérapie.....	31

IX.Mécanismes de résistance de la cellule cancéreuse.....	33
IX.1. La résistance intrinsèque	33
IX.2. La résistance extrinsèque	33
IX.2.1. La résistance due à la cinétique tumorale.....	33
IX.2.2. L'anatomie	33
IX.2.3. Pharmacocinétique	34
DISCUSSION.....	36
CONCLUSION.....	40
REFERENCES.....	42

LISTE DES TABLEAU ET DES FIGURES

Tableau 1. Principales radiations non ionisantes	14
Tableau 2. Pathogénie des hémorragies par cancer.....	16
Tableau 3. Quelques causes de la résistance aux cytotoxiques.....	34
Figure 1. Les points de contrôle du cycle cellulaire	9
Figure 2. Formation des nitrosamines à partir des nitrates	14
Figure 3. Hypothèse du mécanisme angiogénique	23
Figure 4. Les principales étapes de l'angiogenèse tumorale	25
Figure 5. Modification génétique des cellules tumorales.....	29

INTRODUCTION

La maladie cancéreuse se dispute, avec les maladies cardiovasculaires, sur la première place dans la liste des causes de décès de la population vivante dans les pays industrialisés, elle touche environ 10 millions de personnes dans le monde. Le cancer touche plus de 20% de la population mondiale avec des taux de mortalité trop élevés, en effet chaque année 9 millions de cas de nouveaux cancers se déclarent dans le monde et 5 millions de personnes meurent de cette maladie d'après l'UNESCO ; 2001. Des cancers étaient déjà décrits chez les égyptiens vers-3500. C'est Hippocrate qui donna la première définition de la maladie appelée alors « carcinome » ; tumeur dure non inflammatoire, ayant tendance à récidiver et se généraliser jusqu'à la mort. Le cancer constitue une prolifération importante et anarchique de cellule anormale qui ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus et de se disséminer dans l'organisme en formant des métastases.

Pour pouvoir se développer, les cellules cancéreuses doivent pouvoir se nourrir de manière suffisante. C'est pourquoi elles ont mis au point un système pour continuer leur approvisionnement continu en nutriments : l'angiogenèse tumorale qui constitue le mécanisme par lequel les cellules cancéreuses sont capables de créer leur propre réseau de vaisseaux sanguins qui va amener toutes les molécules nécessaires à leur développement.

Depuis 1965, la chimiothérapie occupe une place importante dans le traitement de cancer, cependant malgré les résultats spectaculaires du début du siècle nous avons enregistré des limitations voire de complications à la thérapeutique de cancer. De plus nous insisterons sur les risques développés par les médicaments anticancéreux y compris les effets secondaires néfastes qu'ils génèrent. La complexité de la biologie du cancer due aux principaux éléments des phénotypes cellulaires et tissulaires (Sigaux., 2003) et aux différents mécanismes de résistance générés par la cellule cancéreuse. Ceux-ci et d'autres constituent un obstacle majeur devant le traitement. Le nombre important de médicaments anticancéreux et l'importance des réponses obtenues devraient permettre de guérir tous les cancers. Or, il n'en est rien. En fait, très rapidement va s'installer une résistance aux médicaments.

Cette approche bibliographique vise à :

- Comprendre cette maladie et comprendre les mécanismes de déclenchement.
- Expliquer le phénomène de l'angiogenèse et son importance dans le traitement du cancer.
- Et enfin mettre le point sur les différents mécanismes que développent la cellule cancéreuse pour échapper à la cytotoxicité des médicaments anticancéreux et ce afin, de trouver des éventuels mécanismes de les corriger ou de les traiter.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralité sur le cancer

I.1. Historique

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique, il semble être du au dérèglement de la division de quelques unes des milliards de cellules qui constituent les êtres pluricellulaires. Le cancer n'est pas une maladie nouvelle car il existe depuis que la vie existe aussi bien chez les plantes que chez les animaux. Tous les animaux de l'insecte à l'homme, si beaucoup de personnes pensent qu'il est un mal récent dont les causes sont liés à la vie moderne, ils se trompent, du fait environ 1000 000 ans avant l'ère chrétienne : on a trouvé des tumeurs osseuses sur les squelettes d'animaux préhistoriques. Aussi le papyrus Ebert (1500 ans avant J.C) montre que le cancer été connu des Egyptiens à cette époque. Au 4^{ème} siècle avant J.C, Hippocrate donne la 1^{ère} définition de ce mal sous le nom de « *carcinos* » qui signifie « crabe » ; les latins le traduiront en cancer. Il se définit comme une tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récurrence et à la généralisation (Cabanne et al., 1980).

Au 129 après J.C, Galien attribue l'étiologie du cancer à un déséquilibre de la bile noire. Dans la période 1599-1674 et suite à la découverte du système lymphatique, Descartes a dit que le coagulat du lymph est le responsable de la formation de tumeur et non plus la bile noire. Un siècle plus tard, le chirurgien Anglais John Hunter (1728-1793) affirme que ce n'est pas une lymph coagulé et inerte qui en cause mais une lymph active qui « sue » hors des vaisseaux et qui est sécrétée par les tissus enflammés. Avec le 18^{ème} siècle, se structure peu à peu, scientifiquement, l'idée que le cancer est une maladie locale. A la fin du 18^{ème} siècle, Bichat arrivait à comprendre que les diverses localisations d'un cancer ne sont qu'une seule maladie. Claude Anthelme Récamier (1774-1852) introduit la notion de métastase. Après avoir maladie de l'organisme puis de tissus, le cancer devient la maladie de la cellule, à partir de 1802 du fait Bichat puis Laennec, déclarent la théorie cellulaire moderne du cancer. A partir 1912 et encore aujourd'hui, on oriente les recherches sur le noyau cellulaire (Larra., 1984).

I.2. Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par l'acquisition, d'une lignée cellulaire, de propriétés nouvelles de croissance et de troubles de la régulation de leurs relations intercellulaires, de telles cellules sont alors capables d'infiltrer et d'envahir éventuellement l'organisme tout entier. Les cancers peuvent être mortels parce que ces tumeurs entravant le fonctionnement normal des tissus et des organes du corps. Elles sont classées en tumeurs bénignes, et tumeurs malignes et secondaire (métastase ou néoplasme). Lorsqu'une tumeur se développe dans une partie du corps sans répandre ailleurs on parle de tumeur bénigne, relativement facile à traiter ou retirer par une chirurgie, si une partie de la tumeur se détache pour se propager à d'autre partie du corps, on parle de la tumeur maligne (Cabanne., 1980; Yaker., 1985).

I.3. Classification des néoplasies

Les tumeurs sont classées selon leur évolution biologique, leur tissu d'origine, leur degré de différenciation et leur site anatomique (Larra., 1984).

- **L'évolution biologique** permet de classer les cancer en tumeurs bénignes ou malignes : les tumeurs bénignes ont une croissance lente, sans agressivité pour

l'hôte alors que les tumeurs malignes croissent rapidement et sont responsables de troubles pouvant entraîner le décès du malade (Scotté et al., 2002).

- **La classification anatomopathologique :** Elle distingue les leucémies des tumeurs malignes solides ; celles-ci regroupent quatre entités selon l'origine du tissu : les carcinomes dont le point de départ est un épithélium, les sarcomes ; tumeurs issus de structures mésenchymateuses telles que les os, les muscles, les tissus hématopoïétiques, etc., les tumeurs d'origine ecto-neuroblastiques et les dysembryomes qui touchent des structures embryologiques (néphroblastomes, teratocarcinomes, etc.).
- **Le degré de différenciation** d'une tumeur est souvent formulé en terme de « grade », qui est souvent noté de 1 à 3 du plus faible au plus élevé (Yaker., 1985 ; Scotté., 2002).

I.4. Evolution du cancer

La formation cancéreuse se développe à partir d'une cellule susceptible de prolifération indéfinie et incontrôlée n'obéissant pas, de ce fait, à la programmation des cellules normales sur le plan de la multiplication cellulaire et de la différenciation, ces deux phénomènes étant étroitement liés. La cellule normale est susceptible de subir une division cellulaire pour donner naissance à des cellules filles dont la différenciation donnera des cellules matures incapables de diviser et dont l'évolution aboutira à la mort après une vie plus ou moins longue. Lors du processus cancéreux, il se produit une perturbation de processus normal de prolifération se traduisant par une multiplication anarchique de cellules plus ou moins différenciées possédant un potentiel prolifératif important. On peut distinguer, schématiquement quatre étapes dans la genèse d'un cancer : phase d'initiation, phase de promotion, phase de progression et enfin phase de métastase (Yaker., 1985).

I.4.1. Stade d'initiation

Correspond à une lésion rapide et irréversible du DNA (Desoxy Ribonucléique Acide après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral,...). On admet généralement que la transformation maligne ne touche qu'une cellule (leucémie myéloïde chronique) ou un petit nombre de cellules (cancer de sein, de l'estomac, de la peau) (Dustin et al., 1981). Cependant, la destinée du jeune clone néoformé n'est pas inéluctablement fixée, elle non plus. Plus d'un clone est accepté par les tissus normaux péri tumoraux et par l'organisme, soit que le clone ne possède pas de néo-antigène, soit que les régulation homéostatiques normales se trouvent bloquer par des facteurs variés, immunitaires ou autres, soit encore que les néo-antigènes de membrane dits antigènes faibles ressemblent de trop près aux antigènes des cellules normales et ne provoquent que des réactions inefficaces de faible intensité : sa croissance se poursuit ou passe par une période stationnaire. Plus d'un clone par contre semble susciter par ses néo-antigènes de membrane une réaction de rejet comparable à celle d'un greffon, ces cellules dégèrent et disparaissent : c'est l' « avortement du cancer ». La cellule initiée répond anormalement à son micro- environnement et possède déjà une régulation homéostatique de croissance perturbée (Cabanne., 1980)

I.4.2. Stade de promotion

La phase de promotion de la tumeur se traduit par une multiplication active des éléments cellulaires. Elle est la conséquence de perturbations de mécanismes régulateurs de la prolifération cellulaire. Elle résulterait de l'action prolongée de facteurs promoteurs qui stabilisent et entretiennent la lésion initiée. De multiples facteurs liés à l'hôte et exogènes participent à la promotion d'une cellule initiée : immunité, hormones, facteurs de croissance (Cabanne et al., 1985 ; Yaker., 1985)

I.4.3. Stade de progression

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'extension phénotypique de malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée, il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale et de la capacité métastatique. L'accroissement de taux de division cellulaire augmentant les risques de mutation (Cabanne et al., 1980 ; Yaker ; 1985).

I.4.4. Stade métastases

Une métastase est un foyer d'infection cancéreuse secondaire situé à distance de foyer initial, la structure histologique des métastases n'est pas toujours strictement superposable à celle de la tumeur primitive. Le processus métastatique est régulé par des gènes suppresseurs de métastases qui sont caractérisés par une diminution de l'expression dans les cellules métastatiques par rapport aux cellules tumorales non métastatiques. Le clinicien sait que tous les cancers ne fournissent pas des métastases avec la même fréquence (Magnol et al., 1983 ; Larra., 1984; Steeg., 2003).

La formation des métastases est en fait un processus très inefficace, en effet l'apparition dépend d'une série d'étapes consécutifs inters reliés. Toutes ces étapes doivent être réussies pour avoir cette formation). Malgré les étapes communes de la progression métastatique, chaque type de cancer aura une stratégie différente pour y parvenir (Almehdi et al., 2000 ; Chambers et al., 2002 ; Muller et al., 2001).

Pour qu'il y ait des métastases, il faut tout d'abord qu'il y ait une ségrégation de cellules cancéreuses à partir du nodule cancéreux primitif qu'elle dépend d'une part des cellules tumorales elles même, d'autre part de l'hôte chez lequel se développe le cancer. L'invasion locale de proche en proche se complique d'une invasion générale car ces cellules en migration vont rencontrer des voies de diffusion. Ce sont essentiellement les vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il existe d'autre voie comme la voie méningée et la voie canalaire (Larra et al., 1984) .

- **Voie lymphatique**

Les métastases migrent jusqu'au ganglion le plus proche; les coulées néoplasiques effondrent la paroi des vaisseaux lymphatiques peri-tumoraux et pénètrent leur lumière. Le destin des cellules est variable : elles peuvent être détruites ou y rester quiescentes, elles se fixent dans les ganglions, s'y multiplier et donner lieu alors à une métastase ganglionnaire, elles peuvent traverser le ganglion et gagner ainsi les lymphatiques efférents. Après plusieurs relais ganglionnaires les cellules atteignent le canal thoracique et se déversent dans la circulation sanguine (Larra., 1984).

-

- **Voie sanguine**

Les métastases empruntent la circulation veineuse jusqu'au cœur d'où elles sont renvoyées vers de multiples organes. Il peut aussi exister une thrombose tumorale des veines, s'étendant de proche en proche. Connaissant le siège de la tumeur primitive et le schéma général de la circulation sanguine, il est facile de prévoir la topographie des métastases, nous distinguerons un type pulmonaire, un type hépatique, un type cave et un type porte (Magnol et al ; 1983 ; Larra., 1984). Les métastases ont des destinations privilégiées : les poumons, le foie, les ganglions, le cerveau, les os et plus particulièrement la moelle osseuse. Elles peuvent y rester inactives pendant plusieurs années avant de se mettre à proliférer. Une dernière étape est l'acquisition d'une résistance aux défenses naturelles de l'organisme ainsi qu'aux traitements (Almehdi et al., 2000).

I.5. Pathogénie des cancers et mécanismes de la carcinogénèse

Pour expliquer le mécanisme de la carcinogénèse, plusieurs théories ont été émises :

- ♦ **L'ADN, siège des altérations successives**

L'anomalie responsable de la transformation cancéreuse, virale ou non, est transmissible par division cellulaire et consiste en une altération majeure de l'information génétique, c'est à dire une mutation de l'ADN. Du reste, la majorité des agents carcinogènes s'avèrent être également des agents mutagènes (Koolman et al., 1994)

- ♦ **Mise en évidence des oncogènes**

La cellule cancéreuse possède des fragments d'ADN dont la transfection à une cellule normale est capable de rendre celle-ci tumorigène. Ces "oncogènes" apparaissent comme des homologues de gènes cellulaires physiologiquement impliqués dans le contrôle des processus de maturation, de division et de différenciation cellulaire et dont l'altération ("activation") peut entraîner la transformation d'une cellule normale en cellule maligne. L'amélioration des techniques de cytogénétique a permis de reconnaître, parmi les très nombreuses anomalies chromosomiques retrouvées dans différents types de cancers. Les trois types de lésions morphologiques connues sont les amplifications géniques, les translocations chromosomiques et les délétions. Provoquent des juxtapositions aberrantes de gènes, et les délétions (Koolman et al., 1994)

- ♦ **Conséquences de l'activation des oncogènes : les protéines oncogéniques**

Le résultat de l'activation d'un oncogène est la production d'une protéine dite "oncogénique" qui ressemble à la protéine normalement codée par le gène cellulaire correspondant mais qui est anormale. Il peut s'agir d'une altération : soit qualitative, liée à une mutation portant sur les séquences codantes du gène et entraînant l'apparition d'une protéine mutée, soit quantitative, liée à une mutation portant sur les séquences régulatrices non codantes du gène et entraînant la production de quantités anormales d'une protéine (Scotté et al., 2002).

I.6. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux

I.6.1. La cellule cancéreuse

Bien qu'elles conservent souvent des caractéristiques biologiques résiduelles des cellules normales, les cellules tumorales acquièrent des propriétés nouvelles dues à la transformation maligne. La cellule tumorale est souvent plus grande que la cellule qui lui a donné naissance, jusqu'à devenir dans certains cas une cellule géante. L'augmentation de taille des cellules n'est pas uniforme au sein d'une même population. Ce phénomène est désigné par le terme d'anisocytose. Cette caractéristique n'est cependant pas spécifique aux lignées cancéreuses (Leclers., 2004). Le plasmolème est modifié, sa teneur en acides sialiques et en gangliosides est augmentée. La mobilité latérale de ces protéines intrinsèques est souvent augmentée (Leclers., 2004). Le cytoplasme présente généralement une basophilie accrue, par augmentation de la quantité d'ARNm. Il est peu abondant, souvent vacuolisé, avec un réseau de filaments d'actine désorganisé et une augmentation du nombre des ribosomes. La membrane nucléaire est épaissie et forme souvent des invaginations intranucléaires (Hamahand., 1996). Le nombre des mitochondries est réduit. Celles-ci sont parfois fragmentées et présentent un nombre de crêtes inférieur à celui des cellules non cancéreuses. De plus, les enzymes mitochondriales peuvent être altérées ou quantitativement réduites.

