



**HAL**  
open science

# Les peptides antimicrobiens dans la lutte contre le cancer : état des lieux et perspectives

Thibaud Pellissier

► **To cite this version:**

Thibaud Pellissier. Les peptides antimicrobiens dans la lutte contre le cancer : état des lieux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04771743

**HAL Id: dumas-04771743**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04771743v1>**

Submitted on 7 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**LES PEPTIDES ANTIMICROBIENS DANS LA LUTTE CONTRE LE  
CANCER : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Thibaud PELLISSIER MARTINEZ

*[Données à caractère personnel]*

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 23/10/2024

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Jean-Luc LENORMAND

Membres :

Mme le Dr Catherine GILLY (directrice de thèse)

M. le Dr Farid OUKACINE (tuteur universitaire)

M. le Dr Jean BRETON

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

### ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCH	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélien	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDJEWÉ	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BGE** : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

**BIOMICS** : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

**CDD EC** : CDD Enseignant Chercheur

**CDD ENS** : CDD Enseignant

**CEA** : Centre d'Etudes Nucléaires

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**EMBL** : European Molecular Biology Laboratory

**GIN** : Grenoble Institut des Neurosciences

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LRB** : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

**MCF** : Maître de Conférences des Universités

**MCF E** : Maître de Conférences des Universités Émérite

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PE** : Professeur émérite

**PRAG** : Professeur Agrégé

**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

**PU** : Professeur des Universités

**PU E** : Professeur des Universités Émérite

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PHU** : Praticien Hospitalier-Universitaire

**TheMAS** : Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions en Santé

**TheRex** : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

**UGA** : Université Grenoble Alpes

**UMR** : Unité Mixte de Recherche

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, un immense merci à Farid OUKACINE, mon tuteur universitaire. Merci infiniment pour votre accueil lors de mon stage de Master 2. Dès que je vous ai proposé le sujet de cette thèse, vous avez immédiatement accepté de m'accompagner. Vous m'avez guidé dans l'élaboration du plan de thèse et mis en contact avec ma directrice de thèse. Votre sens critique et votre soutien ont été inestimables.

Merci infiniment à Catherine GILLY ma directrice de thèse. Vous avez accepté de m'épauler malgré vos nombreuses autres thèses à superviser. Merci pour votre disponibilité et votre accessibilité. Vos longues heures de relecture, vos conseils avisés en rédaction et votre réactivité ont été d'une grande aide.

Je suis profondément reconnaissant envers Jean-Luc LENORMAND, le président du jury, pour avoir accepté ce rôle dès que je vous l'ai proposé. Merci pour l'intérêt sincère que vous portez à ma thèse. Votre pédagogie lors du projet médicament en 5e année de Pharmacie a été précieuse. Par la suite, votre accueil dans votre master 2 a grandement contribué à mon parcours.

Un grand merci à Jean BRETON, maître de conférences, pour avoir immédiatement accepté de participer au jury et votre remarquable réactivité dans l'organisation de la thèse. Votre expertise et vos cours passionnants durant mes études ont été d'une grande inspiration.

Merci également à tous les étudiants de la filière pharmacie admis en 2018, ainsi que ceux avec qui j'ai collaboré sur le projet médicament biotechnologique. Votre présence et votre camaraderie ont rendu ce parcours à la fois enrichissant et mémorable. Un merci tout particulier aux étudiants du master MB, pour avoir fait de cette année une expérience inoubliable, ainsi qu'aux étudiants et chercheurs du Département de Pharmacochimie Moléculaire, avec qui j'ai effectué mon stage de Master 2.

Je tenais à remercier l'administration de la faculté de pharmacie de Grenoble pour avoir facilité le bon déroulement de mes études et l'organisation de ma soutenance de stage.

Merci à Albhades Provence pour m'avoir accueilli pour ma première expérience en industrie lors de ma 4e année de pharmacie et à la pharmacie Rey de Sisteron pour mon premier stage de pharmacie. Merci au Laboratoire de Virologie du Département des Agents Infectieux de l'Institut de Biologie et Pathologie de l'Hôpital de la Tronche, ainsi que l'arsenal de l'hôpital, pour leur accueil lors de mon stage hospitalier et pour leur soutien et leur

collaboration précieuse. Je remercie aussi chaleureusement toute l'équipe de la pharmacie de la Liberté à Serres pour m'avoir accueilli pendant plusieurs étés et pour tous leurs précieux conseils et leur soutien. Un grand merci à la pharmacie de la Fontaine à Laragne-Montéglin pour m'avoir permis de travailler selon un emploi du temps adapté, me laissant ainsi du temps pour rédiger ma thèse.

Un immense merci à ma mère pour son soutien constant et toute l'aide qu'elle m'apporte chaque jour. Je remercie également mes tantes pour leurs invitations régulières, mes frères pour leur personnalité unique, leur réussite et leur esprit fraternel, ainsi que mes parents et grands-parents pour m'avoir élevé dans un environnement sain, cultivé et empreint de bienveillance.

Merci à mes cousins et cousines pour les vacances et les précieux souvenirs d'enfance. Un grand merci également à mes amis d'enfance, d'adolescence et de jeunesse pour les anniversaires, les jeux, les soirées mémorables et les voyages à travers l'Europe.



# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>7</b>
LISTES DES FIGURES.....	10
LISTES DES TABLEAUX.....	12
ABRÉVIATIONS.....	13
PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES CANCERS.....	19
A. DÉFINITION.....	19
B. LES TYPES DE CANCERS.....	20
B.1. Les cancers dit solides (8).....	20
B.2. Les cancers dits liquides ou sanguins (8).....	20
C. LA PRÉVALENCE DES CANCERS EN FRANCE ET DANS LE MONDE.....	22
C.1. Les cancers dans le monde.....	22
C.2. Cas particuliers : les cancers du poumon, du sein et de la prostate.....	23
D. LE DIAGNOSTIC DES CANCERS.....	24
D.1. L'examen médical.....	24
D.2. Biopsie.....	25
D.3. Stade des tumeurs.....	26
D.4. Grade tumoral.....	27
D.5. Échelles de performance.....	28
E. LES TRAITEMENTS ACTUELLEMENT UTILISÉS.....	28
E.1. Intervention chirurgicale.....	28
E.2. Radiothérapie.....	29
E.3. Chimiothérapie.....	30
E.4. Médecine de précision : immunothérapie et thérapie ciblée.....	31
E.5. Hormonothérapie.....	32
F. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES POUR LES CANCERS DU POUMON, DU SEIN ET DE LA PROSTATE.....	33
F.1. Les traitements des cancers du poumon.....	33
F.2. Les traitements des cancers du sein.....	33
F.3. Les traitements des cancers de la prostate.....	34
G. LES EFFETS INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX.....	35

G.1. Les effets indésirables de la radiothérapie.....	35
G.2. Les effets indésirables de la chimiothérapie.....	35
G.3. Les effets indésirables des thérapies ciblées.....	36
G.4. Les effets indésirables de l'immunothérapie.....	37
G.5. Les effets indésirables de l'hormonothérapie.....	37
<b>PARTIE II : PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES AU VOISINAGE DES TUMEURS. .</b>	<b>38</b>
A. TUMEUR SOLIDE AU MICROSCOPE.....	38
B. LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL (MET) : DÉFINITION.....	40
C. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (MEC).....	41
C.1. La composition de la MEC.....	41
C.2. La MEC et la formation de métastases.....	43
C.3. Les protéines influençant les tumeurs et le MET.....	43
D. LES CELLULES DU MET.....	45
D.1. Les fibroblastes associés au cancer (FACs).....	45
D.2. Les cellules immunitaires.....	46
D.3. Les autres cellules du MET et leurs effets présumés sur les tumeurs.....	49
E. HYPOXIE ET LE SYSTÈME VASCULAIRE DES TUMEURS.....	49
E.1. Hypoxie et angiogénèse.....	49
E.2. La coagulation.....	50
E.3. Les cellules liées à la vascularisation.....	51
E.4. Le système vasculaire.....	52
E.5. L'effet EPR.....	52
E.6. Influence de la vascularisation tumorale sur l'efficacité du traitement et perspectives .....	54
F. PH DES TUMEURS.....	56
F.1. Effet Warburg.....	56
F.2. Nanotransporteurs sensibles au pH.....	57
<b>PARTIE III : LES PEPTIDES ANTICANCÉREUX.....</b>	<b>58</b>
A. LES THÉRAPIES PEPTIDIQUES.....	58
A.1. Pourquoi utiliser les thérapies peptidiques pour traiter les cancers ?.....	58
A.2. Le marché mondial des thérapies peptidiques.....	58
A.3. Les peptides en oncologie.....	58
B. ORIGINES ET PROPRIÉTÉS DES PEPTIDES ANTICANCÉREUX (PACs).....	59
B.1. Origines des peptides anticancéreux (PACs).....	59

B.2. Historique des PACs.....	60
B.3. Structure des PACs.....	61
B.4. Mécanismes d'interaction avec la membrane.....	63
B.5. Effets provoqués sur les cellules cancéreuses.....	68
B.6. Séquence d'acides aminés.....	69
C. PRODUCTION DES PEPTIDES.....	71
C.1. Le marché des médicaments peptidiques.....	71
C.2. Les défis de production peptidique.....	72
D. ÉTUDE PERSONNELLE MENÉE EN LABORATOIRE.....	72
D.1. Introduction.....	72
D.2. Objectifs.....	72
D.3. Méthodologie.....	73
D.4. Résultats.....	74
D.5. Discussion et perspectives.....	74
E. DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DES PACS ET PROJECTIONS.....	75
E.1. Les PACs pour traiter les cancers (du poumon, du sein, de la prostate).....	75
E.2. Innovation dans l'amélioration des peptides : ingénierie, conjugaison et stratégies de délivrance.....	84
E.3. Utilisation de l'intelligence artificielle dans le développement de PACs.....	93
E.4. Tendances et perspectives actuelles.....	94
CONCLUSION.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	98
SITOGRAFIE.....	118
ANNEXES.....	132

## Listes des figures

Figure 1: Modifications de l'environnement tumoral au cours de la progression cancéreuse (145).....	39
Figure 2: Représentation schématique du microenvironnement tumoral.....	40
Figure 3 : Interactions entre les cellules dans le microenvironnement lors de la progression tumorale (265).....	51
Figure 4: représentation schématique de l'effet EPR. Vaisseau sanguin et lymphatique dans un tissu normal (gauche). Vaisseau sanguine et lymphatique dans tissu tumoral (droite) (222).....	53
Figure 5: (A) Organisation Physicochimique d'une tumeur solide. (B) Distribution du médicament doxorubicine dans une tumeur solide in vivo (145).....	54
Figure 6: Schéma simplifié de la glycolyse en condition aérobie dans une cellule normale (où prédomine la phosphorylation oxydative) et cancéreuse (où prédomine la fermentation lactique) (224).....	56
Figure 7 : Classifications diverses des PAMs (241).....	60
Figure 8 : Distribution des longueurs des séquences peptidiques dans la base de données DCTPep (239).....	61
Figure 9 : Pourcentage de résidus hydrophobes dans les PACs das la base de donnée DCTPep (239).....	61
Figure 10 : Exemples de structures secondaires des peptides antimicrobiens : hélice $\alpha$ en rouge, feuille $\beta$ en jaune, peptide linéaire en vert et forme mixte comprenant hélice $\alpha$ et de feuille $\beta$ (251).....	63
Figure 11 : Interaction des PACs selon la composition d'une membrane de cellule normal ou tumoral (257).....	65
Figure 12: Microscopie électronique à balayage (MEB) de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> incubée avec un PAM cationique $\alpha$ -hélicoïdal (P5) pendant 1 h à 37°C à sa concentration minimale inhibitrice. (A) Contrôle : bactéries sans traitement. (B) Bactéries traitées avec P5 (254).....	66
Figure 13 : Les modèles de pénétration et de destruction membranaire des PACs (258).....	67
Figure 14 : Composition en acides aminés des PAMs selon la base de données ADP3 (haut) (245) et composition en acides aminés des PACs selon la base de données DCTPep (bas) (239).....	70

Figure 15: Les 5 outils d'analyse de peptide du logiciel web ToxinPred + Listes des motifs toxiques (312).....	73
Figure 16: Limites peptidiques et comment les surmonter (320).....	85
Figure 17: Représentation du peptide parent A12L/A20L sous forme de réseaux hélicoïdaux .....	88
Figure 18: acétylation N-terminale et amidation C-terminale (349).....	89
Figure 19: cibles partielles des PACs d'après DCTPep (239).....	91
Figure 20: Mécanisme de l'action protéolytique d'un PROTAC® (359).....	91
Figure 21: Construction de modèles de prediction de PACs optimisés par l'IA (253).....	94

## Listes des tableaux

Corps de la thèse :

TABLEAU I : Résumé des caractéristiques des différentes familles de chimiothérapie.....	36
TABLEAU II : Exemples de protéines influençant les tumeurs et le MET (par ordre alphabétique).....	44
TABLEAU III : Les cellules non cancéreuses du MET .....	49
TABLEAU IV : Rôle potentiel de certains AA sur les effets du PAC dans les cellules cancéreuses sur la base d'expérimentations et d'observations .....	71
TABLEAU V : Propriétés de nouveaux peptides testés contre des cellules.....	74
TABLEAU VI : Tests régulièrement effectués pour l'analyse de l'effet d'un PAC sur des cellules.....	76
TABLEAU VII : Les PACs actuellement en essai clinique.....	81
TABLEAU VIII : Les PACs actuellement sur le marché.....	83

Annexes :

TABLEAU I : Stadification TNM du cancer du poumon – AJCC 8e édition (p. 60-61) .....	132
TABLEAU II : Stadification TNM du cancer du sein – AJCC 8e édition .....	132
TABLEAU III : Stadification TNM du cancer de la prostate – AJCC 8e édition (p. 368-369)..	132
TABLEAU IV : Tableau IV : Activités des chefs de file des différentes familles de chimiothérapie testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données GDSC1). Hydrophobie calculée à partir du site Peptide 2.0.....	133
TABLEAU V : Activités des PACs actuellement sur le marché testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données GDSC1). Hydrophobie calculée à partir du site Peptide 2.0.....	137
TABLEAU VI : Activités des peptides naturels testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données Cancer PPD) .....	138
TABLEAU VII : Activités des peptides de synthèses et analogues testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données CancerPPD. Hydrophobie calculée à partir du site Peptide 2.0.....	140
TABLEAU VIII : Liste des outils d'IA pour la prédiction de l'activité des PACs.....	148

## Abréviations

<b>AA</b>	Acide aminé
<b>ABL</b>	<i>Abelson murine leukemia</i>
<b>ABC</b>	<i>ATP synthase (ATP)-binding cassette transporters</i>
<b>ACE</b>	Antigène CarcinoEmbryonnaire
<b>ADC</b>	Antibody–drug conjugate
<b>ADN</b>	Acide desoxyribonucléique
<b>AH</b>	Acide hyaluronique
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AKT</b>	<i>RAC serine/threonine-protein kinase</i>
<b>ALK</b>	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
<b>Ang</b>	Angiopoïétine
<b>ARE</b>	<i>Antioxidant Responsive Element</i>
<b>ARN</b>	Acides RiboNucléiques
<b>ATM</b>	<i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i>
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>Bcl-2</b>	<i>B-cell lymphoma 2</i>
<b>BCR</b>	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
<b>BI-RADS</b>	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
<b>BMP</b>	<i>Bone morphogenetic protein</i>
<b>BRAF</b>	<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i>
<b>BRCA</b>	<i>BReast CAncer</i>
<b>CA 15-3</b>	<i>Carcinoma Antigen 15-3</i>
<b>CAR</b>	<i>chimeric antigen receptors</i>
<b>CCL</b>	<i>C-C motif chemokine ligand</i>
<b>C/EBP<math>\beta</math></b>	<i>CCAAT-enhancer-binding proteins</i>
<b>CCR</b>	<i><math>\beta</math>-Chemokine receptors</i>
<b>CD</b>	<i>cluster of differentiate</i>
<b>CDK</b>	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
<b>CET</b>	Cellules endothéliales associées aux tumeurs
<b>CNPC</b>	Cancer du poumon non à petites cellules
<b>COX2</b>	Cyclo-oxygénase-2
<b>CPC</b>	Cancer du poumon à petites cellules