La division des cellules cancéreuses devient incontrôlée. Les cellules prolifèrent et leur multiplication anarchique est à l'origine de la génération de lignées dites « immortelles ». Ce processus tient un rôle essentiel dans la transformation maligne, car il permet l'accumulation d'un grand nombre d'anomalies dans le génome des cellules de la lignée. Des anomalies peuvent survenir au moment des mitoses comme une dispersion anarchique avec réparation chromosomiques inégale (Marrell., 1993 ; Szeptowski., 1991 ; Leclers ., 2004).

I.6.2. Le tissu cancéreux

Le tissu cancéreux est l'association de cellules cancéreuses, disposées en formation plus ou moins architecturées et forment ainsi le parenchyme, et un tissu conjonctif non cancéreux appelé : le stroma.

La classification du parenchyme cancéreux est établie en fonction de la disposition des cellules, on distingue : Un dispositif massif ; on a beaucoup de cellules et peu de stroma, un dispositif figuré ; il peut être cordonnal, glanduliforme, papillaire ou alvéolaire, un dispositif dispersé ; les cellules y sont dispersées et indépendantes, Un dispositif remanié ; les remaniements sont notamment de type circulatoire et provoque des nécrose et des hémorragies (Coster. , 2005).

Le stroma est un tissu conjonctif néoformé, fourni par l'hôte, non tumoral, assurant le soutien et la nutrition des cellules cancéreuses, et il a un rôle primordial dans le développement du cancer. Il représente une modification du tissu conjonctif de soutien normal de l'organe, qui s'adapte à la prolifération tumorale et à la destruction du tissu normal (Coster., 2005).

I.7. Cycle cellulaire et apoptose dans le cas de la cellule cancéreuse

I.7.1. Le cycle cellulaire

L'étude de la cinétique de prolifération cellulaire des tumeurs, et celle, corollaire, de la vitesse de croissance tumorale, a en cancérologie un triple intérêt. D'autre part, le cancer est un trouble de la régulation de la prolifération et de différenciation cellulaire ; or ces recherches aident à comprendre les mécanismes de régulation et permettent de les comparer à ceux des tissus sains. D'autre part, la cinétique cellulaire influence la radiosensibilité et la chimiosensibilité d'un tissu sain ou d'une tumeur, d'où l'intérêt thérapeutique de ces recherches (Tubiana., 1980).

Le cycle cellulaire est un mécanisme conservé par le quel les cellules eucaryotes se dupliquent. Dans l'organisme, l'homéostasie des tissus résulte entre les cellules qui sont mourir et les cellules nouvellement formées. Ce contrôle de l'homéostasie est permis par la connexion entre le cycle cellulaire et la mort cellulaire programmée.

Le cycle cellulaire comporte 4 phases : La phases G_1 : est la plus longue et la plus variable, parfois extrêmement longue, et alors aussi appelée G_0 , pour les cellules pratiquement quiescentes tous les métabolismes cellulaires à l'exception de la synthèse d'ADN s'effectuent pendant cette phase ; la phase S (Synthese) : lui succède, marquée par la synthèse d'ADN pour aboutir à sa réplication, dure environ 6-8 heures. La phase G_2 : de repos prémitotique permet la constitution de l'appareil mitotique, dur environ 2 heures à 3heures. Enfin la mitose de durée brève et relativement constante assure la division en deux cellules filles identiques (Espie et al., 1992).

La durée du cycle cellulaire ainsi que son déroulement sont contrôlés aux différents points de transition G_1/S et G_2/M mais aussi dans la phase S par des complexes protéiques appelés : Cyclines/ Kinases dépendantes des cyclines (CDK) (Lachlan et al., 1995). L'activation de ces complexes entraîne la progression de la cellule dans les différentes phases du cycle cellulaire. Les CDK appartiennent à la famille des sérine/ thréonine Kinase et leur activité Kinase est dépendante de la présence des cyclines. L'activité des complexes cycline/CDK est régulée par des mécanismes agissant au niveau de la formation des complexes ou au niveau de la phosphorylation des CDK qui est nécessaire à leurs activités. Les CDK sont régulés par ses unités activatrices CAK ou « CDK activating Kinase » et inhibé par CKI ou « CDK inhibitor (fig1) (Harper et Elledge., 1996 ; Shapiro et al., 2000).

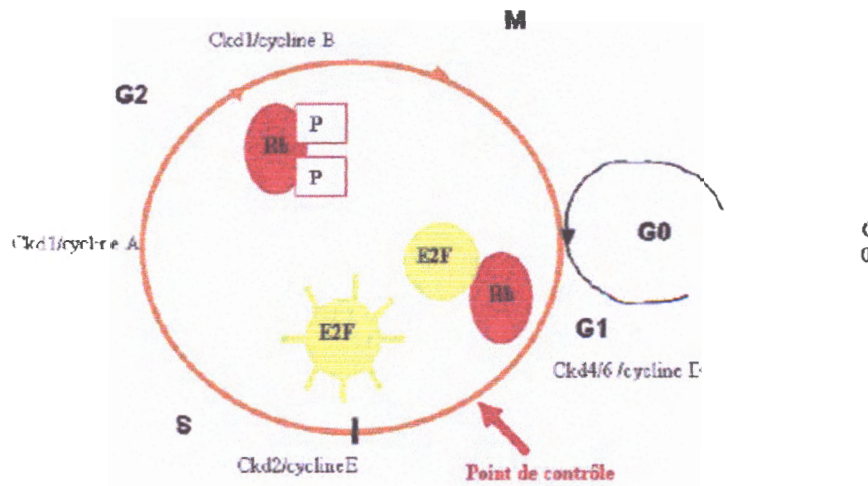


Figure 1. Les points de contrôle du cycle cellulaire (Coster., 2005)

I.7.2. L'apoptose

La mort cellulaire programmée est un processus par lequel une cellule meurt suivant un programme intrinsèque, mais aussi sous contrôle de signaux en prévenance de son environnement. Elle se caractérise morphologiquement par la condensation de la chromatine à la périphérie, le long de la membrane nucléaire, fragmentation du noyau, éclatement de la cellule en de nombreuses vésicules ou corps apoptotiques. L'apoptose survient dans nombreuses situation « physiologiques » telles que : embryogenèse, suppression des facteurs de croissance, régulation hormonale de l'homéostasie, équilibre immunitaire, érythropoïse, renouvellement cellulaire et sénescence, l'apoptose est un processus physiologique lent appartenant à un programme de « suicide altruiste » ; contrairement à la mort cellulaire nécrotique (Clos., 2003).

L'apoptose est déclenchée par différents signaux utilisant des voies de signalisation, de transduction diverses, parmi les voies qui déclenchent l'apoptose le système Fas qui est utilisée par exemple dans les cellules T cytotoxiques. La plupart des cellules de l'organisme portent sur leur membrane plasmique des récepteurs Fas. La fixation de Fas sur leur récepteur dans la cellule cible provoque l'activation de la caspases 8 dans celle-ci grâce à une protéine adaptatrice FADD (Fas associated death domain) et déclenche le processus apoptotique . Une autre voie activatrice est constituer par le TNF α (Tumornecrosis factor α) qui agit via une protéine similaire TRADD (TNF Receptor Associate-death-Domain)et renforce les défences propres de l'individu contre les tumeurs en induisant une apoptose. La caspase8 active les caspases effectrices directement ou indirectement en provoquant la libération de cytochrome c des mitochondries (krammer., 2000) . Les signaux peuvent aussi provenir du noyau cellulaire, lorsqu'il existe des lésions irréparables de l'ADN, la protéine p53 stimule l'apoptose et aboutit aussi à une élimination de la cellule défectueuse. Certains cancers sont dus à une résistance à l'apoptose. Ainsi dans 30 à 60% des cancers de la prostate, le gène Bcl2 est surexprimé et de 70% dans les cancers du sein (Clos., 2003).

II. Épidémiologie et évolution de la fréquence des cancers

Les deux composants de l'épidémiologie sont l'épidémiologie descriptive pour la fréquence et la répartition, et l'épidémiologie analytique pour la recherche des facteurs étiologiques. De nombreux travaux ont permis d'acquérir de solides bases d'épidémiologies de cancer. Celle-ci repose dans de nombreux pays sur les statistiques de mortalité. La mortalité par cancer est assez bien appréhendée. Mais, cette mortalité est délicate à établir, car la déclaration de la maladie cancéreuse n'est obligatoire. Les études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence différents paramètres influant sur la répartition des cancers (Yaker., 1985).

II. 1. Incidence générale du cancer

On a pu ainsi constater que le cancer n'épargne aucune population du globe et que son incidence générale peut varier notablement d'un pays à l'autre en particulier en fonction du niveau de développement. Du fait elle affecte avant tout les population à haute civilisation (Europe, Etats- Unis) et prend la deuxième place dans les causes de mortalité après les affections cardiovasculaires. Néanmoins, sur le plan mondial, le cancer ne présente qu'un fléau très mineur, venant bien après les grandes causes de mortalité que sont les maladies parasitaires et infectieuses (Yaker., 1985).

II.2. Incidence cancéreuse pour un organe donné

Tous les tissus de l'organisme sont susceptibles de se cancériser mais avec des fréquences très diverses. Remarquons d'abord la plus grande fréquence des tumeurs épithéliales : Bien que le tissu conjonctif représente plus de 80% de la masse du corps. Il n'est à l'origine que de 8% environ des cancers. Il est vrai que les épithéliums sont exposés d'avantage à des agents cancérogènes. Mais on constate tout de suite des exceptions : les tumeurs épithéliales de l'intestin grêle sont fort rares. Cependant la moelle osseuse à renouvellement très rapide et le point de départ de leucémies, bien plus fréquentes que les épithéliomas du grêle. Signalons aussi la rareté de cancer musculaire Malgré l'importance quantitative de ce tissu, plus de 50% des cancers du colon, un cancer du sein sur trois, un cancer du poumon sur deux (Braud., 2003 ; Dustin et al 1981).

II.3. Mortalité et morbidité selon l'âge

Les cancers peuvent s'observer à tout âge mais avec une fréquence très inégale (Larra ., 1984 ; Domart., 1981). En effet, on rencontre 1% des cancers avant 15 ans, puis le risque augmente de façon quasi exponentielle. 70% des décès par cancer surviennent après 70 ans (Braud., 2003 ; Vassal., 2003).

II.4. La mortalité et la morbidité selon le sexe

Les cancers sont plus fréquents et surtout plus meurtriers chez l'homme que chez la femme, sur 100 nouveaux cancers 57 apparaissent dans le sexe masculin, sur 100 décès par cancer, 65 intéressent le sexe masculin. On constate que dans une même population, l'incidence du cancer siégeant au niveau d'organes communs aux deux sexes peut être très différente. Si l'on compare les deux sexes, à l'âge adulte, on constate que chez

L'homme l'ordre de fréquence des cancers selon la localisation est : peau, poumon, intestin ; estomac, prostate (de façon croissante). Chez la femme, les tumeurs les plus fréquentes se rangent ainsi : glande mammaire, peau, intestin, col utérin et endomètre (Larra., 1984 ; Yaker. 1985).

II.5. Evolution de la fréquence des cancers dans le temps

Si certains cancers ont vu leur incidence augmenter dans la population au fil des années, d'autres sont en revanche en régression. Cette augmentation dans le monde est s'expliquée par : La longévité accrue (un cancer est une maladie surtout d'adulte), la disparition ou la diminution des grands fléaux humains (peste, rage, fièvre jaune), l'élévation du niveau de vie, qui accroît d'une part l'espérance de vie (Roivera et al 2003).

II.6. Répartition géographique du cancer

La répartition géographique des cancers présente des particularités d'un grand intérêt, Disons immédiatement que des facteurs raciaux peuvent être écarté, ou tout au moins n'a qu'une influence secondaire (Yaker., 1985).

II.7. Le rôle des autres facteurs

L'immunité est l'un des facteurs qui pourraient influencer la fréquence des tumeurs malignes est l'immunité, dont on admet qu'elle décline avec l'âge, c'est pourquoi l'incidence est très élevée chez le sujet âgé. Cela d'une part, d'autre part, ils ont constaté que les sujets atteints des maladies immunitaires développent trop souvent des tumeurs malignes (Smith., 1968). Les hormones : la démonstration, de l'action cancérogène des oestrogènes chez l'animal a montré pour la première fois le danger de cancérisation hormonale. Cependant, il est apparu par la suite que les hormones en elles – mêmes ne pouvaient être considérées comme des agents cancérogènes, mais agissaient indirectement en augmentant la prolifération mitotique. Elles sont donc essentiellement des promoteurs (Grath et Jones ., 1978). Le risque physiologique est aussi lié à des grossesses répétées qui sont des facteurs favorisant les cancers du col utérin, par l'intermédiaire des lésions cervico-utérines (Cabanne et al., 1980 ; Yaker., 1985).

III. Etiologie du cancer

La notion selon laquelle l'exposition prolongée des tissus à des agents nocifs peut faire apparaître des cancers est fort ancienne c'est tantôt le laboratoire qui attire l'attention sur un facteur particulier, tantôt, l'observation chimique et l'épidémiologie. Les facteurs cancérigènes sont très nombreux, il est d'usage de les distinguer en facteurs exogènes (substances chimiques, rayonnements, agents biologiques...) et facteurs endogènes (terrain génétique, statut hormonal et immunitaire....) (Dustin et al., 1981 ; Larra., 1984).

III.1. Facteurs exogènes

III.1.1. Les substances chimiques et mécanismes de cancérisation

On distingue classiquement des substances minérales, substances organiques, et ensuite les mélanges de substances (Tabac carcinogènes alimentaires...). Ces substances capablent de provoquer par l'administration locale ou générale des tumeurs malignes chez l'animal, alors quelque unes seulement ont une action carcinogène certaine chez l'homme. Le type de tumeur provoquée est fonction à la fois de la substance chimique et du mode d'administration (ingestion alimentaire, inhalation, injection) (Magnol., 1983).

Les substances cancérigènes introduites dans l'organisme agissent suite à une action directe ou indirecte sur la cellule cible.

- ♦ **Les carcinogènes à action directe** : leur fixation sur les bases puriques du D.N.A perturbera le code génétique de la cellule (effet mutagène), la cellule initiée restera la plupart du temps dormante, quiescente, en l'absence de promotion. Ils sont rares, nous ne citerons que les **agents alkylants** qui sont des molécules capables de former des ponts entre les deux brins de l'ADN et de troubler ainsi sa réplication (Van durrenn et al., 1965).
- ♦ **Les carcinogènes à action indirecte** ; ce sont des procarcinogènes, leur biodégradation peut éventuellement fournir un métabolite actif appelé : carcinogène ultime. Le devenir d'un précarcinogène est aléatoire : Après conjugaison dans le cytoplasme hépatocytaire, il est éliminé dans les canalicules biliaires. Après « activation » au niveau microsomal, il est susceptible de se fixer sur la chaîne du DNA ou enfin être éliminé par voie biliaire après conjugaison ou intervention du S-glutathion (Magnol., 1983).

III.1.2. Les substances minérales

Chez l'homme, l'arsenic provoque le cancer de la peau et du poumon chez les arsenicophages et au sein des professions qui le manipule l'arsenic. L'amiante ou silicate de calcium et de magnésium incombustible à contexture fibreuse (les fibres teintés sont désignées sous le nom d'asbeste conduit à des mésothéliomes de la plèvre chez les mineurs et les animaux, les cancers broncho-pulmonaires surtout s'il existe une association avec le tabac. On peut citer également le chrome (cancer bronchiques), les sels de nickel carbonyle (poumons, sinus) le cadmium (prostate) (Doll., 1978).

III.1.3. Les substances organiques

III.1.3.1. Aromatiques

On distingue les hydrocarbures polycycliques ou hétérocycliques. Les hydrocarbures polycycliques : issus des goudrons de huiles, ils dérivent de deux noyaux de base : le noyau anthracène et le noyau phénanthrène. Ils caractérisent la peau et le col utérin ainsi que diverses autres cibles : poumons, ovaires... très nombreux, nous ne citerons que les principaux : (3-4- benzopyrène ; polluant majeur des fumées et des poussières, 3- méthyl- cholanthrène, 5-6- diméthylchrysène). Pour les hydrocarbures hétérocycliques on peut citer le dibenzocarbazole, des dérivés des benzocridines qui peuvent intervenir dans l'industrie des colorants, et la 2- naphthylamine qui est un métabolite des colorants d'aniline et qui peut provoquer des tumeurs de la vessie chez l'homme (Haddow., 1959). Parmi les amines on cite -2- naphthylamine responsable des cancers vésicaux chez l'homme et chez le chien (Magnol., 1983)

III.1.3.2. Série aliphatique

Elle comporte quelques amines tels diméthylnitrosamine, diéthylnitrosamine, qui sont des hépatocarinomes. Les agents alkylants sont des antimétabolites mutagènes (ypérite au soufre, ypérite de l'azote et les époxydes) (Lawly et al., 1967).