<b>CSC</b>	Cellules Souches Cancéreuses
<b>CTLA-4</b>	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
<b>CXCL</b>	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand</i>
<b>CXCR</b>	<i>α-Chemokine Receptors</i>
<b>DHFR</b>	<i>DiHydroFolate Réductase</i>
<b>DOX</b>	Doxorubicine
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EGF</b>	<i>Epidermal Growth Factor</i>
<b>EPR</b>	Effet de Perméabilité et de Rétention
<b>ERK</b>	<i>Extracellular signal Regulated Kinase</i>
<b>FAC</b>	Fibroblaste associé au cancer
<b>FAK</b>	<i>Focal adhesion kinase</i>
<b>FGF</b>	<i>fibroblast growth factor</i>
<b>FISH</b>	Fluorescence in situ hybridization
<b>FITC</b>	<i>Fluorescein isothiocyanate</i>
<b>FNA</b>	<i>Fine Needle Aspiration</i>
<b>FOXP3</b>	<i>Forkhead box P3</i>
<b>FSC</b>	Formule Sanguine Complète
<b>GAG</b>	glycosaminoglycanes
<b>GDSC1</b>	Genomics of Drug Sensitivity in Cancer
<b>GLUT</b>	Transporteur de Glucose
<b>GM-CSF</b>	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
<b>HER2</b>	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-2</i>
<b>HGF</b>	<i>Hepatocyte growth factor</i>
<b>HIF</b>	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
<b>HIFU</b>	<i>High Intensity Focalised Ultrasounds</i>
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IL</b>	Interleukine
<b>ILK</b>	<i>Integrin-linked kinase</i>
<b>INCa</b>	Institut National du Cancer
<b>IR</b>	Infrarouge
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>KI-67</b>	Kiel 67



<b>LAG-3</b>	<i>Lymphocyte-Activation Gene 3</i>
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>LKB1</b>	<i>Liver Kinase B1</i>
<b>LLA</b>	Leucémie Lymphoïde Aigue
<b>LLC</b>	Leucémie Lymphoïde Chronique
<b>LMA</b>	Leucémie Myéloïde Aigue
<b>LMC</b>	Leucémie Myéloïde Chronique
<b>MAPK</b>	<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
<b>MAT</b>	Macrophages associés à la tumeur
<b>MCT</b>	<i>Monocarboxylate transporters</i>
<b>MCSF</b>	<i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
<b>MDSC</b>	<i>Myeloid-derived suppressor cells</i>
<b>MET</b>	Microenvironnement Tumoral
<b>MEC</b>	Matrice Extracellulaire
<b>MEL</b>	melittine
<b>MMP</b>	Metalloprotéinase matricielle
<b>MMTV-PyMT</b>	<i>mouse mammary tumor virus-polyoma middle tumor-antigen</i>
<b>MRP1</b>	<i>Multidrug Resistance Protein 1</i>
<b>mTOR</b>	<i>mammalian Target Of Rapamycin</i>
<b>NF-κB</b>	<i>Nuclear Factor-kappa B</i>
<b>NICHE</b>	<i>Novel Combinations in Early-Stage Colon Cancer</i>
<b>NK</b>	<i>Natural Killer</i>
<b>NO</b>	oxyde nitrique
<b>NPs</b>	Nanoparticules
<b>NRF2</b>	<i>Nuclear erythroid 2-related factor 2</i>
<b>PA</b>	Personne-année
<b>PARP</b>	Poly(ADP-Ribose) Polymérase
<b>PCA3</b>	<i>Prostate Cancer Gene 3</i>
<b>PD-1</b>	<i>Programmed cell Death protein 1</i>
<b>PD-L1</b>	<i>Programmed death-ligand 1</i>
<b>PDGF</b>	<i>Platelet-derived growth factor</i>
<b>pHi</b>	pH intracellulaire
<b>pHe</b>	pH extracellulaire
<b>PI3K</b>	<i>PhosphoInositide 3-Kinase</i>

<b>PGE2</b>	Prostaglandine E2
<b>PG</b>	Protéoglycane
<b>PSA</b>	<i>Prostate Specific Antigen</i>
<b>PSMA</b>	<i>Prostate-specific membrane antigen</i>
<b>PTPN23</b>	<i>Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 23</i>
<b>RAS</b>	<i>Rat sarcoma</i>
<b>RE</b>	Récepteur aux Estrogènes
<b>R-EGF</b>	Récepteur du facteur de croissance épidermique
<b>RET</b>	<i>REarranged during Transfection</i>
<b>ROS1</b>	<i>c-ros oncogene 1</i>
<b>RP</b>	Récepteur de la Progestérone
<b>SBR</b>	Scarff-Bloom et Richardson
<b>SDF</b>	<i>stromal cell-derived factor</i>
<b>SPPL</b>	Synthèse peptidique en phase liquide
<b>SPPS</b>	Synthèse peptidique en phase solide
<b>STAT3</b>	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tomographie par Émission de Positons
<b>TEM</b>	Transition épithélio-mésenchymateuse
<b>TGF</b>	<i>Transforming growth factor</i>
<b>TH</b>	<i>T helper</i>
<b>TIGIT</b>	<i>T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains</i>
<b>TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>TP53</b>	<i>Tumor Protein 53</i>
<b>Tregs</b>	cellules T régulatrices
<b>TSM</b>	Taux Standardisé Monde
<b>TSP</b>	Thrombospondine
<b>TWIST</b>	<i>Twist-related protein</i>
<b>V600E</b>	valine (V) remplacée par un acide glutamique (E) à l'acide aminé 600.
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>ZEB1</b>	<i>Zinc finger E-box binding homeobox 1</i>

## Introduction

Les maladies cancéreuses existent depuis l'Antiquité, avec des descriptions remontant à environ 3000 avant notre ère dans des papyrus médicaux égyptiens. Le mot "cancer" vient du latin signifiant "crabe", une analogie faite par Hippocrate en raison de la ressemblance des tumeurs du sein avec cet animal. Aujourd'hui, le cancer représente la première cause de mortalité prématurée en France pour les moins de 65 ans en 2018 et la deuxième cause de décès dans le monde avec près de 10 millions de morts par an. D'ici 2050, le nombre de cas de cancers pourrait augmenter de 77% et la mortalité pourrait doubler, principalement dans les pays à faible indice de développement humain.

Les traitements actuels des cancers, bien qu'efficaces dans de nombreux cas, présentent des limites significatives. La chirurgie, bien qu'elle soit un pilier du traitement curatif, préventif ou palliatif est limitée par l'opérabilité et la résecabilité des tumeurs. La radiothérapie, malgré son ciblage précis, peut entraîner des effets secondaires retardés. Elle nécessite un équilibre délicat entre l'élimination des cellules cancéreuses et la préservation des tissus sains. La chimiothérapie cible les cellules à croissance rapide, mais affecte également les cellules normales, entraînant des effets secondaires sévères. De plus, la résistance fréquente des cellules cancéreuses aux traitements réduit leur efficacité au cours du temps. Les thérapies biologiques et l'immunothérapie stimulent le système immunitaire ou ciblent directement les cellules cancéreuses pour empêcher leur croissance, par exemple via des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de kinases. En parallèle, l'hormonothérapie bloque les hormones responsables de la croissance tumorale dans des cancers hormonodépendants, comme ceux du sein et de la prostate, pour prévenir les récives ou ralentir les cancers métastatiques. La principale difficulté réside dans l'identification des patients susceptibles de bien répondre à ces traitements, d'autant plus que certaines approches, comme les thérapies anti-angiogéniques, sont parfois sujettes à controverse en raison de leur efficacité variable selon les profils des patients. Le microenvironnement tumoral, complexe et hétérogène, ajoute une couche supplémentaire de difficulté. En effet il influence la réponse aux traitements et peut protéger les cellules cancéreuses. Ces défis soulignent la nécessité de développer de nouveaux traitements innovants pour améliorer les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patients.

Les peptides antimicrobiens (PAMs) sont de courtes séquences d'acides aminés produites par divers organismes pour lutter contre les pathogènes tels que les bactéries, les virus et les champignons. Ils ciblent spécifiquement ces agents tout en préservant les cellules

de l'hôte. Certains de ces peptides, appelés peptides anticancéreux (PACs) ont la capacité de cibler et de détruire les cellules cancéreuses. Les PACs offrent ainsi une alternative potentielle pour surmonter les limitations des traitements actuels, améliorer l'efficacité thérapeutique et réduire les effets secondaires. Cela ouvre la voie à des traitements plus ciblés et moins toxiques. Les avancées actuelles dans la recherche et le développement des peptides montrent des résultats prometteurs, avec de nombreux peptides en phases cliniques et précliniques. Cela augmente ainsi l'espoir de voir de nouvelles options thérapeutiques efficaces et sûres pour les patients. Cependant, les PACs présentent des limites importantes. Leur faible biodisponibilité orale, leur dégradation rapide par les enzymes et leur élimination rapide réduisent leur efficacité. Des recherches actuelles s'efforcent d'améliorer leur stabilité, leur spécificité et leur efficacité.