III.1.3.3. Substances végétales et médicamenteuses

Comportent essentiellement les toxines mycéliennes telles que les aflatoxines (B₁, B₂, G₁, G₂, M₁, M₂, P₁) d'*aspergillus flavus* qui sont hépatocancérogènes (Goldblatt., 1969). Et les toxines de *penicillium* polluant le riz en Asie. Les toxines de la fougère aigle cancérisent la vessie des bovins en Turquie. Divers substances médicamenteuses comme la daunomycine qui induit des tumeurs rénales chez le rat et un agent hyperlipéminant augmentant le nombre de peroxyosomes du foie serait cancérogène pour cet organe (Reddy et al., 1979).

III.1.4. Mélange de substances

- ♦ **Tabac** : Le tabac joue un rôle dans la genèse de divers cancers (bronches, vessie). Les résultats statistiques montrent que la proportion des cancéreux : Le cancer du poumon est 10,8 fois plus importante chez le fumeur que chez le non fumeur, Et celui de l'œsophage 3,4 fois plus, l'inhalation de poussières d'amiante interviennent en synergie avec la fumée de tabac dans la genèse du cancer de larynx, de l'œsophage et de la vessie (Magnol., 1983 ; Yaker., 1985).

III.1.5. Carcinogènes alimentaires

Ils peuvent être classés en additifs et contaminants, carences divers et déséquilibre alimentaire. Les additifs : colorants et conservateurs, pour les conservateurs les nitrates sont susceptibles d'être transformés en nitrites après action réductrice des bactéries intestinales (fig 2). Les contaminants consistent en contaminants fongiques, contaminants végétaux, pesticides et herbicides.

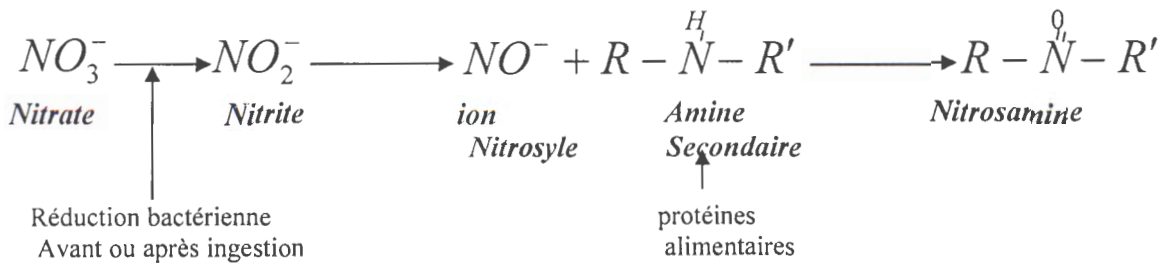


Figure 2. Formation des nitrosamines à partir des nitrates (Magnol., 1983)

La carence en vitamine A, en vitamine B₂, en fer permet ou favoriser l'éclosion de certains cancers. L'acide ascorbique inhibe la transformation des amines en nitrosamines sous l'action des nitrites. Un régime hyperlipidique permettrait une sécrétion accrue d'œstrogène et de prolactine. Et aussi il aboutit à une synthèse accrue d'acides biliaires ces derniers seraient transformés en hydrocarbures après action de bactéries intestinales gram (-) (Magnol., 1983 ;Yaker., 1985).

III.1.6. Les agents physiques

Les radiations non ionisantes sont des radiations électromagnétiques peu pénétrante et ne présentant un réel danger que pour l'œil et la peau. La principale source est le soleil (Tab1). Les radiations ionisantes que se soit directement (particules portant une charge électrique) ou indirectement ionisantes ont comme point d'impact essentiel le noyau cellulaire : chromosomes et chaîne d'ADN provocants des ruptures, délétions, translocation. Le cytoplasme constitue aussi une cible : arrêt de métabolisme après destruction des molécules enzymatiques et altération des membranes mitochondriales et lysosomiales (Magnol et al ., 1983).

Tableau 1. Principales radiations non ionisantes (Magnol et al ., 1983).

	Longueur d'onde (λ) en nanomètres (nm)
U.V.B	290 à 315
U.V.A	315 à 400
Radiations lumineuses	400 à 770
Radiations infrarouges	770 à > 3000

III.2. Facteurs génétiques

Des maladies héréditaires et génétiques rares comportent un risque accru de cancer comme : Les polypes familiales coliques (carcinomes colorectales), les phacomateuses, rétinoblastomes, etc.

III.3. Facteurs biologiques

Deux exemples majeurs des parasites peuvent emprunter la pathologie humaine et animale ; *Schistosoma Haematobium* (cancers vésicaux chez l'homme) et *Spirocerca lupi* (cancers de l'œsophage).

Les virus oncogènes sont des virus qui peuvent induire l'apparition de nouvelles propriétés de prolifération et de différenciation de type tumoral chez la cellule hôte.

On distingue classiquement les désoxyvirus (à A.D.N) et les ribovirus (à A.R.N) (Magnol et al., 1983).

IV. Immunité et cancer

Le cancer ne fait plus tout à fait figure d'exception en pathologie générale : des interactions hôte-tumeur naît la notion de maladie cancéreuse. Dans l'immense majorité des cas, elle aboutit à la mort en l'absence de traitement approprié (Magnol et al., 1983) deux aspects sont à envisager : l'influence du processus cancéreux sur l'hôte qui l'héberge et les réactions éventuelles de l'organisme contre sa tumeur (Magnol et al., 1983).

IV. 1. Effet de la tumeur sur l'hôte

Son action peut être directe et locale ou indirecte et à distance : L'action directe et locale s'agit le plus souvent de complications mécaniques (hémorragies et compressions) en rapport avec le développement de la tumeur primitive et (ou) de ses métastases. La prolifération néoplasique maligne détruit les tissus dans les quels elle se développe (Yaker., 1985). L'action indirecte et à distance se résume dans les syndromes paranéoplasiques qui constituent un ensemble de manifestations lésionnelles évoluant parallèlement au cancer. On peut en effet observer chez le patient porteur d'un cancer aussi bien des effets hémorragiques produites par des tumeurs endocriniennes, des syndromes neurologiques, que des éruptions cutanées ou des thromboses veineuses (Cabanne., 1980; Magnol., 1983). Les atteintes de l'appareil circulatoire se résument dans les atteintes hématologiques. La pathogénie des hémorragies causées par le cancer est représentée dans le tableau 2 ci-dessous.

L'anémie est un syndrome paranéoplasique majeur accompagnant chez l'homme de nombreux cancers parvenus à un stade avancé Sur le plan pathologique, elle résulte soit d'un défaut de production centrale, soit d'un excès de destruction périphérique (Louis et al., 1980). Le syndrome du cancéreux est englobe la fièvre souvent de nature infectieuse (contamination bactérienne ou mycosique d'une tumeur ulcérée par exemple). Hypoglycémie, Hypoprotidémie, oedèmes hypoalbuminémiques, Perte de poids, et atrophie musculaire généralisée, anxiété, anorexie, asthénie profonde évoluant progressivement vers un coma (Louis et al., 1980 ; Magnol ., 1983).

Tableau 2 : Pathogénie des hémorragies par cancer (Magnol., 1983).

Facteur de l'hémostase modifié	Pathogénie de l'hémorragie	Type de cancer
Diminution des facteurs plasmatiques synthétisés par le foie (I, II, V, VII, IX, X)	Défaut de synthèse	Cancer primitif du foie ou nombreuses métastases
Plaquettes	Thrombocytopénie centrale (défaut de production) Thrombocytopénie périphérique (excès de destruction)	Cancer primitif de la moelle osseuse ou nombreuses métastases. Hémangiomes- Lymphomes malins
Facteurs plasmatiques (I, II, V, VII + plaquettes + P ; D.F (augmenté)	C. I. V. L. (1) C. I. V. D. (2)	Hémangiomes et hémangiosarcomes hématospléniques Cancers disséminés en général
fibrinogène	Lyse (rarissime)	Cancer prostatique
Intégrité de la paroi vasculaire	Altération par des globulines anormales	Maladie de kahler Maladie de waldenström

(1) : Coagulation intravasculaire localisée, (2) : Coagulation intravasculaire disséminée,
P.D.F : Produits de dégradation de la fibrine.

IV.2. L'effet de l'hôte sur la tumeur : l'immunité anti-tumorale

Au cours de l'histoire naturelle du développement tumoral, la réponse immunitaire se révèle inefficace. Ce constat est à l'origine de nombreux travaux de recherche dont l'objectif à terme est de concevoir de nouvelles approches thérapeutiques du cancer. Quels sont les mécanismes mis en œuvre par le système immunitaire pour éliminer les tumeurs et quels sont les moyens de défense de la cellule cancéreuse ? (Véronique et al., 2003).

IV.2.1. Nature des antigènes tumoraux

Plusieurs catégories d'antigènes de tumeur peuvent être distinguée chez l'homme. Ils peuvent être spécifiques de cellules tumorales ou simplement associées aux tumeurs. Les cellules tumorales, du fait de toutes leurs anomalies génétiques et métaboliques, engendrent des protéines anormales. Jusqu'ici, on a pu distinguer trois sortes d'antigènes de tumeurs (Coulie., 2003).

- ♦ **Les antigènes codés par des gènes mutés** : Le changement d'un nucléotide était responsable du changement d'un acide aminé dans le peptide antigénique, alors elle peut rendre immunogénique car la présence du nouvel acide aminé permet au peptide de se lier au HLA (Humain Leucocyte Antigen) alors qu'il ne le peut pas dans les cellules normales (Wang et al., 1999).
- ♦ **Les antigènes spécifiques des tumeurs** : appelés aussi antigènes « publics » lorsque leur expression est partagée par différents types histologiques de cancers.

Ils peuvent être le produit d'un gène normalement présent dans le génome, mais qui ne s'exprime pas dans les cellules normales adultes. C'est le cas des gènes BAGE (Bladder Antigène), GAGE (GAstric Antigène) qui appartiennent à la même famille (Véronique., 2003). Autres antigènes spécifiques de tumeurs sont des protéines présentes chez le fœtus et dont les cellules tumorales représentent la synthèse à l'état adulte comme le d- foetoprotéine (Boon., 1997 ; Rosenberg et al., 1996 ; Bourgault et al ; 2000 ; Rensing., 1995).

- ♦ **Les antigènes associés aux tumeurs :** ces antigènes peuvent être les produits de gènes de différenciation exprimés de façon limitée par les tissus sains, mais surexprimés ou amplifiés dans les tissus cancéreux correspondants, c'est le cas d'Antigène Spécifique de la Prostate (PAS), et l'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) (Eynde et al., 1999 ; correale et al., 1997; veronique et al ; 2003).

IV.2.2. Echappement tumoral à l'immunosurveillance

Burnet a appelé immuno surveillance, la capacité du système immunitaire de détecter les cellules tumorales et de les détruire (Travers., 1997), mais malheureusement, la tumeur est capable de le combattre, voire le paralyser, et cela en réalisant de multiples mécanismes d'échappement (Pardoll., 1998). On peut rappeler la faible immunogénicité des cellules tumorales qui permet un défaut d'induction ou de maintien de la réponse immunitaire (Travers., 1997). Celle-ci est en partie due à une faible densité de peptides à leur surface qui n'atteignent pas le seuil suffisant pour une reconnaissance efficace par le TCR. On sait en effet que l'expression du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) peut être déficiente dans les cellules tumorales en particulier dans les lésions métastatiques (Garrido et al., 1997 ; Marincola et al ; 2000). Cette tolérance peut également résulter de la sécrétion des facteurs suppresseurs par les cellules tumorales comme les cytokines inhibitrices des réponses immunitaires TGF- β (Tumor necrosis Factor- β), IL -10 (Interleukin -10) (Chouaib., 1997 ; Matzinger., 2002 ; Sakaguchi., 2000 ; Maccal., 1999).

IV.2.3. La réponse immunitaire antitumorale

La réponse antitumorale innée constitue une première ligne de défense de l'organisme contre les cellules tumorales. Cette réponse n'implique pas la reconnaissance spécifique de l'antigène et ne nécessite pas de sensibilisation préalable. Elle est assurée par plusieurs effecteurs dont les plus importants sont des cellules NK (Natural Killer), et les cellules phagocytaires (Travers. J ; 1997 ; Bach JF ; 1999). La réponse antitumorale adaptative se déroule lorsque les cellules de l'immunité innée n'ont pas été suffisamment efficaces pour éliminer toutes les cellules anormales, les cellules tumorales peuvent être reconnues spécifiquement par les lymphocytes T ou B. La réponse antitumorale doit être déclenchée par une cellule présentatrice d'antigène (CPA), il a été démontré que les cellules dendritiques étaient les CPA les plus efficaces pour engendrer des effecteurs cytotoxiques spécifiques des cellules tumorales *in vivo*. La lyse spécifique de cellule tumorale par des lymphocytes T cytotoxiques est la phase effectrice d'une réponse immunitaire « idéale », lorsqu'elles sont activées, les cellules effectrices peuvent lyser les cellules tumorales qui présentent l'antigène (Rodriguez et al., 1999 ; Barry et al., 2002).

V. Les marqueurs biologiques des cancers

Les marqueurs tumoraux sont des substances qui sont produites principalement par les cellules cancéreuses et qui l'on retrouve dans le sang ou les urines. Elles peuvent être des molécules présentes normalement mais dont le taux est augmenté au cours de certains cancers (Larra., 1984). Les marqueurs sont utiles certainement en clinique humaine, on peut les classer en deux grands groupes. Les substances secrétées par la tumeur qui sont représentées par des substances apparaissant dans le sang ou l'urine est secrétées par les cellules tumorales elles mêmes ou le stroma de la tumeur (Larra.,1984).

- ♦ **Antigènes Oncofœtaux :** L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est une glycoprotéine normalement présente dans le tube digestif du fœtus, retrouvé à des taux anormaux dans le plasma et différents liquides biologiques de patients atteints de certains cancers (côlon, pancréas, seins, ovères, utérus, rectum, etc...). L'alpha-foetoprotéine (α -FP) est une α_1 -globuline de la circulation fœtale retrouvée au cours des hépatocarcinomes et de façon moins fréquente au cours de cancers du tube digestif, du rein et de la prostate (Larra.,1984).
- ♦ **Hormones :** Certaines tumeurs des glandes endocrines secrètent leur propre hormone. Quelquefois la production d'hormones est ectopique au cours de tumeurs non endocrines, Exp : les cancers des branches qui peuvent produire de la calcitonine. Les tissus tumoraux peuvent sécréter certains métabolites ou catabolites, ainsi dans les neuroblastomes les métabolites urinaires des catécholamines peuvent être augmentés (Larra .,1984).
- ♦ **Polyamines :** Ce sont les cations organiques impliqués dans le développement de la cellule normale et cancéreuse, Exp : putrescine, spermidine. Leur taux est augmenté dans les urines, le sérum, les hématies ou le liquide céphalorachidien au cours de nombreux cancers.(Larra.,1984)
- ♦ **Immunoglobulines :** Leur production exagérée monoclonale est principalement observée dans les proliférations malignes des lymphocytes β et surtout des dysglobulinémies.

Le deuxième groupe de marqueurs biologiques est caractérisé par des modifications biologiques associées à la tumeur : modifications des paramètres plasmatiques ou urinaires concernant de nombreuses substances comme des enzymes, des protéines, et due soit à la masse tumorale elle-même, soit à sa localisation particulière comme les phosphatases alcalines et acides, les lysosymes et les proteines inflammatoires (Larra., 1984).

V.1. Utilité des marqueurs biologiques dans le dépistage des cancers

Le dépistage d'un cancer consiste à détecter celui-ci avant l'apparition de tout signe clinique. Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de test biologique spécifique permettant de dépister un cancer chez un individu apparemment sain. On sait aujourd'hui que seuls quatre marqueurs tumoraux peuvent être utiles pour dépister des cancers. Un de ces marqueurs est la calcitonine (CT) pour la détection précoce des cancers médullaires de la thyroïde dans les familles à risque. Les trois autres marqueurs utilisés pour le

dépistage sont l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et sa sous unité bêta libre (hCGB) pour le dépistage des cancers du placenta chez les femmes à risque et l'alphafoetoprotéine pour le dépistage des cancers du foie chez des sujets à risque. On note que on peut également trouver des marqueurs dans des maladies non cancéreuses. A l'inverse, l'absence de marqueur biologique n'indique pas l'absence d'un cancer. La cause la plus fréquente d'une élévation d'un marqueur tumoral en l'absence de cancer est une cause infectieuse ou inflammatoire. Toute infection ou inflammation. Par exemple dans les poumons ou dans l'abdomen, peut provoquer l'élévation du taux d'un marqueur tumoral dans le sang (Larra., 1984)

V.2. Intérêt des marqueurs biologiques au moment du diagnostic puis de traitement

La plupart des marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des patients avec un cancer au cours du traitement et après celui-ci (Andrien., 1997). Au cours du traitement, le dosage des marqueurs est un des éléments qui va permettre au médecin de suivre la réponse à un traitement. Et d'ajuster celui-ci au cas de chaque malade. Au début du traitement, le dosage d'un ou de plusieurs marqueurs va aider le médecin à établir ou à préciser son diagnostic. Au cours du traitement, l'évolution du taux des marqueurs va permettre au médecin de mieux adapter son traitement, si un traitement est efficace, le taux d'un marqueur doit progressivement baisser. A l'arrêt du traitement le dosage des marqueurs va permettre de vérifier que la maladie est contrôlée, stabilisée ou éradiquée (Larra.,1984).