Cette thèse a pour but de synthétiser les connaissances actuelles sur les cancers solides. Elle se concentrera également sur les peptides cytotoxiques ciblant les cellules tumorales et explorera les perspectives de nouvelles thérapies basées sur ces peptides. Pour cela, il a été nécessaire de passer en revue les connaissances établies au sein de la communauté scientifique, en se basant sur des articles de recherche, des documents spécialisés en oncologie et des publications d'organismes reconnus. Les bases de données disponibles sur les peptides anticancéreux, ainsi que les nouveaux outils pour leur recherche et leur développement, ont également été examinées.

La première partie de la thèse sera consacrée aux généralités sur les cancers, en abordant les différents types de cancers, leur prévalence, les méthodes de diagnostic et les traitements actuellement disponibles. Une attention particulière sera accordée aux cancers du poumon, du sein et de la prostate, qui sont parmi les plus répandus. L'accent sera également mis sur les effets indésirables des traitements.

Pour concevoir des traitements innovants contre le cancer, il est essentiel de mieux comprendre le développement et les propriétés spécifiques de cette maladie. Ainsi, la deuxième partie de cette thèse se focalisera sur les propriétés physico-chimiques des tumeurs. Le microenvironnement tumoral, la matrice extracellulaire et les différentes cellules impliquées dans le processus tumoral seront présentés. L'impact de l'hypoxie, de la vascularisation et du pH tumoral sur les thérapies seront abordés.

Enfin, la troisième partie sera dédiée aux peptides anticancéreux. Cette section traitera des origines et des propriétés des peptides anticancéreux (PACs), de leur production, ainsi que des développements récents et des perspectives futures.

# Partie I : Généralités sur les cancers

## A. Définition

Le cancer est une maladie génétique causée par des mutations dans les gènes régulant la croissance et la division des cellules. Chaque cas de cancer est unique à l'échelle individuelle et se caractérise par une combinaison particulière de mutations génétiques. Celles-ci peuvent survenir lors de la division cellulaire, être causées par des agents environnementaux (comme des produits chimiques ou des rayons ultraviolets) ou être héritées. Environ 5 à 10 % des cas de cancers sont dus à des mutations génétiques héréditaires (1-2). Les gènes jouent un rôle crucial dans la régulation du fonctionnement des cellules en produisant des protéines ou des hormones. Une mutation se produit lorsqu'une ou plusieurs des quatre bases (A, C, T, G) qui composent l'ADN sont modifiées ou lorsque l'ordre des bases est altéré. Ces mutations peuvent avoir des conséquences diverses. Elles peuvent être bénéfiques, ou dans le cas du cancer, néfastes pour la cellule et l'organisme. Il existe plusieurs types de mutations génétiques :

- Mutation ponctuelle : faux-sens, non-sens ou silencieuse.
- Insertion : ajout d'un fragment d'ADN à un gène (2).
- Duplication : présence excessive de copies d'un fragment d'ADN dans un gène ou un chromosome.
- Délétion : perte de parties d'un gène, d'un gène entier ou de portions d'un chromosome (2).
- Translocation : un fragment de chromosome se fixe à un autre chromosome. Elle peut être :
  - Réciproque : échange de matériel génétique entre deux chromosomes non homologues (3, 4).
  - Non réciproque : transfert d'un fragment d'un chromosome à un autre (3, 4).
  - Robertsonienne : échange entre chromosomes acrocentriques, formant un chromosome avec deux bras longs et un autre avec deux bras courts (3, 4).
- Inversion : un segment d'ADN change de direction dans le chromosome (5).

Trois catégories de gènes jouent un rôle crucial dans le déclenchement du cancer. Les proto-oncogènes, lorsqu'ils sont altérés, favorisent une croissance cellulaire incontrôlée. Les gènes suppresseurs de tumeurs perdent, en cas de mutations, leur capacité à freiner la division

cellulaire et à induire l'apoptose (mort cellulaire programmée). Enfin, l'inactivation des gènes de réparation de l'ADN augmente le risque de mutations non corrigées, contribuant ainsi à la progression du cancer (6 – 7).

Le cancer est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée de cellules spécifiques qui peuvent envahir les tissus avoisinants, formant des agrégats cellulaires connus sous le nom de tumeurs ou néoplasies. À l'intérieur d'une tumeur donnée il est courant de trouver des cellules avec différentes mutations génétiques. Les tumeurs malignes, également connues sous le nom de cancers, se différencient des tumeurs bénignes par leur capacité à se disséminer à travers le corps via le système sanguin ou lymphatique formant ainsi de nouvelles tumeurs appelées métastases. Les cellules cancéreuses n'ont pas le même comportement que les cellules saines. Elles peuvent se développer sans signaux de croissance et éviter la mort cellulaire programmée (apoptose). Elles ont également la capacité d'envahir de nouveaux tissus, contrairement aux cellules normales qui cessent de croître au contact d'autres cellules. Elles favorisent également la formation de vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur (angiogenèse tumorale) pour assurer leur approvisionnement en nutriments et l'élimination des déchets. De plus, les cellules cancéreuses peuvent échapper au système immunitaire, accumuler des altérations chromosomiques multiples et utiliser les nutriments de manière différente (2, 6, 8).

## B. Les types de cancers

Le cancer se présente sous plus de 100 types différents. Chaque type est nommé d'après l'organe ou le tissu d'origine des cellules cancéreuses. Il peut aussi être classé selon les types spécifiques de cellules qui le constituent (8).

### B.1. Les cancers dit solides (8)

Les cancers solides, qui proviennent de tissus spécifiques, représentent environ 90% de tous les cas de cancers chez l'homme. Ils sont principalement divisés en deux catégories :

- Les carcinomes qui émergent des cellules épithéliales ou endothéliales recouvrant les surfaces externes et internes du corps, tels que la peau, les organes et les vaisseaux sanguins. Ils peuvent être nommés selon le type de cellules d'origine (6, 8).
- Les sarcomes qui émergent des cellules des tissus conjonctifs (tissus de « soutien »), incluant les os, le cartilage, les muscles, la graisse, les vaisseaux sanguins, lymphatiques et les tissus fibreux comme les tendons et les ligaments (6).

Le mélanome est aussi un type de cancer solide qui affecte les mélanocytes. Ces cellules de la

peau sont responsables de la production de mélanine qui donne sa couleur à la peau (9, 10). Les cancers métastatiques sont un cas particulier. Les cellules tumorales métastatiques se propagent dans le corps via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Elles colonisent d'autres tissus à distance de la tumeur d'origine, affectant des organes comme les os, le foie, le cerveau et les poumons. Le type de cancer reste défini par le tissu d'origine de la tumeur initiale (8).

## B.2. Les cancers dits liquides ou sanguins (8)

On distingue 2 types de cancers sanguins : les leucémies et les lymphomes.

Les leucémies sont des cancers du système sanguin où des cellules souches anormales prolifèrent de manière incontrôlée dans la moelle osseuse. Elles se divisent en quatre types selon les globules blancs affectés (myéloïdes ou lymphoïdes) et la progression de la maladie (aiguë ou chronique) (11). La leucémie aiguë se caractérise par un développement rapide sur quelques jours ou semaines, tandis que la leucémie chronique évolue lentement sur plusieurs mois ou années. Les cellules souches du sang se transforment en cellules blastiques immatures qui se multiplient de manière anormale et prennent la place des cellules sanguines normales :

- La leucémie lymphoïde est aussi appelée leucémie lymphoblastique. Elle débute dans les cellules souches responsables de la production des lymphocytes. Ces derniers sont essentiels à la défense contre les infections et à l'élimination des cellules anormales. La leucémie lymphoïde aiguë (LLA) est très agressive et plus fréquente chez les enfants, tandis que la leucémie lymphoïde chronique (LLC) évolue, quant à elle plus lentement. Elle touche principalement les adultes et se caractérise par une accumulation anormale de lymphocytes dans le sang, la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques (11 – 17).
- La leucémie myéloïde ou leucémie myéloblastique débute dans les cellules souches myéloïdes. Ces cellules sont capables de se différencier en globules rouges (transportant l'oxygène), en thrombocytes (favorisant la coagulation), en granulocytes et en monocytes (types de globules blancs essentiels pour combattre les infections) (11, 18).
  - La leucémie myéloïde aiguë (LMA) se caractérise par une prolifération rapide de cellules leucémiques immatures dans la moelle osseuse, détruisant et remplaçant les cellules sanguines normales. Cela entraîne rapidement une anémie, une neutropénie et une thrombocytopénie. Les causes précises de la LMA sont souvent inconnues. Cependant des facteurs de risque tels que la

myélodysplasie, la présence d'une leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie, la splénomégalie, l'exposition aux radiations ionisantes ou au benzène et certains traitements de chimiothérapie ont été identifiés (19 – 20).

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) se manifeste par une production excessive de granulocytes dans la moelle osseuse. Cela est attribué à la mutation du gène Bcr-Abl, formant le chromosome de Philadelphie. Cette mutation entraîne une activité tyrosine kinase dérégulée, favorisant la multiplication cellulaire. La LMC évolue d'une phase chronique avec multiplication de blastes dans la moelle osseuse vers une phase blastique aiguë, soit myéloblastique, soit lymphoblastique, après environ 3 à 5 ans. La phase blastique est caractérisée par une augmentation significative de blastes dans la circulation sanguine (12, 21).

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique, comprenant les ganglions lymphatiques, la rate et le foie. Ils naissent dans les ganglions et sont similaires aux leucémies lymphoïdes (LLA ou LLC) provenant de la moelle osseuse. La progression des lymphomes se divise en quatre stades. Au stade initial une seule tumeur est présente dans un ganglion. Au stade 4, la maladie s'étend à plusieurs aires ganglionnaires et organes comme les poumons, les seins, le cerveau et les os. Il existe deux principales catégories de lymphomes, chacune ayant des caractéristiques distinctes en termes de traitement et de pronostic (11, 22).

- Les lymphomes de Hodgkin se caractérisent par la présence de cellules de Reed-Sternberg (cellules cancéreuses dérivées des lymphocytes B) (11, 22).
- Les lymphomes non hodgkiniens comprennent divers sous-types de lymphomes, issus des lymphocytes B ou T. Parmi eux, le lymphome de Burkitt est souvent lié au virus Epstein-Barr ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). D'autres exemples incluent le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau, avec plus de 80 sous-types au total (11, 22 – 24).

## C. La prévalence des cancers en France et dans le monde

Le cancer est la première cause de mortalité prématurée en France pour les moins de 65 ans, devant les maladies cardiovasculaires. Il est la deuxième cause de décès dans le monde avec près de 10 millions de morts par an (25, 26).

### C.1. Les cancers dans le monde

En 2020, 19,3 millions de nouveaux cas de cancer et ~10 millions de décès ont été enregistrés.



50% des cas et 58,3% des décès ont été recensés en Asie, où réside 59,5% de la population mondiale. L'Europe, avec seulement 9,7% de la population mondiale, comptabilise 22,8% des cas et 19,6% des décès (27).

L'incidence de chaque cancer est exprimée en nombre de cas pour 100.000 personnes-années (PA). Les taux sont standardisés selon l'âge (taux standardisé monde : TSM) pour permettre des comparaisons ajustées démographiquement. L'incidence globale des cancers est 19% plus élevée chez l'homme (222 pour 100.000 PA) que chez la femme (186 pour 100.000 PA). Le taux de mortalité par cancers est également 43% plus élevé chez l'homme (120,8 pour 100.000 PA) que chez les femmes (84,2 pour 100.000 PA) (26 – 28).

Selon les dernières estimations de l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*), plus de 35 millions de nouveaux cas de cancers sont prévus pour 2050, soit une augmentation de 77% par rapport à 2022. Le taux de mortalité causé par cette maladie devrait presque doubler. La croissance des nouveaux cas de cancers sera plus marquée dans les pays pauvres et en voie de développement. Cette tendance s'explique par l'accroissement et le vieillissement des populations, le tabagisme et le surpoids (26 – 29).

## C.2. Cas particuliers : les cancers du poumon, du sein et de la prostate

Dans le monde en 2020, le cancer du poumon a été le cancer le plus diagnostiqué et le plus mortel chez les hommes, avec environ 2,2 millions de nouveaux cas et 1,8 million de décès. Chez les femmes, il se classe troisième en incidence après le cancer du sein et le cancer colorectal et deuxième en termes de mortalité après le cancer du sein. Les taux d'incidence et de mortalité sont significativement plus élevés chez les hommes, avec des ratios homme-femme variant selon les régions. Environ 40% des cas de cancers du poumon sont attribuables au tabagisme et 14% à la pollution de l'air. C'est le cancer le plus mortel en France, avec une survie nette standardisée à 5 ans de seulement 20% (27, 30).

Le cancer du sein représente un quart des cas de cancer chez les femmes, avec des taux d'incidence 88% plus élevés dans les pays développés. Il représente 33 % des cancers féminins en France. Le cancer de la prostate a affecté 1,4 million de nouveaux cas en 2020. Il est classé deuxième en fréquence chez les hommes et cinquième en mortalité. Les différences d'incidence entre pays sont attribuées aux différentes pratiques de diagnostic, notamment l'utilisation ou la non-utilisation du test PSA (*Prostate Specific Antigen*). En France, le cancer de la prostate représente 24% des cancers masculins. Son incidence a augmenté de +2,3% par an de 1990 à 2023 (27, 30).

La suite de cette thèse se focalisera uniquement sur les cancers du poumon, du sein et

de la prostate. Ce sont les trois cancers solides les plus répandus.

## D. Le diagnostic des cancers

### D.1. L'examen médical

Le processus de diagnostic d'une maladie cancéreuse débute par une évaluation exhaustive de la santé du patient comprenant un examen physique approfondi et une analyse minutieuse de son historique médical. Les biomarqueurs tumoraux, substances produites par les cellules tumorales ou en réponse à une tumeur, sont détectables dans les fluides biologiques. Ils peuvent inclure des hormones, des antigènes ou des éléments génétiques. Ils sont régulièrement évalués lors du suivi de l'évolution des cancers. Les techniques d'imagerie telles que les radiographies, les échographies et les tomodensitométries sont également couramment utilisées dès la suspicion d'une tumeur afin de poser un diagnostic (31 – 32). L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permet la visualisation détaillée des tissus en analysant les ondes radiofréquences émises par les protons des tissus biologiques soumis à des champs magnétiques (33 – 34). La TEP (Tomographie par Émission de Positons) utilise un traceur radioactif comme le carbone, le fluor, ou l'azote, pour créer des images scintigraphiques. Cela permet de visualiser les organes où le traceur s'est accumulé (35). La TDM (Tomodensitométrie) utilise des rayons X pour créer des images en mesurant l'atténuation du rayonnement à travers les différentes structures du corps humain (os, graisse, muscle, etc.). Elle permet de localiser la tumeur et détecter les métastases (36).

#### D.1.1. Exemple : cancer du poumon

Le diagnostic du cancer du poumon démarre par l'analyse des symptômes et des antécédents du patient (tabagisme, l'exposition au radon, à l'amiante, à des substances chimiques ou à la pollution). Les méthodes de diagnostic et de suivi incluent l'auscultation, la FSC (Formule Sanguine Complète), les radiographies pulmonaires, la TDM, l'échographie ainsi que des examens avancés comme la TEP, l'IRM et la scintigraphie osseuse (37).

#### D.1.2. Exemple : cancer du sein

Les mutations héréditaires de certains gènes comme BRCA1 et BRCA2 augmentent le risque de cancer du sein. Les femmes exposées à des rayonnements ionisants au thorax, cou et aisselles courent également un risque accru de développer cette maladie. Les œstrogènes jouent un rôle clé dans le développement des cellules mammaires et sont liés au risque de cancers du sein, influencés par des facteurs tels que les menstruations précoces, la ménopause

tardive, l'absence de grossesse, l'obésité ou l'hormonothérapie. Les marqueurs tumoraux CA 15-3 (*cancer antigen 15-3*) et ACE (antigène carcinoembryonnaire) ainsi que la mammographie diagnostique utilisant la classification BI-RADS, sont utilisés pour le diagnostic et le suivi du cancer du sein. En complément de la mammographie, une échographie et la scintimammographie peuvent être utilisées pour mieux caractériser les anomalies et évaluer la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques (38 – 42).