VI. Le diagnostic du cancer

Le diagnostic de cancer peut se définir comme la découverte d'une tumeur maligne chez un patient en présence d'un symptôme d'alerte. Le diagnostic du cancer est le résultat de la participation de plusieurs disciplines : les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, des données de l'imagerie et des données du laboratoire, dans la quasi-totalité des cas, il faut exiger comme preuve un examen anatomo- pathologique. L'évaluation pré- thérapeutique nécessite un bilan d'extension celui-ci est la base d'un classement du patient dans un groupe pronostique (Scotté et al., 2002).

VI.1. Les circonstances de découverte

Le cancer est détecté suite à l'apparition des 07 symptôme classiques « semi précoce : modification apparente d'une « verue » ou d'un « grain de beauté », apparition des troubles fonctionnels digestifs ou urinaires, persistance d'une voie enrouée ou d'une toux troubles permanents de la déglutition, une plaie qui ne guérit pas ou une tumeur qui ne disparaît pas, une hémorragie digestive ou urinaire, une hémoptysie , des métorragies, une tuméfaction palpable surtout si elle est indurée, en particulier dans le sein. Mais les trois symptômes d'alerte majeurs sont : Hémorragie, tumeur, persistance d'un symptôme depuis plus de trois à quatre semaines. Mais d'autres symptômes peuvent apparaître tardivement : Une douleur, des signes de compression locale, une altération de l'état générale, un syndrome inflammatoire mal expliqué, une complication, en particulier infectieuse, sur un cancer superficiel développé dans une zone septique ou partiellement nécrosée (Scotté et al., 2002).

VI.2. Clinique

L'anamnèse ou l'interrogatoire de l'histoire de la maladie nécessite que le patient soit détendu et que le médecin soit attentif. Elle doit rechercher les symptômes évocateurs de l'altération de l'état général ou de métastase, elle doit également tenir compte des antécédents familiaux de cancer : « prédisposition génétique au cancer », le statut social du malade (Tabac, pratiques sexuelles), et de certains antécédents médicamenteux prédisposant au cancer. L'examen clinique cherche à préciser les dimensions de la tumeur si elle est perceptible. L'examen clinique n'aboutit qu'au diagnostic histologique. Dans la règle, toute thérapeutique requiert un diagnostic anatomo- pathologique (Scotté et al., 2002).

IV.3. Anatomie pathologique Sauf exception, c'est une faute de débiter un traitement sans preuve histologique ou au minimum cytologique de certitude (Yaker., 1985).

♦ Cytologie

L'examen cytologique permet le diagnostic du cancer à cause des anomalies cytologiques, mais à l'exception des leucémies il est insuffisant à lui seul pour affirmer les particularité de la tumeur Les cellules sont recueillies soit par ponction d'une masse, ou cytoponction, dont les complications sont exceptionnelles, en dehors d'un hématome au point de ponction, soit par ponction d'un épanchement (ascite), soit par exfoliation (col, cavité buccale, lavage broncho-alvéolaire). La réponse est rapide et faible lorsque le prélèvement est correct, les faux positifs sont rares (Scotté et al., 2002).

♦ **Biopsie**

La biopsie étudie les anomalies cellulaires mais aussi les anomalies architecturales du tissu cancéreux. La biopsie des lésions superficielles (peau col utérin, la cavité buccale) est facile à réaliser par le généraliste, le prélèvement doit rapidement être fixé dans le liquide de bouin. La biopsie des lésions infracliniques ou profondes : la microbiopsie à l'aiguille est réservée au radiologue pour les lésions infracliniques. L'examen anatomo- pathologique peut être en pré-opératoire soit sur un prélèvement par endoscopie qui permet d'observer la tumeur et de faire des prélèvements précis (ORL, bronches, estomac, colon...). Soit sur des prélèvements obtenus par imagerie interventionnelle (sein, foie, rein, prostate, poumon..). L'examen anatomopathologique d'une pièce opératoire permet de préciser le type histologique rencontré, d'étudier la différenciation en vue d'un classement en grades et de préciser l'état d'envahissement des ganglions (Scotté et al., 2002).

VI.4. Bilan d'extension

La connaissance du développement habituel des cancers permet de définir des bilans d'extension indispensables pour les traiter, les bilans para-cliniques doivent être raisonnablement complets. Le bilan d'extension (clinique, radiologique, isotopique, endoscopique, biologique) est orienté et modulé par le type de cancer, l'âge du patient et le traitement envisagé (Yaker., 1985).

A. Examen clinique

L'examen clinique on cherche à évaluer l'extension locale site et dimensions de la lésion, aspect macroscopique, fixation éventuelle aux organes de voisinage, par exemple l'examen clinique du pelvis (toucher combiné à la palpation abdominale) apporte des renseignements au moins aussi utiles que les examens paracliniques. Et l'extension régionale : recherche de l'envahissement ganglionnaire dans l'air lymphatique drainant le site de la tumeur, en notant le siège des ganglions, leur volume, leur fixité par rapport à la peau, aux muscles, à l'axe vasculaire. Et l'existence des métastases à distance : ganglionnaires, cutanées, hépatiques, cérébrales et on cherche aussi à évaluer l'existence des syndromes paranéoplasiques. Les examens para- cliniques seront choisis en fonction du site de tumeur, leur objectif sera expliqué aux spécialistes qui en auront la charge (Scotté et al., 2002).

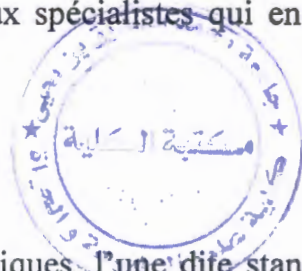
B. Imagerie

♦ **Radiologie conventionnelle**

Elle consiste à utiliser deux types de techniques, l'une dite standard qui n'utilise aucun artifice particulier : mammographie, radiographie du thorax, des os. L'autres dites spécifique après opacification qui importent l'utilisation de produits de contraste opaques aux rayons X (Scotté et all., 2002).

♦ **Echographie et écho-endoscopie**

Cet examen peu coûteux, simple et non invasif est à demander en première intention pour une masse abdomino- pelvienne. Il visualise correctement les voies biliaires, le foie, les reins, parfois le pancréas et même le péritoine, la prostate par voie endo- rectale... L'écho- endoscopie permet d'apprécier l'extension pariétale et ganglionnaire locale des



cancers endocavitaires, œsophage et rectum, elle permet éventuellement des biopsies échoguidées (Scotté et al., 2002).

♦ **Tomodensitométrie (TDM)**

La TDM classique est réalisée avant et après injection de liquide de contraste iodé. Elle permet un bilan d'extension au niveau de la tête et du cou, du thorax et de l'abdomen. Les clichés ou les enregistrements permettent en une seconde l'interprétation. La TDM actuel à rotation continue présente plusieurs intérêts : le temps d'acquisition est très court, une diminution de la quantité de produit de contraste nécessaire et un traitement informatique des images permettant la reconstitution d'images 3D volumiques (Yaker., 1985).

♦ **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Elle présente plusieurs avantages par rapport à la TDM : absence d'irradiation, meilleur contraste des tissus avant même l'injection de produit iodé, l'IRM a supplanté la TDM pour l'évaluation des images cérébrales mais elle est contre indiquée en cas de présence d'un stimulateur cardiaque ou de clips chirurgicaux. Ses inconvénients majeurs son coût et la disponibilité des appareils (Scotté et al., 2002).

C. Examens endoscopiques

Ils sont utiles pour tous les organes creux : les bronches, le tube digestif, l'utérus ainsi que pour le médiastin (Yaker., 1985)

VI.5. Examens biochimiques

Cet examen est basé sur le dosage des marqueurs biologiques, en effet un marqueur biologique « idéal » serait un marqueur secrété sélectivement par les cellules tumorales, permettant de détecter la présence du cancer au stade infraclinique (Larra., 1984).

VII. L'angiogenèse dans les tumeurs

VII.1. Définition

L'angiogenèse se définit comme un processus complexe multi-étapes qui mène à la formation de nouveaux capillaires sanguins par l'excroissance ou le bourgeonnement de vaisseaux pré existants : capillaires ou veinules (Shing., 1992; Folkman., 1992). Il s'agit donc d'un processus qui assure une augmentation de l'apport nutritionnel et un phénomène d'expansion tissulaire (Folkman., 1995; Cotran., 1976). Ce processus peut intervenir au cours d'évènements physiologiques tels que l'extension du réseau de l'embryogenèse et du développement fœtal, au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de nombreuses situations pathologiques comme la cicatrisation, l'inflammation, les maladies angiogéniques et l'invasion tumorale (Folkman., 1995).

VII.2. L'angiogenèse tumorale

Depuis les travaux de Folkman en 1971 (Merler et al., 1971), il est établi que l'angiogenèse est indispensable à la survie et à la croissance des tumeurs solides, ainsi qu'à la formation de métastases. La néovascularisation va favoriser la croissance tumorale à la fois par un effet de perfusion (plus efficace que la simple diffusion par l'apport en oxygène et en nutriment) et par un effet de régulation paracrine liée à la production de facteurs de croissance par les cellules stromales et/ou cellules endothéliales des capillaires néoformés (par exemple : bFGF, insulin-like growth Factor (ILGF), platelet-derived growth factor (PDGF), ...); ces facteurs étant délivrés aux cellules tumorales pour leur croissance. L'acquisition du phénotype angiogénique par une tumeur résulte d'une rupture de l'équilibre local entre inducteurs et inhibiteurs de l'angiogenèse avec une bascule en faveur des inducteurs angiogéniques (Fig 3) (Campbell., 1997 ; Chiron et al., 2003)..

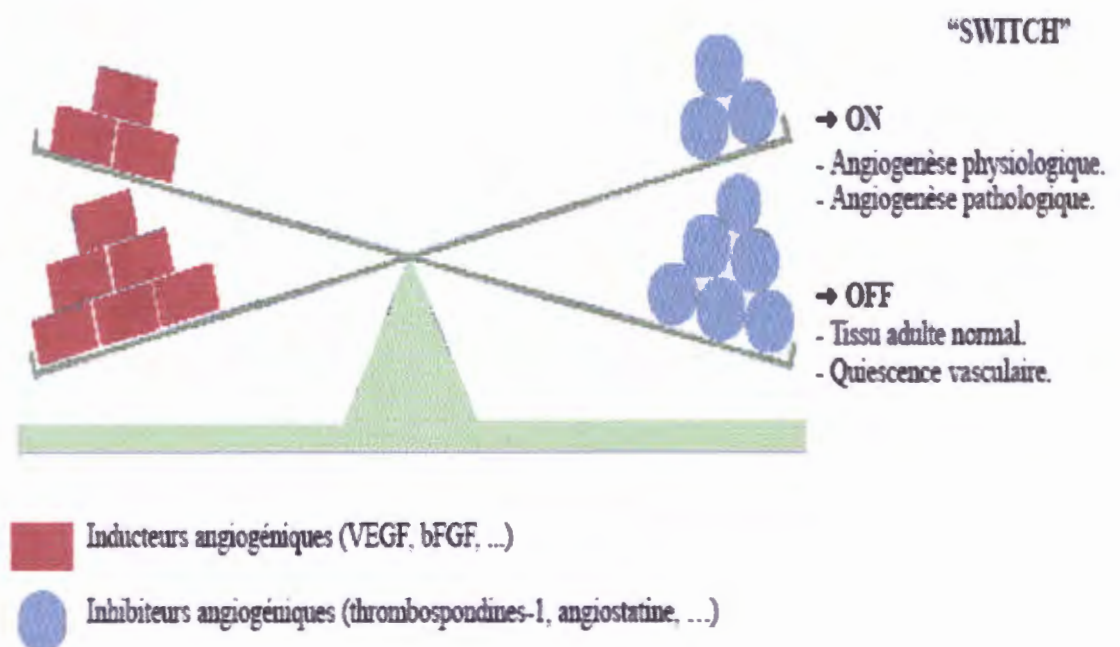


Figure 3. *Hypothèse du mécanisme angiogénique (Folkman., 1995).*

VII.3. Mécanismes de l'angiogenèse

Le mécanisme de l'angiogenèse est assez complexe. On peut schématiquement distinguer 5 stades :

- ♦ **L'activation des cellules endothéliales** : l'ischémie tissulaire (insuffisance ou arrêt la circulation du sang dans un tissu dans un organe) entraîne la production de VEGF. C'est l'apparition du signal angiogénique.
- ♦ **La dégradation** : ce signal active les cellules inflammatoires qui vont libérer de nouveaux facteurs qui vont augmenter le signal angiogénique celui- là incite des cellules vasculaires endothéliales à produire des protéinases extracellulaires tels que MPA (Urokinase Plasminogen Activator) et plusieurs métalloprotéinases de la matrice (MMP), ces enzymes détruisent la membrane basale qui entoure les cellules endothéliales pour permettre leur migration. On différencie les métalloprotéinases en collagénases, les gélatinase et les tromélinases (Asahara et al., 1995).
- ♦ **La migration** : Les cellules endothéliales migrent en nombre vers le signal angiogénique. Ce phénomène est intensifié par les fragments de protéines issues de la dégradation des parois de vaisseaux. Cette migration se fait par l'intermédiaire des molécules d'adhésion transmembranaires, les intégrines. Le mouvement des cellules endothéliales dépend de facteurs chimiotactiques. Certain récepteurs à la surface des cellules endothéliales interagissent avec des récepteurs stromaux dans le mouvement des cellules endothéliales (Ferrara et al., 1989; Wakui et al., 1999).
- ♦ **La prolifération** : Elles prolifèrent pour former des néovaisseaux, les capillaires émmant des artérioles et des veinules vont se rejoindre pour former les anastomoses (Ferrara et al., 1989).
- ♦ **La différenciation** : Les cellules se différencient en une structure de type capillaire pour former un réseau vasculaire nécessaire au développement de tissu permettant le passage du sang (Senger et al., 1998) (fig 4).

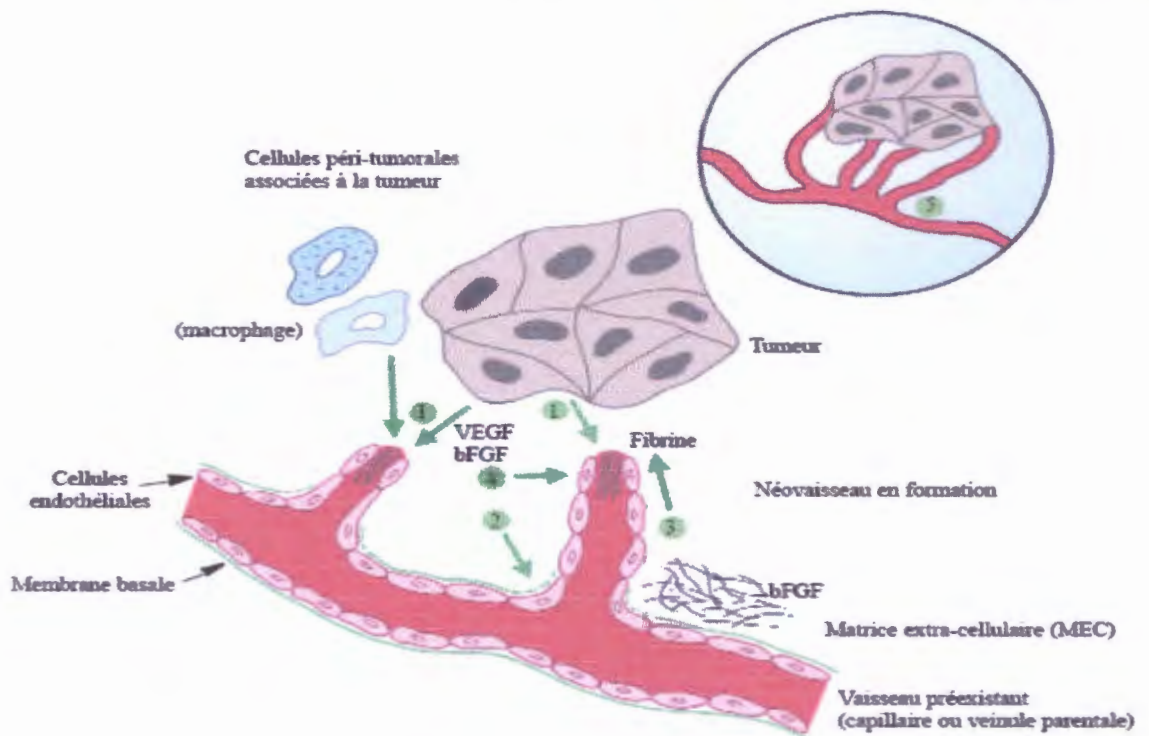


Figure 4. Les principales étapes de l'angiogenèse tumorale (Senger et al., 1998).