### D.1.3. Exemple : cancer de la prostate

Le diagnostic du cancer de la prostate repose sur des examens cliniques et biologiques. Le toucher rectal permet de détecter des anomalies prostatiques. Des tests sanguins comme l'azote uréique, la créatinine, le calcium et la phosphatase alcaline permettent d'évaluer la présence et la progression éventuelle du cancer (43 – 44). Le dosage de la PSA (*prostate specific antigen*) dans le sang est essentiel pour détecter et évaluer le cancer de la prostate. Cette protéine est produite uniquement par la prostate. C'est un marqueur tumoral clé pour la détection précoce de cette pathologie. Des niveaux élevés de PSA peuvent signaler une inflammation, une hypertrophie bénigne de l'organe, une infection urinaire ou un cancer prostatique. Ce test présente une sensibilité de détection de 73% (43, 45 – 46). En France, il est recommandé de réaliser au moins un dépistage par toucher rectal et un dosage de la PSA à partir de 50 ans et ce de manière régulière jusqu'à l'âge de 75 ans pour les personnes à risque (47). L'indice PHI, le test urinaire PCA3 et le score 4K offrent des méthodes avancées pour évaluer le risque de cancer et éviter des biopsies inutiles (43 – 44, 48 – 57).

## D.2. Biopsie

Les interventions chirurgicales telles que des biopsies, des endoscopies ou des laparoscopies sont pratiquées pour obtenir des informations précises sur le type cellulaire à l'origine de la tumeur (31). Trois principaux types de biopsies sont utilisés pour le diagnostic des cancers : la biopsie à l'aiguille peut être réalisée par carottage (*Cutting-core needle biopsy*). Ce processus nécessite une aiguille large avec laquelle un petit morceau de tissu tumoral est prélevé. Il peut également être réalisé en utilisant une aiguille fine (FNA) qui aspire des cellules d'une masse palpable ou d'un kyste. La biopsie incisionnelle est pratiquée sur des masses plus importantes comme les tumeurs abdominales à travers une incision chirurgicale ou via des techniques comme la bronchoscopie, la coloscopie, la laparoscopie ou la thoracoscopie. Enfin la biopsie excisionnelle implique l'ablation chirurgicale complète d'une masse cancéreuse avec des

marges appropriées (58). Les échantillons prélevés sont ensuite analysés à l'aide de diverses techniques pour confirmer la présence de cellules cancéreuses et évaluer leur agressivité (45, 59).

### D.3. Stade des tumeurs

Afin d'évaluer le pronostic d'un cancer, un système de classification des tumeurs appelé TNM, (*Tumor*, *Nodes* et *Metastasis*) a été élaboré. Il permet de définir l'étendue des tumeurs (31) :

- *Tumor* (T) : indique la taille de la tumeur. Il est noté de 1 à 4, où T1 représente la plus petite taille.
- *Nodes* (N) : évalue la propagation de la tumeur aux ganglions lymphatiques. Il est noté de 0 à 3
  - N0 : Absence d'atteinte des ganglions lymphatiques.
  - N1 : Un seul ganglion lymphatique est touché par la tumeur.
  - N3 : La propagation de la tumeur est étendue et affecte de nombreux ganglions lymphatiques.
- *Metastasis* (M) : indique la présence (M1) ou l'absence (M0) de métastases à distance de la tumeur d'origine.

#### D.3.1. Exemple : cancer du poumon

Les données de classification du cancer du poumon par stades T, N et M montrent clairement que le pronostic varie considérablement en fonction de l'étendue de la maladie. Les stades précoces, présentent des taux de survie à 5 ans significativement élevés. Lorsque la tumeur est petite et non métastatique, ils dépassent souvent les 90%. En revanche, les stades avancés, notamment le stade IV avec des métastases, montrent des perspectives de survie très limitées, (de 0 à 10%) (60 – 61). La classification complète est disponible dans le tableau I en annexes.

#### D.3.2. Exemple : cancer du sein

Dans le contexte du cancer du sein, les préfixes "c" (clinique) et "p" (pathologique) précisent le moment de la classification : par exemple, cT1 indique le stade clinique avant traitement, tandis que pT1 est utilisé après une intervention chirurgicale. Les stades T1 à T4 classifient la taille et l'extension de la tumeur, de T1 ( $\leq 20$  mm) à T4 (propagation à la paroi thoracique ou à la peau). De même, les préfixes "c" et "p" sont utilisés pour les stades N et M (62 – 65). La classification exhaustive est présentée dans le tableau II en annexe. Pour la stadification du cancer du sein, d'autres paramètres sont pris en compte, tels que l'aneuploïdie des cellules

cancéreuses, l'indice Ki-67 qui reflète l'activité cellulaire et la sensibilité aux traitements, ainsi que la présence du facteur de croissance HER2 comme indicateur de pronostic. Des tests génomiques, comme *MammaPrint* et *OncotypeDX*, sont également utilisés pour prédire le risque de métastases et guider les décisions thérapeutiques. L'expression des récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE+) et à la progestérone (RP+) est un marqueur de bon pronostic, alors que le cancer triple négatif est caractérisé par l'absence de ces récepteurs et de HER2 (62, 65 – 68).

#### D.3.3. Exemple : cancer de la prostate

Dans le cancer de la prostate, les stades T1 et T2 représentent les cancers localisés : T1 pour les tumeurs indétectables au toucher rectal (T1a, T1b, T1c selon la taille), et T2 pour les tumeurs palpables dans la prostate (T2a, T2b, T2c selon l'extension dans les lobes). Le stade T3 signifie une extension au-delà de la prostate (T3a sans atteindre les vésicules séminales, T3b avec atteinte des vésicules séminales), tandis que le stade T4 implique une propagation aux tissus adjacents comme la vessie, le rectum ou les muscles pelviens (45, 69). Pour la classification détaillée, consultez le tableau III en annexe.

#### D.4. Grade tumoral

Le grade d'une tumeur indique son degré de ressemblance avec le tissu d'origine, aussi appelé différenciation. Une tumeur de grade 1 est bien différenciée et ressemble étroitement à son tissu d'origine, tant en termes de fonction que de comportement, ce qui la rend généralement moins agressive et plus réceptive aux traitements. À l'inverse, une tumeur de grade 3 ou 4 est peu différenciée (ou indifférenciée) et souvent associée à un pronostic moins favorable (31).

##### D.3.1. Exemple : cancer du poumon

L'analyse anatomopathologique du cancer du poumon détermine le type de tumeur. Des analyses moléculaires sont réalisées pour détecter des mutations génétiques et adapter le traitement le cas échéant. Les principales mutations recherchées incluent celles du facteur de croissance épidermique (EGFR), ainsi que les mutations des gènes ALK, BRAF (notamment BRAF V600E) et ROS1. De plus, la présence de la protéine PD-L1, qui inhibe le système immunitaire en se liant à la protéine PD-1 des cellules T, est également évaluée (37).

##### D.3.2. Exemple : cancer du sein

La classification histo-pronostique du cancer du sein utilise le grade SBR (Scarff-Bloom et Richardson), ou "grade de Nottingham". Ce système évalue trois critères microscopiques : la

formation de structures tubulo-glandulaires la morphologie du noyau des cellules et l'activité mitotique. Chaque critère est noté de 1 à 3. Le score total est déterminé par l'addition des 3 notes. Il permet de définir le grade de la tumeur. Un grade I [3 à 5] indique une tumeur peu agressive avec un pronostic favorable. Un grade III [8 à 9] implique une tumeur très agressive avec un pronostic réservé (65, 70 – 71).

### D.3.3. Exemple : cancer de la prostate

Pour l'adénocarcinome de la prostate, la classification de Gleason est largement utilisée (72). Elle évalue la différenciation des cellules cancéreuses et leur modèle de croissance après une biopsie. Les grades vont de 1 à 5, avec des cellules bien différenciées pour le grade 1 et très peu différenciées pour le grade 5. Le score de Gleason est obtenu en additionnant les grades. Un score compris entre 8 et 10 indique un cancer agressif. La classification d'Amico combine le score de Gleason, le stade clinique et le taux de PSA pour déterminer le risque tumoral (45, 73 – 74).