VII.4. Les facteurs intervenant dans le processus angiogénique et leurs rôle dans la régulation de ce processus

VI.4.1. Rôle de l'hypoxie : régulation par l'oxygène

Les cellules eucaryotes sont sensibles à l'oxygène et s'adaptent à l'hypoxie par la régulation de nombreux gènes y compris VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), EPO et les gènes de la voie de la glycolyse (Berra et al., 2003). Le facteur inducible de l'hypoxie (HIF-1) est le « master » dans cette réponse (Semenza., 2001; Gothié et al., 2002). En effet, en présence d'O₂, ce facteur est trouvé sous forme hydroxylé. Sous cette forme peut être reconnue par la protéine VHL (Von- Hippel- Lindeau). Ce complexe recrute d'autres protéines, ce qui lui permet d'être reconnu et dégradé par un protéasome, ce qui maintenir un taux de HIF-1 faible. Or ce dernier est un facteur de transcription de VEGF notamment, donc l'O₂ permet de réguler l'angiogenèse (Berra et al., 2003).

VII.4.2. Le rôle d'un déséquilibre d'induction angiogénique

L'acquisition du phénotype angiogénique par une tumeur résulte d'une rupture de l'équilibre local entre inducteurs et inhibiteurs angiogéniques (Bouck et al., 1996 ; Hanahand et al., 1996) . Les facteurs ou inducteurs angiogéniques qui déclencheront ou entretiendront la formation d'une néovascularisation proviennent des cellules tumorales, des cellules inflammatoires associées à la tumeur, des cellules du stroma péri-tumoral (macrophages, fibroblastes). Dans la matrice extra cellulaire (MEC), il existe un stockage par capture des facteurs angiogéniques, lorsque la MEC est dégradée au cours de la progression tumorale, les facteurs qui y sont libérés et deviennent actifs (VEGF, bFGF) (Asahara et al., 1995 ; Pepper et al., 1992).

VII.4.3. Le rôle d'une modification génétique

La surexpression d'inducteurs angiogéniques par les cellules tumorales et peritumorales ne semble pas être le seul événement nécessaire pour initier le processus angiogénique, en effet, il apparaît que la perte d'expression de certains inhibiteurs angiogéniques endogènes et des altérations géniques interviennent dans l'acquisition du phénotype angiogénique, une étude récente suggère que la perte d'expression de l'antiangiogène thrombospondin 1 (TSp-1) est un événement clé de la commutation angiogénique. Par ailleurs, des altérations géniques, comme l'activation de l'oncogène ras (Ha-ras Ki-ras) ou l'inactivation de l'oncogène suppresseur de tumeur P53, interviennent dans la régulation d'un des facteurs angiogéniques, le VEGF (Kiestler et al., 1994; Rak et al., 1995 ; Filleur., 2003).

VII.4.4. Le rôle des activateurs endogènes

Chodak fût le premier à mettre en évidence une activité angiogénique (Stimulation de cellules endothéliales) dans les urines de patients ayant une tumeur de vessie. Il a également montré que l'on pouvait déclencher une réponse angiogénique positive dans la cornée de lapin avec des explants de tumeurs vésicales comparativement au tissu sain (Chodak et al., 1984 ; Chodak et al 1988). Puis grâce aux techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire, de nombreux inducteurs angiogéniques ont été isolés ou identifiés dans le tissu normal et dans les milieux biologiques comme le sérum et les urines ces principaux facteurs sont :

- ♦ **basic- Fibroblast Growth Factor (bFGF)**

Le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF ou FGF-2) est une simple chaîne polypeptidique de 146 acides aminés non glycosylés. Il appartient à une famille de peptides structurellement et biologiquement apparentés qui possèdent une forte affinité pour l'héparine (Shing et al., 1984). Le bFGF peut être synthétisé, par des cellules tumorales en culture par les cellules stromales et par les cellules endothéliales vasculaires qui possèdent des récepteurs membranaires de ce facteur (régulation autocrine). Les réponses induites par le bFGF sont représentées par la prolifération, la migration cellulaire, la production de protéases favorisant la dégradation de la MEC et la néo vascularisation (O'brien. 1997 ; Allen ., 1993 ; Yoshimura et al., 1996).

- ♦ **Vascular Endothelial growth Factor (VEGF)**

Le facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires est une glycoprotéine dimérique d'environ 46K da. Le VEGF ou VEGF-A appartient à une famille de facteurs angiogéniques présentant une grande homologie structurale et qui comprend les VEGFC. B. D. ainsi que le PGIF (Placenta Growth Factor) (Ferrara et al., 1999, Ferrara et al., 1997). Le VEGF peut être synthétisé par les cellules tumorales, par les cellules stromales associées à la tumeur (Fukumura et al., 1998) et par des cellules non transformées (macrophage, cellules épithéliales vésicales, prostatiques, pulmonaires). Il s'agit d'un facteur spécifique des cellules endothéliales qui stimule la migration et la prolifération des cellules endothéliales et augmente la perméabilité vasculaire permettant l'extravasation de protéines plasmatiques et la

formation d'un gel de fibrine qui favorise la migration des cellules endothéliales (Ferrara et al., 1989 ; Campbell., 1998 ; Dvorak., 1995).

VII.5. L'inhibition de l'angiogenèse : une nouvelle voie thérapeutique

L'importance de l'angiogenèse dans le développement tumoral a conduit à rechercher, à des fins thérapeutiques, des moyens permettant de l'inhiber. Parmi les inhibiteurs de l'angiogenèse, différents groupes de composés sont en développement ; des petites molécules inhibitrices de métalloprotéase, des anticorps anti- VEGF, des anti-intégrines, des peptides ou protéines anti- angiogéniques (Chiron., 2003). Un traitement anti-angiogénique n'a pas pour but la destruction de cellules tumorales, il vise essentiellement les cellules endothéliales en empêchant leur division dont le résultat est un état de quiescence vasculaire. Les composés anti-angiogéniques peuvent agir à plusieurs niveaux (Campbell., 1997; Gingras., 1997).

1. Inhibition de la synthèse de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales (Singh et al., 1995 ; Fournier., 2003).
2. Inhibition de la liaison des facteurs angiogéniques aux récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales (Pesenti., 1992).
3. Inhibition du signal angiogénique intra-cellulaire.
4. Altération des interactions entre cellules endothéliales et MEC comme l'inhibition de la dégradation de la MEC (Escudier et al., 2002 ; Hochedez P., 2003).

VIII. Principes du traitement des cancers

VIII.1.1 La chirurgie

Elle a constitué pendant longtemps la seule arme dirigée contre le cancer, c'est la modalité thérapeutique la plus ancienne et la mieux connue du traitement des tumeurs solides. La chirurgie oncologique est vaste, puisqu'elle concerne le cancer à toutes les étapes de son développement dans des localisations très variées. Le traitement chirurgical peut avoir pour objectif soit l'éradication de la tumeur (traitement curatif) soit la réduction du volume tumoral, soit plus modestement le confort du malade pendant sa survie. L'exérèse de la tumeur s'avérant impossible du fait de sa localisation, ou de son extension locale, régionale ou générale (traitement palliatif). Le traitement chirurgical peut également constituer parfois un complément thérapeutique et dans de rares cas seulement, un traitement préventif (lésions précancéreuses) (Yaker., 1985).

La chirurgie à visée curative consiste en l'exérèse de la tumeur (souvent de tout l'organe lésé). La chirurgie palliative a pour objectif d'améliorer le confort du malade pendant sa survie, et les effets secondaires des traitements. La chirurgie de prévention consiste en l'exérèse de lésion précancéreuse dont on connaît le potentiel élevé de transformation maligne. Mais le point faible de la chirurgie est qu'elle agit localement et n'a donc pas d'action sur les éventuelles métastases. C'est pourquoi l'opération chirurgicale est parfois complétée par un traitement dans le but est de détruire d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles et donc de prévenir des récurrences (Scotté et al., 2002 ; Yaker., 1985 ; Magnol et al., 1983).

VIII.2. La radiothérapie

La radiothérapie occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique contre le cancer. Elle peut être utilisée seule ou associée avec la chirurgie ou la chimiothérapie. Ses indications dépendent essentiellement de l'extension du volume de la tumeur et de sa situation topographique. Si la tumeur est volumineuse, la radiothérapie va réduire son volume et facilitant ainsi l'exérèse chirurgicale. Dans le cas de métastases, elle possède un rôle réducteur ou bien préventif. La radiothérapie consiste à partir d'une source, en l'émission de radiations particulaires directement ionisante, ou bien électromagnétique. L'ionisation du milieu qui en découle, entraîne des lésions moléculaires plus ou moins importantes et à manifestations biologiques variables. L'effet des rayonnements dépend essentiellement de la source et de la radiosensibilité de la cellule. Les principales méthodes utilisées en radiothérapie sont : la téléradiothérapie, la brachyradiothérapie : radiothérapie courte, directe ou curiethérapie, ici, les sources radioactives sont soit au contact soit à l'intérieur des tissus tumoraux, et la radiation métabolique qui consiste à administrer par voie générale d'isotopes ou de leurs vecteurs qui se concentrant électivement dans certains tissus en raison de leur métabolisme (Larra., 1984; Magnol et al., 1983; Yaker., 1985).

VIII.3. L'immunothérapie

L'objectif des traitements est de détruire les cellules tumorales par l'induction d'une réponse immunitaire cytotoxique et spécifique. Les systèmes effecteurs impliqués sont des anticorps et des cellules T8 cytotoxiques. L'immunothérapie peut être active ou

passive ou encore adoptive. Cette dernière se traduit par l'injection de cellules immunocompétentes au malade. L'immunisation passive qui a pour but d'apporter au malade des effecteurs cytotoxiques. C'est le cas d'injection de cytokines comme par exemple IL-2, INF-alpha qui sont devenus les traitements de référence dans les cancers du rein métastatique (Fig5). L'immunothérapie active qu'il s'agit d'induire in vivo chez le malade la réponse immunitaire. Elle peut-être spécifique ou non cette dernière est fondée sur la stimulation globale du système immunitaire, elle fait appel à des immunomodulateurs ou adjuvant de l'immunité. Alors que l'immunisation active spécifique est basée sur l'injection de cellules cancéreuses. D'une façon générale, la réponse thérapeutique à une immunothérapie sont meilleurs lorsque celle-ci est proposée à un stade précoce de la maladie (Negrier et al., 1998 ; Travers., 1997 ; Dudley., 2002 ; Bouet et al., 2000).

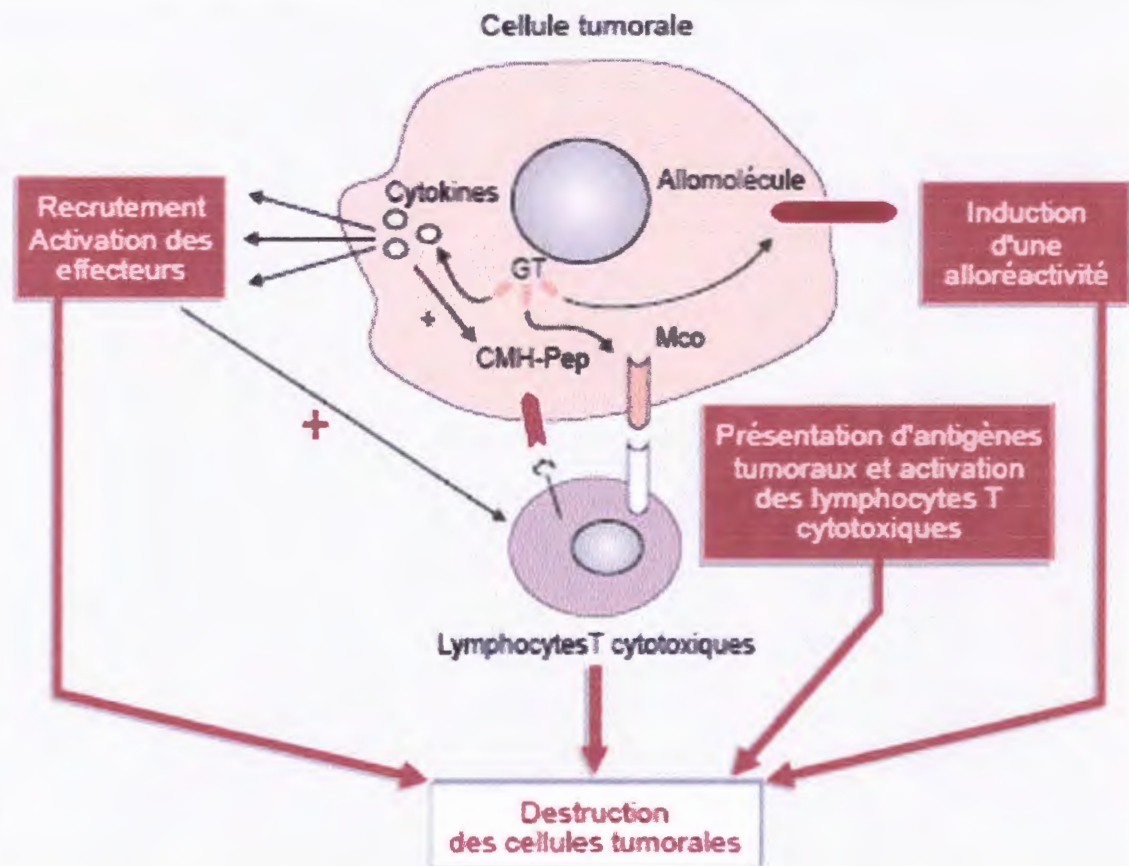


Figure 5. Modification génétique des cellules tumorales (Bouet et al., 2000).

VIII.4. L'hormonothérapie

Elle recourt à des hormones ou dérivés hormonaux pour influencer sur le métabolisme de certaines cellules tumorales pourvues des récepteurs hormonaux d'une sensibilité à leur égard (cancer du sein, prostate lymphoïdes). L'hormonothérapie a aussi un rôle secondaire dans le traitement des cancers de la thyroïde, de l'ovaire et de l'endomètre, on peut distinguer une hormonothérapie suppressive (chirurgicale) qui consiste à supprimer une source de sécrétion hormonale ou additive qu'il s'agit d'administrer des substances hormonales à des doses très supérieures aux doses physiologiques pour contrecarrer

l'action des hormones physiologiques (androgènes, anti-androgènes) (Larra., 1984 ; Magnol et al., 1983). Avant la prescription de la thérapie hormonale on doit s'assurer de l'état cardiovasculaire du fait de la toxicité qu'il est marqué pour les hormones sexuelles sur le système cardiovasculaire (Magnol., 1983).

VIII.5. l'induction de l'apoptose

La mort cellulaire programmée correspond à un ensemble de phénomènes aboutissant à la mort cellulaire par mis en oeuvre de système endogène qui est un moyen de protection contre la transformation cellulaire maligne. L'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses constitue une stratégie thérapeutique parfaitement logique. Puisque les cellules cancéreuses possèdent très fréquemment une hyper-activité des protéines à fonction anti-apoptique, l'inhibition de celles-ci, apparaît prometteuse. L'activation de plusieurs oncogènes, par exemple Myc, aboutit également à l'apoptose (Wang et al ; 2000 ; Kersy., 1973).

VIII.6. La chimiothérapie

La chimiothérapie constitue le traitement médicamenteux du cancer. Cette voie thérapeutique, qui connaît des progrès de plus en plus marqués ; utilise des substances cytotoxiques. L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une concentration suffisante de la substance cytotoxique dans la tumeur pendant une durée qui permet une efficacité maximale. Les molécules anticancéreuses agissent sur la cellule tumorale de différentes manières. Soit directement sur l'ADN et l'ARN et des protéines par les antimétabolites type méthotrexate soit sur le fuseau cellulaire en bloquant la division de la cellule par des drogues type colchicine (Scotte et al., 2002). Elle peut être administrée devant une maladie métastatique, pour obtenir une rémission partielle ou complète (chimiothérapie palliative), ou encore à visée curatrice lorsqu'il s'agit d'une tumeur germinale en plus métastatique. La chimiothérapie peut être associée à d'autre traitement dans un but curatif, et selon le moment d'intervention on distingue : une chimiothérapie néoadjuvante : dans ce cas, elle est administrée avant le traitement local (chirurgie ou radiothérapie) qui a pour but de réduire le volume tumoral, une chimiothérapie adjuvante : c'est l'inverse de la précédente. Elle est utilisée lorsque' il y a un potentiel élevé de récédives, après le traitement local (Larra., 1984 ; Lanore., 2002 ; Blackbey et al., 2000).

VIII.6.1. Les agents alkylants

Ils induisent des lésions d'ADN. Ces composés organiques électrophiles se fixent par des liaisons covalentes à certains des atomes constituant les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Ils sont bifonctionnels, c'est-à-dire capables de se fixer sur 2 atomes suffisamment proches ; il en résulte des pontages entre les deux brins d'ADN (pontage inter-brin) ou au sein d'un même brin (pontage intra-brin). Ces pontages sont responsables d'un défaut de réplication de l'ADN et donc de la mort cellulaire. Les sels de platines se comportent comme des agents alkylants bifonctionnels avec formation de pontages inter et intra-brins, les complexes ADN -platine sont appelés adduits (Espie., 1992 ; Bruce., 1996 ; Lanore., 2002). Dans cette famille, il existe des composés instables qui réagissent dans les quelques minutes qui suivent leurs administration (ex : mechloréthamine) au contraire, d'autres substances sont suffisamment stable pour être

administrés par voie orale (chlorombucil) ou nécessitent une activation par le système de cytochrome P450 pour devenir cytotoxique (Cyclo phosphamide) (Hardman., 1996).

VIII.6.2. Les antimétabolites ou S-dépendants

Ces médicaments ont un rôle clef dans le métabolisme cellulaire puisque ceux sont des analogues structuraux de composés impliqués dans la synthèse des bases nucléiques, leur action est maximale en phase S du cycle cellulaire (Espie et al ; 1992). L'action cytotoxique du fluoro-uracile se fait par deux mécanismes : Elle modifie la traduction en s'incorporant dans l'ARNm et inhibe la thymidylate synthétase (inhibition de la synthèse d'ADN (Magnol., 1983).

VIII.6.3. Les agents interagissant avec les microtubules

Ils agissent sur le fuseau mitotique en se fixant sur la tubuline libre, inhibant ainsi sa polymérisation en microtubules. Ils provoquent également la dépolymérisation en microtubules constitués. Les cellules sont alors bloquées en métaphase (Scotté et al., 2002).

VIII.6.4. Les substances d'origine naturelles

De nombreux médicaments doivent leur existence à la biodiversité du milieu naturel : les plantes, les organismes marins et les micro-organismes constituent une source importante de substances actives ayant un rôle essentiel en médecine (Newman., 2000). Dans le domaine des anticancéreux, environ 40% des cytotoxiques utilisés en chimiothérapie sont d'origine naturelle (Darocha et al., 2001). Parmi les médicaments anticancéreux provenant du milieu végétal on peut citer :

- ◆ **Podophyllotoxine**, isolée à partir d'une plante (*Podophyllum peltatum*) trop toxique pour être utilisée en chimiothérapie, la podophyllotoxine a donné naissance, après quelques modifications structurales, à deux composés anti-tumoraux inhibiteurs de la topo-isomérase II (Guéritte., 2003).
- ◆ **Les taxoïds**, inhibiteurs du désassemblage des microtubules (Guénard.,2003).
- ◆ **Les « vinca- alcaloïdes »**, inhibiteurs de l'assemblage de la tubuline : la vinblastine et la vincristine isolées de la pervenche (Guéritte .,2003). Les cellules normales ou cancéreuses exposées à un vinca alcaloïde présentent les changements caractéristiques de l'apoptose (Smets., 1994 ; Bruce., 1996).

VIII.6.5. Les effets secondaires de la chimiothérapie

Les anticancéreux présentent différents types de toxicités ; on peut citer :

◆ Toxicité hématologique

Le sang est le tissu le plus agressé, en effet, les antracyclines sont responsables d'une aplasie médullaire et entraînent des risques d'hémorragie et d'anémie (Chang., 1976 ; Fillastre., 1986 ; Pecking., 1997). Les alkylants entraînent une diminution des globules blancs et des plaquettes (Perry ., 1982).

♦ **Toxicité hépatique**

Cette toxicité est dose et temps dépendants, les substances cytotoxiques les plus hépatotoxiques sont : les nitrosurées, les alcaloïdes de pervenche, cyclophosphamide. Cette toxicité est caractérisée par une élévation importante des transaminases alcalines (Viotte., 1987 ; Guengerich., 1986).

♦ **Toxicité cardiaque**

Spécifique des doxorubicines, la toxicité cardiaque est caractérisée par une tachycardie, des arythmies, une dyspnée, une hypotension (Lipschaltz et al., 1991).

♦ **Toxicité rénale**

Les médicaments anticancéreux provoquent des insuffisances rénales graves. Les dérivés du cyclophosphamides formés dans le foie exercent un effet toxique sur les tubules en diminuant la réabsorption aqueuse et augmentant la sortie du sodium (Lahouel., 2005).

IX. Mécanismes de résistance de la cellule cancéreuse

La chimiothérapie demeure un traitement de choix pour les maladies avancées. Cependant, il est très fréquent que son efficacité soit provisoire et que la maladie réapparaisse après des périodes plus ou moins longues. Les raisons de ces échecs thérapeutiques sont multiples et complexes et peuvent être liées soit à l'hôte, soit à la tumeur et à son micro- environnement. Une tumeur peut être, pour des raisons encore peu élucidées, intrinsèquement résistante aux médicaments, ou peut développer au cours du traitement différents mécanismes de résistance (Isselbacher et al., 1994).

IX.1. La résistance intrinsèque

Cette résistance peut se développer suite à une réduction de l'accumulation des drogues dans la cellule (Kartner., 1983 ; Bradley., 1988). Par exemple, l'amplification des gènes codant pour les transporteurs de la famille des glycoprotéines P membranaires MDR (multiple drug resistance factor), augmente l'efflux des drogues en agissant comme des pompes (Kartner., 1983 ; Bradley., 1988) d'autres transporteurs spécifiques responsables du transport actif des médicaments à l'intérieur de la cellule, provoque une réduction de l'accumulation des drogues suite à des altérations (Gosland et al., 1996 ; Isselbacher et al., 1994)

Les glutathions et les antioxydants comme les peroxydases et les catalases, débarrassent la cellule des dérivés réactifs de l'oxygène (O_2 , OH^\cdot , H_2O_2) générés par plusieurs médicaments. D'autres groupes thiol auraient également un rôle dans la résistance au cisplatine (Sato et al., 1994 ; Doz et al., 1993 ; Gosland et al., 1996 ; Meijer et al., 1990). Les cytochrome P₄₅₀ métabolisent les drogues pour les rendre hydrosolubles et plus facile à excréter (Goldstein et al., 1989 ; Ghesman et al., 1993). L'altération du site d'action spécifique de la cible des médicaments anticancéreux, en modifiant sa structure peut générer une résistance, du fait, en multipliant le nombre de cible, la drogue en quantité insuffisante devient inefficace. La destruction du médicament est un autre mécanisme de résistance (Lanore., 2002 ; Chu et al., 1988 ; Dabholkar et al., 1992 ; Andrews et al., 1990).

IX.2. La résistance extrinsèque

IX.2.1. La résistance due à la cinétique tumorale

D'après les résultats de plusieurs travaux expérimentaux, les cellules malignes ne se divisent pas vite et aussi qu'une seule fraction de cellules est en cycle, l'autre ne se divise pas (la plus importante). Malheureusement, les médicaments anticancéreux agissent sur les cellules cancéreuses actives (qui se multiplient et prolifèrent) (Marell., 1993 ; Pand., 1996 ; Steeg., 2003).

IX.2.2. L'anatomie

Les résistances extrinsèques liées à l'anatomie correspondent aux situations où « la drogue n'arrive pas jusqu'à la tumeur ». Le défaut de la vascularisation au centre de la tumeur est responsable d'une hypoxie, diminuant l'activité métabolique des cellules tumorales réduisant ainsi l'accessibilité des agents anticancéreux (Espie., 1992 ; Lanore., 2002).

IX.2.3. Pharmacocinétique

Certaines drogues, comme le cyclophosphamide, doivent subir une transformation hépatique pour être actives. L'efficacité de la drogue dépend donc du fonctionnement hépatique. Ainsi toute insuffisance hépatocellulaire entraînerait, en théorie, une baisse d'activité de la molécule (Lanore., 2002).

L'expression altérée des gènes impliqués dans l'apoptose peut également être responsable de la résistance. Cette altération donne un avantage sélectif à la cellule tumorale car elle lui permet de s'affranchir de signaux de survie spécifiquement produits dans son tissu d'origine, et de lutter contre les signaux pro-apoptotiques générés par l'hypoxie (Huéber., 1997).

Le tableau 3 résume quelques causes de la résistance aux cytotoxiques.

Tableau 3. Quelques causes de la résistance aux cytotoxiques (Bruce., 1996).

Classe de composé	Mécanisme (s) de résistance
Antimétabolites Méthotrexate 5- Fluoro-uracile (5-Fu)	Altération du transport actif polyglutamation défectueuse augmentation de la DHFR (Di Hydro Folate Reductase) Altération des enzymes d'activation. Augmentation de la thymidylate synthétase
Agents alkylants Dérivés de la moutarde Nitrosurées	Réduction de l'absorption cellulaire Augmentation du glutathion cellulaire Augmentation de la réparation de l'ADN Augmentation de la réparation de l'ADN réduction de l'absorption cellulaire
Devisés du platine	Augmentation du glutathion cellulaire Amélioration de la réparation de l'ADN
Antracyclines	P – glycoprotéine Altération de l'activité des topoisomerase II Augmentation du glutathion cellulaire
Alcaloïdes naturels	Altération de la tubuline P- glycoprotéine

DISCUSSION

Le traitement anticancéreux actuel vise essentiellement à bloquer la multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses. La radiothérapie et chimiothérapie consistent en effet à détruire les cellules qui se divisent activement. Le problème de ces traitements est qu'ils ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses et que dans notre organisme dans les conditions normales, un certain nombre de cellules se divisent parfois à un rythme important, ces traitements vont s'attaquer non seulement aux cellules cancéreuses mais également aux cellules normales par exemple, les cellules de la moelle sanguine (moelle hématopoïétique), les cellules du tube digestif, les cellules de la peau une tumeur peut développer différents mécanismes de résistance. C'est pourquoi plusieurs hypothèses alimentaires et nutritionnelles faisant aujourd'hui l'objet des débats scientifiques pour la prévention des cancers. Des hypothèses fortes conduisant à des recommandations alimentaires et nutritionnelles générales sont :

- **La consommation de viande**

Les résultats des études sur les relations entre consommation de viande et risque de cancer sont parfois difficile à interpréter. Aussi, des résultats contradictoires ont pu être observés selon les localisations cancéreuses. Près de 100 enquêtes cas témoins et de cohorte ont examinés la relation entre consommateurs de viande et risque de cancer colorectal. La moitié des études a mis en évidence un risque relatif de cancer colorectal supérieur à 1,5 chez les consommateurs importants de viande par rapport aux faibles consommateurs. Cependant, moins de 10 études ont mis en évidence un effet protecteur avec un risque relatif inférieur à 0,75 statistiquement significatif. La consommation de viande peut générer le cancer de côlon par plusieurs composés et mécanismes : l'action néfaste de constituants comme les graisses animales qui augmentent la synthèse par le foie d'acides biliaires et de cholestérol, transformé en acides biliaires secondaires (cancérogènes) sous l'action des bactéries de la flore microbienne intestinale (Probst-Hensch et al., 1997 ; Bingham, , 1999 ; Norat et al., 2002).

- **Les apports en graisses**

Les données épidémiologiques accumulées jusqu'à une période récente suggéraient qu'une consommation élevée de graisse serait un facteur de risque possible de cancer de poumons, de côlon et du rectum du sein ou de la prostate. Ces résultats font cependant l'objet de controverses. Les études relatives aux fractions ou composants lipidiques (Acide gras, cholestérol,...), suggèrent qu'une consommation élevée en acides gras saturés serait un facteur de risque possible pour les cancers du poumon, côlon et rectum, sein, endomètre et prostate. Il existe peu de preuves scientifiques sur un rôle potentiel des acides gras monoinsaturés dans l'étiologie du cancer. Les mécanismes pouvant expliquer la carcinogenèse colorectal comprennent l'excrétion d'acides biliaires intestinaux et la production de composés radicalaires génotoxiques (Lee., 2000 ; Willett., 2000 ; Lipkin ., 1999).

- **Les fibres alimentaires**

De nombreuses études ont soutenu l'idée d'un effet protecteur des fibres alimentaires sur le cancer de côlon, de rectum et de pancréas. La presque totalité des études cas témoins sur le cancer colorectal suggère un effet protecteur des fibres. Cet

effet peut être expliqué par, l'augmentation de volume fécal, l'accélération de transit intestinal et la dilution des composés cancérigènes, la capacité des fibres de lier des substances mutagènes comme les acides biliaires secondaires. Mais cet effet potentiellement protecteur n'est cependant pas retrouvé par la majorité des études de cohorte (Howe., 1992 ; MacLennan., 1995; Alberts., 2000; Schatzkin., 2000; Sengputa., 2001 ; Bingham., 2003).

- **La consommation de café**

D'une façon générale, la consommation de café n'est pas considérée actuellement comme un facteur de risque important de la survenue des cancers cependant. Le rôle du café pourrait être délétère pour certains sites (Vessie). Des variations interindividuelles dans le métabolisme de la caféine pourraient être en relation avec la susceptibilité de certains sujets au risque de cancer. En effet la caféine est dégradée au niveau du foie par le cytochrome p450 1A2, également impliqué dans la formation de métabolites cancérigènes (amines aromatiques et hétérocycliques) (Sala., 2000; Tavani., 2000; Geoffroy Perez., 2001; Zeegers., 2001).

Des hypothèses encore non vérifiées et ne conduisant pas à des recommandations alimentaires et nutritionnelles ni générales, ni spécifiques sont :

- **Les composés alimentaires antioxydants**

Les antioxydants sont capables de piéger les radicaux libres et intervenir dans les mécanismes de protection contre leurs effets délétères. Les principaux antioxydants apportés par l'alimentation sont des vitamines (E, C et des caroténoïdes) des minéraux (Zinc, sélénium) et des micros- constituants végétaux (les polyphénols).

- **Vitamines et minéraux antioxydants**

L'observation de l'association entre une consommation suffisante de fruits et légumes et la diminution du risque de cancer a suscité de nombreuses recherches sur le rôle de la vitamine C, des caroténoïdes et de la vitamine E antioxydants apportés par ces aliments. Les essais d'intervention visant à tester des bénéfices d'une supplémentation en vitamines ou en minéraux antioxydants ont donné des résultats apparemment contradictoires. Il semble que les fortes doses d'antioxydants pourraient avoir des effets délétères en favorisant le cancer. Il a été démontré expérimentalement que des fortes doses d'antioxydants pouvaient avoir un effet pro-oxydant et ainsi avoir des conséquences contraires à celles avec des doses nutritionnelles (Blot., 1993).

- **Polyphénols**

Les polyphénols sont omniprésents dans tous les végétaux et répartis en quatre classes : Les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes et les stilbènes. Six études ont été réalisées en Espagne, Hawaï et Uruguay afin d'évaluer les effets protecteurs de plusieurs types de polyphénols contre le cancer : deux études en Espagne n'ont pu démontrer un effet protecteur sur les cancers du poumon et de la vessie, cependant, les autres études ont prouvé un effet bénéfique de la consommation de polyphénols sur le

cancer du poumon, de l'estomac et du tractus aéro-digestif supérieur avec des réductions estimés de 30 à 70% (Bravo., 1998 ; Yang., 2001). Deux types de polyphénols : les isoflavones et les lignanes, només « phytoestrogènes » pourraient jouer un rôle protecteur dans les cancers hormonodépendants (Bingham .,1998 ; Adlercreutz.,1997).

Une autre classe de polyphénols : les flavonoïdes qui sont des agents bioactifs présentes dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines, tiges, feuilles ; fleurs, pollens, fruits, grains, bois, peut réduire cette pathologie. Plusieurs travaux ont montré le rôle antioxydant et antiapoptotique des flavonoïdes dans la désactivation des radicaux libres responsables du déclenchement du processus cancérigène (Manwaring., 1988; Hanazaki., 1994; Cook .,1996. Lopez, 2000; Siess., 2000; Merghem., 2001; Lahouel 2003 ; Ligeret., 2004, Lahouel., 2005, Kbsa., 2006).

Les résultats des études épidémiologiques chimiques et expérimentales mettent en évidence au travers des choix alimentaires, il est possible de réduire le risque de certains cancers. En effet, promouvoir les facteurs de protection et réduire les facteurs de risque liés à la nutrition sont des moyens simples et efficaces pour prévenir les cancers.

CONCLUSION

La chimiothérapie reste d'un apport considérable dans le traitement du cancer et ce malgré les effets secondaires sur les tissus normaux qu'elle entraîne, elle serait plus bénéfique si on arrive à diminuer ses risques.