## D.5. Échelles de performance

L'état de santé global d'un patient joue un rôle crucial dans le pronostic du cancer. Un mauvais état de santé augmente le risque de complications liées au traitement. Les échelles de performance comme celle de Karnofsky [de 0 à 100] et celle de (*Eastern Cooperative Oncology Group* [0 à 5]) sont utilisées pour évaluer la capacité d'un patient à effectuer des activités physiques et à prendre soin de lui-même lors d'essais cliniques. Elles permettent également d'identifier l'approche thérapeutique la plus appropriée (31, 75 – 76).

## E. Les traitements actuellement utilisés

### E.1. Intervention chirurgicale

La chirurgie reste le pilier du traitement curatif, préventif ou palliatif de divers cancers. Elle est souvent combinée à d'autres thérapies. Les interventions curatives visent l'ablation complète des tumeurs avec une marge de tissu sain, adaptée aux avancées cliniques. La prévention chirurgicale peut être envisagée chez les porteurs de mutations génétiques comme BRCA1 et BRCA2, avec des options telles que la mastectomie bilatérale prophylactique pour le cancer du sein. Les soins palliatifs chirurgicaux visent à soulager les symptômes chez les patients non guérissables. La chirurgie assistée par robotique ou la laparoscopie offre des avantages significatifs comme une récupération plus rapide. L'opérabilité dépend de la santé globale du patient, tandis que la résécabilité dépend de la possibilité d'une ablation complète

des tumeurs sans compromettre les organes vitaux (77 – 78).

## E.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local du cancer utilisant des rayons pour détruire les cellules cancéreuses en ciblant spécifiquement la région affectée. Cette méthode offre une alternative à la chimiothérapie systémique. Bien que non douloureuse, elle peut entraîner des effets secondaires retardés. Les radiations ionisantes endommagent les cellules en générant des radicaux libres, perturbant l'ADN et entraînant la mort cellulaire. Cette technique vise à détruire la tumeur tout en préservant les tissus sains. Plus de 60% des patients atteints de cancers recevront de la radiothérapie, parfois combinée à la chimiothérapie, avant, pendant ou après la chirurgie, pour réduire la taille de la tumeur et éliminer les cellules cancéreuses restantes (79 – 80). La radiothérapie comprend deux principales modalités : la radiothérapie externe utilisant des accélérateurs linéaires de particules pour émettre des photons ou des électrons et la curiethérapie impliquant l'implantation directe de sources radioactives dans le corps. Une troisième méthode, la radiothérapie métabolique, utilise des substances radioactives pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses. Les rayons utilisés dans 90% des cas, en radiothérapie externe sont les rayons X. Il existe aussi une utilisation, bien que moins fréquente, des protons (protonthérapie). L'utilisation des ions carbonés est actuellement en évaluation. La dose optimale de rayons en radiothérapie, mesurée en gray (Gy) est variable selon le type de cancer. Sa détermination est cruciale pour traiter la tumeur efficacement tout en préservant les organes à risque. Une administration fractionnée de la dose peut aussi permettre de favoriser la régénération des tissus (81).

## E.3. Chimiothérapie

En 2021 en France, plus de 363.000 personnes ont reçu une chimiothérapie, avec plus de 7,7 millions d'hospitalisations en établissements de santé (82). La chimiothérapie est un traitement du cancer qui utilise des substances chimiques pour inhiber ou détruire les cellules cancéreuses, en ciblant principalement celles qui se développent et se divisent rapidement. Ce traitement systémique utilise des médicaments qui se propagent dans tout le corps via la circulation sanguine pour atteindre les cellules cancéreuses dispersées à différents endroits. Cependant, elle affecte également les cellules normales à croissance rapide, comme celles du follicule pileux et du revêtement de l'appareil digestif, entraînant des effets secondaires temporaires tels que la perte de cheveux, les vomissements et la diarrhée. Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont d'origine végétale ou synthétiques et peuvent être administrés

par injection, perfusion ou par voie orale sous forme de comprimés. Ils sont également appelés médicaments antitumoraux ou anticancéreux. Certains sont cytotoxiques, tuant directement les cellules cancéreuses, tandis que d'autres, cytostatiques, inhibent leur croissance. La chimiothérapie peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie. Elle est employée en amont pour réduire la taille des tumeurs avant la chirurgie, en post-opératoire pour éliminer les cellules cancéreuses restantes ou en palliatif pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancers avancés (83 – 85).

La chimiothérapie utilise divers agents chimiothérapeutiques regroupés en classes selon leur mécanisme d'action. Combiner des agents de classes différentes peut augmenter l'efficacité du traitement en ciblant les cellules cancéreuses à différentes phases de leur cycle de croissance (87). Cela permet de réduire la résistance et le risque de récurrence (86). La posologie des agents est souvent déterminée par la surface corporelle ou le poids du patient. La chimiothérapie est administrée en cycles espacés de 21 jours sur une période de 3 à 6 mois. Cela permet de réduire la masse tumorale tout en préservant la tolérance au traitement. Une limite à son utilisation est la mauvaise vascularisation au centre des tumeurs, réduisant l'accès des agents chimiothérapeutiques aux cellules cancéreuses. La radiothérapie peut altérer la vascularisation, tandis que la chirurgie peut améliorer l'efficacité en exposant davantage les cellules tumorales aux médicaments (88 – 90).

### E.3.1. Classification des agents chimiothérapeutiques

Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont classés en quatre grandes classes (86) :

- Les antimétabolites (faux substrats) qui bloquent le développement des cellules en perturbant la synthèse de l'ADN pendant la phase de réplication (phase S) du cycle cellulaire. Exemples : méthotrexate, 5-fluorouracile (91 – 92).
- Les agents alkylants qui introduisent des groupes alkyles dans l'ADN, créant des liaisons covalentes qui perturbent la division cellulaire. Exemples : moutardes azotées, mitomycine C (93).
- Les inhibiteurs d'enzymes liées à l'ADN qui agissent sur les enzymes impliquées dans la réplication et la structure de l'ADN. Exemples : irinotécan (inhibiteur de topoisomérase I), doxorubicine (inhibiteur de topoisomérase II) (93).
- Les poisons du fuseau qui perturbent la fonction des microtubules essentiels à la division cellulaire. Exemples : vinca-alcaloïdes, taxanes (94).

Ces composés ciblent différentes phases du cycle de croissance des cellules cancéreuses et



peuvent être combinés.

### E.3.2. Mécanismes de chimiorésistance des cellules cancéreuses (95, 96)

Plusieurs mécanismes de chimiorésistance ont été identifiés :

- Pompes d'efflux multidrogues de la famille ABC : ces protéines, comme par exemple la P-glycoprotéine, sont surexprimées dans certains cancers. Elles expulsent les médicaments hors des cellules et contribuent ainsi à la résistance aux traitements.
- Voies de signalisation oncogéniques : les voies telles que PI3K/AKT, MAPK/ERK, la protéine Bcl-2 ou l'oncogène RAS etc. favorisent la survie cellulaire en stimulant la prolifération et en inhibant l'apoptose.
- Altération ou multiplication des cibles de médicaments : par exemple, la surproduction de dihydrofolate réductase (DHFR) réduit l'efficacité du méthotrexate.
- Surproduction de protéines impliquées dans les voies de réparation de l'ADN entraînant une capacité accrue de réparation de l'ADN.
- Surexpression des cytochromes impliqués dans la détoxification et le métabolisme des médicaments.
- Multiplication des cellules souches cancéreuses (CSCs) : ces cellules résistantes sont capables de se renouveler, de résister aux médicaments et de favoriser la croissance tumorale.
- Mécanismes impliquant la matrice extracellulaire : barrières physiques, résistance liée à l'adhésion cellulaire et effet protecteur des CSCs contribuent également à la chimiorésistance.

Ces mécanismes complexes soulignent les défis majeurs rencontrés dans le traitement du cancer et la nécessité de développer des stratégies thérapeutiques innovantes pour surmonter la résistance aux traitements conventionnels (95, 96).