Le développement de nouveaux médicaments ciblant des phénomènes biologiques identifiés et spécifiques des cancers est en pleine expansion (Calvo et al., 2003) dont les perspectives sont diverses :

- La distillée vers les agents bloquant la transduction des signaux des récepteurs membranaires à leurs cibles nucléaires (Comme des anticorps monoclonaux dont la cible est les oncogènes) (Witton. et al ; 2003).
- L'orientation vers des cibles vasculaires comme la cellule endothéliale qui semble importante pour le développement du cancer (Calvo et al .,2003).
- Un autre domaine de recherche qui est le **bloquage des voies moléculaires** pouvant entrer les cellules tumorales dans le cycle cellulaire (inhibiteurs des Cdk ou des cyclines) ou l'action au niveau des points de surveillance.
- Le développement de molécules destinées à restituer ou induire la sensibilité à l'apoptose des cellules cancéreuses est en essai clinique (Bettaïb et al., 2003).
- Mais le retour à nos origines reste le domaine le plus fructueux par une meilleure exploitation des différentes substances naturelles ou bioactives.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Adlercreutz H., Mazur w., 1997.** Phyto-oestrogens and western diseases. *Ann Med.*, 29:95-120.
- Albert DS., Martinez M., Roe DJ., et al .,2000.** lack of effect of high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas phoenix colon cancer prevention physician's Network. *NEngl, Med*; 342:11
- Allen L.E., Maher P.A., 1993.** Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in an invasive bladder carcinoma cell line. *J. cell. Physiologie*, 155: 368-375.
- Al-Mehdi A.B.,et al.,2000.** Intravascular origin of metastasis from the profération of endothelium- attacked tumor cells; a new model for metastasis. *Nat Med.* 6(1): p.100-2.
- Andrews PA et Howell S.B.,1990.** Cellular pharmacology of cisplatin: perspectives on mechanisms of aquired resistance. *Cancer cells*, 2: 35-43.
- Andrien JM., Colonna P., 1997.** Evaluation, traitement et surveillance. Ed . Estem, Paris.
- Asahara T., Bauters C ., ZHnGL P., TAKESHITAS, Bunting S., FERRARA N.,**
- ISNER.J.M., 1995.** Synergistic effect of vascular endothelial growth factor on angiogenesis in vivo, *Coiculation*, 29:365-371.
- Bach JF., 1999.** Immunologie, 3^e éd paris, Flammarion Médecine- science, 344pages.
- Barry M., Bleach RC., 2002.** cytotoxic lymphocytes: all roads lead to death, *Nat. immunol*; 2:401-9.
- Berra E., PAGES G. et PPOUYSEGUR J., 2003.** Control of tumor angiogenesis Via p42/p44 MAP kinases and hypoxia. Therapeutic targets. Institute of signaling. Développement Biology and cancer research, CNRS-UMR 6543, centre Atoine- Lacassague, Nice, France, pp315-316.
- Betaieb A., Dubrez-Daloz L., Lanny S., Plenchette S., Robe C., Cathelin S, Solay E., 2003.** Bcl-2 Proteins: targets and tools for chemo-sensitisation of tumour cells, *Cur.Med. Chem. Anti-canc. Agents*, 3(4).p 307
- Bingham SA., 1999.**High-meat and cancer risk.*Pro Nutr Soc.*, 58:243-248.
- Bingham SA., Atkinson C, Liggins J, Bluck L., 1998.** Coward A.phyto-oestrogens: where are we now? *Br J.Nutr.*, 79:393-406.
- Bingham SA., Day NE., Luben R., et al., 2003 .** Detary fiber in food and protection againt colorectal, cancer in European prospective Investigation into cancer and Nutrition (IPIC); an observational study. *Lancet*: 1496-1501.
- Blakbey J.A., Ribeirov et croker J., 2000.** Parent satisfaction with education, support and decision making regarding their children's central venous access divices. *Can oncol .Nurs.J.*, 10 (1): 8-13.
- Blot WJ, Li JY.,Talur P.R., et al.,1993.** Nutrition intervention trials in lixian china: supplementation with specific vitamin/mineral combinations cancer incidence and disease. Specific mortality in the general population. *J. Natl .cancer Inst.*,85: 1483-1492.
- Boon T., Old LJ., 1997.** Cancer tumor antigens, *curr. Opin immunol.* 9: 681-683.

- Bouck N., Stelimak V., Hsu S.C., 1996.** How tumors become angiogenic, *Adv. Cancer Res*, 69: 135-174.
- Bouet- Toussaint F., Genetet N., Rioux- leclerq N., et al.,2000.** Interleukin 2. Expanded. lymphocytes from lymph node and tumor biopsies of human renal cell, carcinoma, breast and ovarian cancer. *Eur cytokine Nitw*; 11:217-24.
- Bourgault – villada I., Beneton N., Bony C. et al., 2000.** Identification in humans of HPV-16 E6 and E7 protein epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes in association with HLA –B 18 and determination of the HLA B18- Specific binding motif. *Eur J immuno*, 30: 2281-2289.
- Bradley G., Juranfa, P.F et ling, V.,1988.** Mechanism of multidrug resistance. *Biochem. Biophys. Acta*. 948: 87-128.
- Braud A-C., 2003.** Le cancer du sujet âgé: un cancer différent ou le même cancer mais avec des spécificités? *John Libbey Ennotext, Paris* pp. 5-6.
- Bravo L., 1998.** Polyphenols: chemistry dietary source metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev.*, 56: 317-333.
- Bruce A.C., Carmen J. A., Gregory A.C., paul C., 1996.** Les Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. *Médicaments anticancéreux* chap 51. by the Mc Grow Hill companies, New York : 1225-1270.
- Cabanne .F et Bonenfant J-L., 1980.** Anatomie pathologique (Principe de pathologie Générale et spéciale). Les presses de l'université Laval, Québec. Malouine S.A. éditeur, Paris.
- Calvo.F., Giovanelli H.B., 2003.** Nouvelles cibles moléculaires dans les traitements des cancers. *Chimie et santé publique*.
- Campbells,1997.** Advances in angiogenesis research: relevance to urological oncology. *J. urol*, 158: 1663-1674.
- Chambers A.F., Groun A.C., and Mac Donald. I.C.,2002.** Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2(8): p.563-72.
- Chang P., Riggs CE.Jr., scheerer MT., Wiernit PH., Bachur NR., 1976.** Combination chemotherapy with adriamycin and streptozotocin II. comparative correlation of augmented adriamycin toxicity carried by streptozotocin. *Clin phorm ther*; (20), 611- 617.
- Chironm LP., Vrignaud P., Polard H V. et Bissery., 2003.** Évaluation préchimique d'agents anti-angiogènes et antivasculaire. Paris, pp 317-318.
- Chodak G., wet Summer hayes L.,1984.** detection of angiogenesis activity in malignant bladder tissue cells. *J. Urol*, 132: 1032-1035.
- Chodak GW., Hospelhorn. V., Judge S.M., Mayforth R., Koeppen. H. et Sasse J., 1988.** Increased levels of fibroblast growth factor-like activity in urine from patients ...bladder or kidney cancer. *Cancer Res*, 48: 2083-2088.
- Chouaib S., Patuarel C., Caignard A et al., 1997.** The host- tumor immune conflict: from immune suppression to resistance and destruction. *Immunol Today*, 18: 493-497.

- Chu G et chang E., 1988.** Xeroderma pigmentosum groupe E cells lack a nuclear factor that binds to damaged DNA. *Science*, 242: 464-467.
- Clos.J., Marc.C et Yves M. ,2003.**Biologie cellulaire et moléculaire, Ellipes Edition Marketing S.A.
- Cook NC., Samman S., 1996.** Flavonoids- chemistry, metabolism cardoprotective effects and dietary sources.*J Nutr. Biochem.*, 7:66-76.
- Correale P., walmsley k., NierodaC et al., 1997.** In vitro generation of human cytotoxic T lymphocytes specific for peptides derived from prostate- specific antigen. *J Nalt cancer Inst*, 89: 293-300.
- Coster V., chalet F.P., 2005.**Cellule et tissu cancéreux. Faculté de médecine Necker enfants – malade, chap.9 :1-4.
- Cotran R., Folkman J., 1976.** Relation of vascular proliferation to tumor growth. In: Richter G.W; Epstein M.A. (Edit) *Intenn . Rev. exp. Patb.* 16: 207-248, Accademic press, New York, San Francisco, London.
- Coulie. P., 2003.** Immunologie des cancers : Antigènes reconnus par des lymphocytes T sur des cellules tumorales humaines. Chap.10. pp.109-119.
- Dabholkar M., Brostick Bruston, F. Weber, c.Bohr, V.,Eguvuagu, C. et reed E., 1992.** ERcc1 and ERcc2 expression in malignant tissues from ovarian cancer patients. *J. Natl cancer Inst*; 84: 1512-1517.
- Darocha AB., Lopes RM., Schwarts SG., 2001.** Natural products in anticancer therapy. *Curr.Oppin Pharmacol*, 1: 364-369.
- Doll. R.,1978.** An epidemiological perspective of the smoking: 20year's observations of British doctores, *Brit. Med, J.* ii: 1525- 1536..
- Domart. A. et Bourneuf. J., 1981.** Nouveau la rousse médical librairie la rousse, Canada.
- Doz F., Roosen N. et Rosenblum M.L., 1993.** Metallothionein and anticancer agents: the role of metallothionein in cancer chemotherapy. *J. Neurooncol.* 17: 123-129.
- Dudley ME., Wunderlich JR., Yang J.C., et al., 2002.** A phase I study of non myeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor-antigen specific tlymphocytes in patients with metastatic melanova. *Jimmunother*; 25:243-51.
- Dustin P. et Dourov N .,1981.** Leçon d'anatomie pathologique générale. Maloine éditeur, Paris. (3^e édition) :292-353
- Dvorak H.F., Brown L.F, Detman M; Dvorak A.M; 1995.** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and microvascular hyper meability and angiogenesis *Am, J. Path ol*, 146: 1029-1039.
- Escudier B., Lissan N., Couanet D., et al., 2002.** Phase II of thalidomide in renal cell carcinoma *Anu oncol* 13: 1029-35.
- Espie M ; Extra J,-M ; Marty M ., 1992.** Pharmacologie Tome II. Éditions statkine, Genève:

- Eynde B j VD., Gaugler B., Probst –kepper M et al., 1999.**a new antigen recognized by cytolytic lymphocytes on a human kidney tumor results from révese stand transcription J. Exp; 190: 1793-800.
- Ferrara N., Davis – smyth T., 1997.** Chemical applications of an giogenic growth factor. *Endocr. Rev*, 18:4-25.
- Ferrara N., Henzel W. J., 1989.** Pituitary follicular cells secrete a novel heparin- binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys, Res . commun*, 161: 851- 858.
- Ferrara N.,1999.** Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J. Mol. Med*, 77: 527-543.
- Fillastre J.P., Morin J.P., Goguin M., Josse S.,1986.** Complication rénale de la chimiothérapie anticancéreuse, *Path. Biol*; 34: 1013-1028.
- Filleur S., courting A., Ait-Si- Ali. S., Merle C., cabon F., 2003.** Si RNA- mediated inhibition of VEGF severely limits tumor resistance to angiogenic T hrombospondin-1 and slows tumor vascularisation and growth. CNRS UPR 907, ville juif, France.
- Folkman J.,1995.** Clinical applications of research on angiogenesis. *N. Engl. J. Med*, 333: 1757-1763.
- Folkman J., 1992.** The role of angiogenesis in Tumor growth. *Semin cancer Biol*; 3: 65-71.
- Folkman J., Merller., Abernathy,William G., 1971.** Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med* i33: 275-288.
- Fournier- Dujardin L., 2003.** Principes d’exploration de la néo-augiogenèse en imagerie. San Francisco, U.S.A : pp409-410.
- Fukumura D., Xasiver R., Sugiura T., chen Y., Park E.C., LUN ., selig M ., Niel sen G ., Garrido F., Ruiz-cabello F., Cabrera T et al., 1997.** Implication for immumosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. *I mmunol T oday*, 18: 89-95.
- Geoffroy-perez B., cordier S., 2001.** Fluid consumption and the risk of bladder cancer: results of a multicenter case-control study *Int J cancer*;93:880-887.
- Ghesman M.M. et Pastan I., 1993.** Biochemisty of multidrug resistance mediated by the mltidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.*.62: 385-427.
- Gingras D., Beliveau R., 1997.** L’angiogenèse tumorale: une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse. *Med., Sci.*, 13 : 1428-1435.
- Goldblatt L.A; 1969.** Aflatoxin. Scientific brakground control and implications. Academic press, New York, London.
- Goldstein L.J, Galsk H., Foje A., Willingham M, Lai S.L. Gazdar, A. Pirker, R. Green, A., Grist W. et Brodeur G.M.,1989.** Expression of a multidrug resistance gene in human Cancers. *J. Natl. Cancer Inst*; 81:116-124

- Gosland M., lum B., schmmel pfenning, J. Beker J. et Doukas M., 1996.** Instghts into mechanisms of cisplatin resistance and potentiel for its chimalical reversal. *Pharmacotherapy*, 16: 16-39.
- Gothié E. et pouysségurj., 2002 .**Médecine/ Sciences,; 18: 70-8.
- Grath Mc., Jones R.F.,1978.** Hormonal in duction of mammany tumor viruses and its impication for carcinogenesis, *cancer Res.* 38: 4112- 4125.
- Guénard D., 2003.** Euro-cancer 2003: Taxoïdes. Historique et développement récents. John Libbey Erinot ext, Paris : 41-42.
- Guengerich E.P., 1986.** Mannalium cytochromes P450, Florida CRC press.
- Guéritte F., 2003.** Euro-cancer 2003: Substances naturelles et anticancéreux. John Libbey Eurotext, Paris : 35-36.
- Haddow A., 1959.** The chemical and genetic mechanisms of carcinogenesis: II. Biologie alkylating agents. In: Hamburger F, (Edit): the physiopathology of cancer, pp. 602-685, Hoeber-Harper Book, New York..
- Hamahand W., Wenberg R., 1996.** Article de référence sur la biologie moléculaire du cancer. The hallmarks of cancer cell., 100 : 57-70.
- Hanahan D., Folkman J., 2000.** Patterus and emerging mechanisms of the angiogenic soitch during tumorigenesis. *Cell*, 86: 353-364.
- Hanasaki Y., Ogawa S., Fukui S., 1994.** The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free radical Biol. Med.*, 16:845-850.
- Harper J. W., Elledge S.J.,1996.** Cdk inhibitors in development and cancer ,*Cur. Opin. Genet Dew* ;6: 56-64
- Hochedz P., Lissan N., Bouvallot S., Bidanlt S., leclere J., Avril MF., 2003.** High frequency ultrasomagrapy and isolated lunibe perfusion for recurrent melanoma of the lunib. *J Radiol*, 83.
- Howe G R., Benito E ., castello R., et al .,1992.** Dietary intake of filer and decreased risk of cancers of the colon and rectum : evidence from the combined analysis of 13 case control studies. *J Nath cancer Inst* ; 84m1887-1896.
- Hueber AO., zoring M., lyon D. et al., 1997.** Requirement for the CD 95 receptor. Ligand pathway in C-my c-induced apoptosis. *Science*, 278: 1305-1309.
- Isselbacher k.J., Braunuvald E., Wilson J.D., Martin J-B., Fanci A., Set kaspers D.L., 1994.** Harrison's principles of internal medicin- 13th edition. Mc Graw-Hill inc.. pp.74-380:1814-1882.
- Kartner N., Riordan J.R. et ling V., 1983.** Cell surface P-glycoprotein associated roith multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science (Washington CD)*. 221:1285-1288
- Kebsa W., 2006.** Effet des flavonoides de la propolis algerienne sur le stress oxydatif mitochondrial. These de magister, Université de Jijeh, Algérie.

- Kersey J.H., Spector B.D., Good R.A., 1973.** Malignancy in individuals with primary immunodeficiency diseases, the immunodeficiency-cancer registry. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 141:57.
- Kiester-A., Weich. HA., 1994.** Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression. Oncogene, 9: 963-969.
- Koolman J. Et Rohn K.-H., 2004.** Atlas de poche de biochimie. Troisième édition : 398
- Krammer PH., 2000 .** CD 95 S. deadly missions in the immune system. Nature, 407:789-795.
- Lachlan F., Mrachand M., Hainant P et al., 1995.** Differences in the antigens recognized by cytolytic T cells on two successive metastases of a melanoma patient are consistent with immune selection, Eur J immunol, 25: 340-347.
- Lahouel M., 2005.** Interaction flavonoides-Mitochondrie et rôle de la propolis dans la prévention de l'apoptose induite par certains médicaments anti cancéreux. Thèse de doctorat.
- Lahouel M., leghouchi E., Rhouati S., Boulkour S., Roula S., Kebieche M. et Fillastre J.P., 2003.** Chemopreventive effect of flavonoides against the toxicity of cyclophosphamide, Vinblastine and paracetamol by inhibition of lipid peroxydation and increasing glutathione levels in hepatic rats. 1er congrès international sur les polyphénols et santé, Vichy (France) du 18 au 21 novembre.
- Lanore .Det christel.D. ,2002.** Chimiothérapie anti -cancéreuse. Masson –AFVAC, Paris.
- Larra. F., 1984.** Manuel de cancérologie. Doin éditeurs, 1^{er} édition troisième tirage, Paris :5-120
- Lawley P.D., Brookes P., 1967.** Intestrand crosslinking of DNA by difunctional alkylating agents. J. mol. Biol 25: 143-160.
- Leclers Dany ., 2004.** Conception de récepteurs circulants antilymphangiogéniques par clonage de la séquence codante du gène humain VEGF-R3. Application en cancérologie. Thèse, N° 100F, Université de Limoges, Faculté de médecine.
- Lee M M., Lin SS., 2000.** Dietary Fat and Breast cancer, Annu Rev Nutr 20: 221-248
- Ligeret H., Barthlemy S., Zini R., Tillement J.P., Labidalle S. and Morin D., 2004.** Free Radic Biol. Med., 36: 919-929.
- Lipkin M., Reddy B., Newmark H., Lamprecht S.A., 1999.** Dietary factors in human colorectal cancer. Ann Rev Nutr; 19: 545-586.
- Lipschultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D., Perez- Atayde A.R, Sellan S.E and Sanders S.P., 1991.** Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N. Engl. J. Med, 324:808-815.
- Lopez- lazaro M., Martin Cordero C., Ayuso, M.J., 2000.** Two new flavonoid glycosides as DNA topoisomerase I poison. Z naturforsch, 55 (11-12), 898-902.
- Louis-sr. , Missouri., Nicolas V., Costrini M.D, et al ., 1980.** Manuel de thérapeutique médicale. 22^{ème} edi. Paris N°790. F 645.

- Maccal c., Pissarra P., vegettio., 1999.** Differential loss of T cell signaling molecules in metastatic melanoma patient's T lymphocyte subsets expressing distinct TCR variable regions. *J Immunol* 63: 6912- 23.
- MacLennan R., Macrae F., Bain C., et al., 1995.** Randomized trial of intake of fat fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas . the Australian polyp prevention project. *J Natl cancer Inst*; 87:1760-1766.
- Magnol J-P et Achache S.1983,** *cancérologie vétérinaire et comparée.* Maloine S.A. Editeur, Paris.
- Manwaring JD., Csallary AS., 1988.** Malondialdehyde- containing proteins and their relationship to vitamin E. *Lipids.*, 23:651-655.
- Marincola FM., Jaffee EM., Hichlin DJ., Ferrone S., 2000.** Escape of human solid tumors from T- cell Recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*, 74: 181-273.
- Marrel. M., 1993.** How and when do tumor cells metastasize? *Crit Rev. oncogen*, 4559-594.
- Matzinger P., 2002.** The danger model: a renewed sense of self science, 296: 301-05.
- Meijer C., Malder N.H., Hospers G.A.P., Agers DRA and devries E.G.,1990.** The role of glutathione in resistance to asplatin in human small cell lung cancer cell line Br.J. *Cancer*, 62: 72-77.
- Merghem R., 2001.** Origine et biogenèse des molécules d'origine naturelle, importances pour l'industrie pharmaceutique. *Proceeding du 1er séminaire national sur les substances bio-actives d'origine végétale; Jijel (Algerie).* P.105-11.
- Muller A et al.,2001.** Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 410 (6824) : p:50-6.
- Negrier S., Escudier B., Lasset C., et al., 1998.** Recombinant human interleukin-2; Recombinant human interferon alpha 2a, or both in metastatic renal- cell carcinoma . *N Engl J Med*; 338:127-8.
- Newman DJ., Cragg GM., Snader KM., 2000.** The influence of natural products drug discovery. *Nat. Prod Rep.*,17: 215-34.
- Norat T., Lukanova A., Ferrary P., Riboli E., 2002.** Meat consumption and colorectal cancer risk: dose response meta-analysis of epidemiological studies; *Int J Cancer*; 98: 241-256.
- O'Brein. T., Cranston D., Fuggle S., Bicknell R. et Harris A. L.,1997.** Two mechanisms of basic fibroblast growth factor- induced angiogenesis in bladder cancer. *Res*, 57:136-140.
- Pande J.N.,1996.** Risk factors for hepatotoxicity from antituberculous. *Thorax* ; 51: 132-136.
- Pardoll DM.,1998.** Cancer vaccines. *Nat. Med.*, 4 (suppl): 525-31.
- Pecking AP., Fevrier B., Wargon C., Pellion G., 1997.** Efficacy of Daflon 500mg in the treatment of lymphedema (Secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology*; 49: 93, 98.

- Pepper. M.S., Ferrera N., Orci.L, Mon Tesano. R., 1992.** Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in Vitro. *Biochem, Biophys. Res, commun*, 189: 824-831.
- Perry MC., 1982.** Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: *Seminars in oncology*; 9N° 165-74.
- Pesenti E., Sola F., Mongelli N., Grandi M., Sprea fico F., 1992.** Saramin prevents neovascularisation and tumor growth through blocking of basic fibroblast growth factor activity. *Br. J. cancer*, 66: 367- 372.
- Probst H NM., Sinha R., Longnecker MP., Witte JS., Ingles SA., FranklRW., Lee ER., Haile RW., 1997.** Meat preparation and colorectal adenoma in the larg sigmoidoscopy- based case-control study in California. *Cancer causes Contr*; 8: 175-183.
- Rak J., Mitsuhashi Y., Bayko L., Filmus J., shirasawa S., Sasazuki T. et kerberl R.S.,1995.** Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression : implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis *cancer Res*, 55 : 4575-4580.
- Reddy J.k.,Rao M.s.,Azarnoff D.L.,Sell S.,1979.** Mitogenic and carcinogenic effects of a hypolipidemic peroxisome proliferator in rat and mouse liver .*Cancer Res* .39:152-161
- Ressing ME., Sette A., Brandt RMP. et al., 1995.** Human CTL epitopes encoded by human papillomavirus type 16. E6 and E7 identified through in vivo and invitro immunogenicity studies of HLA-A* 201-binding peptides. *J immunol*, 154: 5934-5943.
- Rodriguez A., Regnault A., K les jmeer M., Ricciardi- castagnoli Amigorena S., 1999 .**Selective transport of internalized antigenes to the cytosol for MHC class I presentation in dendritic cells, *Nat, cell Biol j 1* :362-8.
- Roivera P, Delord J-P., Grosclaude, Bugat R, Grand A., 2003.** Pronostic de l'oncologie médicale en France. Aspects démographiques. *John libbey Eurotext, Paris* pp. 149-150.
- Rosenberg SA, Karwakami Y, Robbins PF, wang RF; 1996.** Identification of genes and coding cancer antigens: implications of cancer immunotherg
- Sakaguchi S., 2000.** Regulatory T cells: key controllers of immunologic self- tolerance cell; 101:455-8.
- Sala M., cordier S., chang. Claude J., et al, 2000.** Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers : a pooled analysis of case contrôle studies in european countries *cancer causes contr*, 11:925-931.
- Satoh Mecherian GM., Inura N et shimizu H., 1994.** Modulation of resistance to anticancers drugs by inhibition of metallothionein synthesis. *Cancer Res.. 54: 5255-5257.*
- Schatzkin A., lanza E., corle D., et al.,2000.** Lack of effect of a low fat, higt-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *NEngl J Med*; 342:1149-55.
- Scotté A., 2002.** *Cancerologie*. 3^{ème} éd. Tec et Doc, Paris.

- Semenza G., 2001.** Control of tumor angiogenesis via p42/p44 MAPK and hypoxia. *Therapeutic Targets.Trends Mol. Med*, 7: 345-350.
- Senger D.R., Galli S.Y., Dvorak A.M; Perruzzi C.A; Harvey v.s Dvorak H.F; 1998.** Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of axites fluid, *science*, 219: 983-985.
- Sengputa S., Tjandra JJ., Gibson PR., 2001.** Dietary fiber and colorectal neoplasia dis colon Rectum ; 44 :1016-1033.
- Shapiro G.I.,Edwards C.D.,RolinsB.J.,2000.**The physiology of p16 (INK4A) mediated G1 proliferative arrest .*Cell Biochim biophys* .,33:189-197
- Shing Y.,Folkman J., 1992.** Angiogenesis. *J. Biol. Chem.*, 267: 10931-10934.
- Shing Y.,Folkman J., Sulliran R., Butterfield C .,Munqy J., klagsbrun M., 1984.**Héparin affinity: purification of a tumor- derived capillary endothelial cell growth factor. *Science*; 223: 1296- 1299.
- Siess MH., Le bon AM., canivenc lavier MC., Suschetet, M., 2000.** Mechanisms involved in the chemoprevention of flavonoids *Bio. Factors*. 12(1-4); 193.
- Sigaux F., 2003.** Immunologie des cancers: transformation tumorale: carte d'identités moléculaires des tumeurs. *Chap.19*. pp. 217-225.
- Singh R.k., G, Utman M., Bucanu C.D., Sanchez R., LLansa N., fiddler I.J., 1995.** Interferon's alpha and beta down- regulate the expression of basic fibroblast growth factor in human carcinomas. *Proc. Natl. acad. Sci*, S2: 4562-4566
- Smets L.A .,1994.** Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anti-cancer Drugs*, 5:3-9.
- Smith R.T., 1968.** Tumor specific immune mechanisms. *New Engl. J. Med*, 278: 1268-1274.
- Steeg P.S.,2003.** Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev Cancer*.3 (1): p. 55-63.
sy. A du cancer Res, 70:145-177.
- Szepetovoski P., Perucca- Costanlen D., Guadray P., 1991.** Amplification proto-oncogènes et cancers hummains. *Med Sci*; 7: 14-21.
- Szepetovoski P., Perucca- Costanlen D., Guadray P., 1991.** Amplification proto-oncogènes et cancers hummains. *Med Sci*; 7: 14-21.
- Taksiv T.,Jain R.K., seed B.,1998C.** Tumor induction of VEGF promoter activity in stomal cells. *Cell*, 94: 715- 725.
- Tavani A., la Vecchia C., 2000.**Coffee and cancer: a review of epidemiological studies; 1990-1999. *Eur J cancer prev*; 9:241-25
- Travers. J., 1997.** Immunobiologie. De Boeck et larrier S. a, de partement de Boeck university, Paris, Bruxelles.

- Tubiana M., Cauvel P., Renaud A et M allaise E-P ., 1980.** Vitesse de croissance et histoire naturelle du cancer du sein. Bull.Cancer, 62 : 341-356.
- Van dunren B.L., Orris L., Nelson N.,1965.** Carcinogenicity of epoxides, lactones and penroxy compounds. Part. II, J, Nat, Cancer Inst. 35. 707- 718.
- Vassal G., 2003.** Spécificité de l'oncologie pédiatrique. Eurocancer John Libbey Eurotext, p,5.6.
- Veronique castro-Quemener et al. , 2003.** Médecine et science n°1 vol. 19, p43-52.
- Viotte G., Lahouel M., Hemet J., Ducastelle TH., Fillastre., 1987.** Hépatopathie d'évolution progressive après une seule administration de (chloro2 – éthyl)-1. cyclo-hexyl -3- nitroso- 1-urée (ccNu) chez le rat. Path biol ; N° 2,35 : 139-144.
- Wakui S., Furusato M., Sasaki Muto T., Takahashi H., Masaoka T et Ushigome S .,1999.** Expression of vascular endothelial growth factor in N- butyl- N- (4- hydroxybutyl) nitrosamine induced rat bladder carcinogenesis. Vet. Pathol, 36: 111-116.
- Wang RF, Wang.X, Atwood AC at al., 2000.** Cloning genes encoding MHC class II- restricted antigens: mutated CDC 27 as a tumor antigen, Science, 284: 1351-1354.
- Wang RF., Wang x., Atwood AC. at al., 1999.** Cloning genes encoding MHC class II- restricted antigens: mutated CDC 27 as a tumor antigen, Science, 284: 1351-1354.
- Willet W C., 2000.** Diet and Cancer, oncologist;5:393-404.
- Witton C.J., Reeses J.R., Going J.J., cook T. G., Bartlett J.M., 2003.** Expression of the HER 1-4 family of receptor tyrosine kinase in breast cancer. J, Pathol, 200 (3), p. 290.
- Yaker A., 1985.** Cancérologie Générale.Anatomi pathologique Ed.1638 Ben Aknoun, Alger
- Yang Ch S., Landau JM., Huang MT., newmark HI, 2001.**Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. Annu Rev. Nutr; 21:381-406.
- Yoshimura K., E. to H.,Miyake H., Hara I., Arakawa S., kamidono S., 1996:** Messenger ribonucleic acids for fibroblast growth factors and their receptor in bladder and renal cell carcinoma cell lines. Cancer Lett, 103: 91-97.
- Zeegers MP., Dorant E., Goldboim RA., Van den Brandt PA.,2001.** Are coffee, tea and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands cohort study, cancer causes contr., 12:231-238.

CANCER ET MECANISMES DE RESISTANCE ANTINEOPLASIQUE

RESUME

Le cancer est une maladie à risque élevé, sa morbidité est fréquente dans le monde entier, ainsi, les facteurs en causant sont nombreux et très variés et chacun d'entre eux a un mécanisme de cancérisation bien déterminé. L'évolution du cancer suit plusieurs étapes, depuis la transformation maligne jusqu'au métastases. Au cours de cette évolution, la cellule cancéreuse acquiert plusieurs caractéristiques (perturbations de la prolifération cellulaire, angiogénèse) qui lui permettent de réussir à coloniser le corps humain. Le diagnostic joue un rôle essentiel dans la réussite du traitement, dont la chirurgie et la radiothérapie interviennent dans des stades précoces. La chimiothérapie est plus utile tardivement, mais elle présente plusieurs effets secondaires perturbant la qualité de vie des cancéreux. Ainsi elle semble inefficace devant une cellule cancéreuse résistante que ce soit au cours de la transformation maligne, ou malheureusement après l'administration des médicaments anticancéreux où la cellule développe différents types de résistance afin d'échapper aux effets cytotoxiques.

Mots clés : cancer. Résistance antinéoplasique, transformation maligne, Diagnostic, chimiothérapie, angiogénèse.

SUMMARY

Cancer is a disease at the high risk, its morbidity is frequent in the whole world, thus, causing factors are numerous, very varied and each one of them has a well defined cancerisation mechanism. Cancer evolution follows several stages, from the malignant transformation to metastases. During this evolution, the cancerous cell acquires several characteristics (disturbances of the cellular proliferation, angiogenesis) which enable him to succeed in colonizing human body. The diagnostic plays an essential role in treatment success, whose surgery and radiotherapy intervene in early stages. Chemotherapy is more useful tardily, but it presents several side effects disturbing life quality cancer patients in fact, it seems ineffective in front of cancerous cell resistant that appears during malignant transformation, or unfortunately after the anti-cancer drugs administration when cell develops various kinds of resistance in order to escape to the cytotoxic effects.

Key words: cancer. Antineoplastic resistance, malignant transformation, Diagnosis, chemotherapy, angiogenesis.

ملخص

السرطان مرض خطير نسبة انتشاره مرتفعة في العالم كله، العوامل المسببة له كثيرة ومتنوعة، وكل واحد من هذه العوامل له ميكانيزم خاص للسرطنة. تطور السرطان يمر بعدة مراحل، ابتداء من التحول إلى ورم خبيث حتى تغير مركز المرض. أثناء هذا التطور، الخلية السرطانية تكتسب عدة خصائص أهمها: الخلل في التكاثر الخلوي، وتشكيل أوعية دموية جديدة، التي تسمح لها بالنجاح في غزو الجسم البشري. التشخيص يلعب دوراً أساسياً في نجاح العلاج، الذي منه الجراحة والمعالجة بالإشعاع، حيث تتدخلان في المراحل المبكرة، العلاج الكيميائي يكون نافعا أكثر في مراحل المتأخرة، لكنه يبدي عدة آثار جانبية والتي تخل بنوعية حياة مرضى السرطان، ويصبح هذا العلاج غير فعال أمام خلية سرطانية مقاومة، سواء أثناء التحول السرطاني، أو لسوء الحظ، بعد استعمال الأدوية المضادة للسرطان، أين تطور الخلية السرطانية عدة أنواع من المقاومة تجعلها تفلت من التأثيرات القاتلة.

الكلمات المفتاح: السرطان - المقاومة ضد السرطانية - التحول السرطاني - التشخيص - العلاج الكيميائي - تشكيل أوعية دموية جديدة.