### E.4. Médecine de précision : immunothérapie et thérapie ciblée

La thérapie biologique contre le cancer vise à stimuler le système immunitaire ou à cibler spécifiquement la croissance tumorale pour améliorer la réponse naturelle du corps contre le cancer (97). Les protéasomes, présents dans le cytoplasme et le noyau, dégradent sélectivement les protéines marquées par l'ubiquitine, un processus vital pour la régulation cellulaire et la réponse au stress. Les inhibiteurs du protéasome comme le bortézomib, l'ixazomib et le carfilzomib se lient aux sites actifs du protéasome, induisant l'apoptose des cellules tumorales dans les hémopathies malignes (99). Les anticorps monoclonaux sont des

protéines synthétisées en laboratoire pour cibler spécifiquement des antigènes associés au cancer. Trastuzumab, rituximab, pembrolizumab, bevacizumab et cetuximab sont quelques exemples ciblant respectivement HER2, CD20, PD-1, VEGF et EGFR. En se liant à ces cibles, les anticorps monoclonaux interfèrent avec les mécanismes de survie et de croissance des cellules cancéreuses (100 – 102). L'inhibition des kinases, cruciales pour réguler l'entrée et la progression du cycle cellulaire et la prolifération cellulaire est une autre stratégie majeure dans le développement de traitements contre le cancer. L'imatinib, premier inhibiteur de kinase approuvé en 2001 pour certaines leucémies a ouvert la voie à une série croissante de médicaments ciblant des kinases telles que Bcr-Abl. Cette classe d'inhibiteurs, comprenant des tyrosine-kinases et des serine-thréonine kinases, continue de se développer activement pour traiter diverses maladies néoplasiques (103). L'immunothérapie renforce le système immunitaire de manière active, en utilisant des substances comme les cytokines pour stimuler directement l'immunité, ou passive, en utilisant des anticorps monoclonaux pour cibler les cellules cancéreuses. Par exemple, certains traitements visent à bloquer les points de contrôle immunitaires tels que CTLA-4 et PD-1, qui permettent aux cellules tumorales d'échapper à la surveillance immunitaire. Ils rétablissent ainsi la capacité du système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses (98). Le Sipuleucel-T (Provenge™) utilise des cellules immunitaires chargées avec un antigène spécifique au cancer pour stimuler une réponse immunitaire ciblée et durable, prolongeant la survie malgré une logistique complexe. Les inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires comme l'ipilimumab permettent potentiellement de cibler les mécanismes d'échappement tumoral. De nouvelles approches visent à restaurer l'activité antitumorale des lymphocytes T et des cellules NK en ciblant la protéine LAG-3 avec le relatlimab ou en utilisant des anticorps anti-TIGIT et anti-NKG2A. Des vaccins thérapeutiques innovants, comme l'UCPVax et les vaccins à ARN messagers, montrent des résultats prometteurs dans les essais cliniques contre divers types de cancers, notamment en réduisant les taux de récurrence et de mortalité. L'immunothérapie précoce, comme démontrée dans l'essai NICHE-2 avec le nivolumab et l'ipilimumab, pourrait transformer le traitement du cancer en permettant la disparition complète des tumeurs primaires. En parallèle, la nouvelle génération d'anticorps trispécifiques et tétraspécifiques ainsi que les thérapies CAR-T et CAR-NK ouvrent de nouvelles voies pour une immunothérapie personnalisée et plus efficace contre les cancers résistants (104 – 106).

## E.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie pour le cancer du sein utilise des médicaments tels que les antihormones,

les inhibiteurs de l'aromatase et les agonistes et antagonistes des gonadotrophines (hormone folliculo-stimulante et hormone lutéinisante) pour bloquer les hormones stimulant les cellules cancéreuses. Cette thérapie est utilisée en adjuvant après la chirurgie pour réduire le risque de récurrence sur au moins 5 ans et en néoadjuvant pour réduire la taille tumorale avant une intervention moins invasive. Elle peut également être utilisée comme traitement principal ou combiné pour contrôler les cancers métastatiques, afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patientes (107 – 112). Pour les cancers de la prostate à haut risque, l'association standard de l'hormonothérapie et de la radiothérapie vise à améliorer le contrôle de la maladie. En cas de cancer métastatique ou avec atteinte ganglionnaire, l'hormonothérapie prolongée, incluant des agonistes et antagonistes de la gonadolibérine (GnRH) ainsi que des anti-androgènes oraux, est préférée et peut être complémentaire à d'autres traitements comme la chirurgie. Des stratégies visant à bloquer la protéine HIF-1 $\alpha$  sont explorées pour surmonter la résistance à l'hormonothérapie et inhiber la croissance tumorale (113).

## F. Approches thérapeutiques pour les cancers du poumon, du sein et de la prostate

### F.1. Les traitements des cancers du poumon

La méthode de traitement du cancer du poumon de type non à petites cellules (CNPC) va dépendre du stade et de la localisation de la tumeur. Pour les stades I et II, une opération chirurgicale, utilisant des procédures comme la lobectomie et la segmentectomie est généralement privilégiée. Pour les cancers du poumon à petites cellules (CPC), la chimiothérapie et la radiothérapie sont les traitements prédominants. La chirurgie est rarement utilisée, sauf dans des cas très localisés (114). Pour les petites tumeurs, les options thérapeutiques incluent la radiothérapie conformationnelle 3D et la radiothérapie stéréotaxique. Pour les cancers avancés ou métastatiques, la chimiothérapie conventionnelle, combinant des sels de platine et d'autres molécules, parfois accompagnée de traitements ciblés, est généralement proposée (115 – 116).

### F.2. Les traitements des cancers du sein

La chirurgie est l'option principale pour traiter le cancer du sein. Des traitements néoadjuvants comme la chimiothérapie peuvent être administrés pour réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie. La radiothérapie préopératoire, expérimentée pour les cancers du sein avec chirurgie conservatrice, administre une dose de rayons pendant l'intervention. Cela

permet de réduire le besoin de radiothérapie postopératoire complétée parfois par la curiethérapie dans la zone opérée. Deux principales interventions chirurgicales sont utilisées : la tumorectomie conservatrice, préservant la majeure partie du sein et la mastectomie, enlevant tout le sein. L'exérèse du ganglion sentinelle dans l'aisselle permet d'évaluer la présence de cellules cancéreuses, guidant ainsi les traitements complémentaires nécessaires (107 – 112, 117 – 118). Le traitement ciblé du cancer du sein vise à stopper la progression de la maladie, à réduire le risque de récurrences et à traiter les métastases. Ils comprennent des cibles comme HER2, les inhibiteurs de tyrosine kinases, les inhibiteurs de CDK4/6, les inhibiteurs de mTOR, les médicaments anti-PARP, et des immunothérapies prometteuses comme l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab. Ces derniers sont particulièrement efficaces pour les cancers triple négatifs. Une nouvelle cible potentielle, la protéine PTPN23, a récemment été identifiée pour inhiber la dissémination des cellules cancéreuses du cancer du sein agressif, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques (116, 119 – 122).

### F.3. Les traitements des cancers de la prostate

La prostatectomie totale est une intervention majeure pour traiter le cancer de la prostate localisé. Elle peut présenter des effets secondaires potentiels tels que l'incontinence urinaire temporaire à l'effort et des troubles de l'érection. Cela nécessite parfois une rééducation sphinctérienne ou d'autres traitements complémentaires. La radiothérapie externe et la curiethérapie sont également recommandées pour les cancers de la prostate localisés à risque faible et intermédiaire. Pour les cas à haut risque et localement avancés, l'association de la radiothérapie externe avec une hormonothérapie est privilégiée (123 – 127). Le traitement focal du cancer de la prostate utilise des techniques comme les HIFU (*High Intensity Focalised Ultrasounds*) et d'autres méthodes à l'aiguille pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses tout en préservant les tissus sains environnants. Ce type de traitement est adapté aux cancers de faible ou moyen risque ainsi qu'aux récurrences post-radiothérapie. Il minimise les risques de complications et permet d'autres traitements ultérieurs si nécessaire (128). L'utilisation de médicaments ciblés comme l'olaparib et le Sipuleucel-T montre des résultats prometteurs (129). Enfin, la radiothérapie interne avec le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (médicament radiopharmaceutique à base de lutétium-177) ciblant spécifiquement le PSMA, est utilisée en dernier recours pour traiter le cancer de la prostate avancé. Ce traitement est généralement envisagé en cas d'échec des anti-androgènes modernes et de la chimiothérapie (130 – 131).

## G. Les effets indésirables des traitements anti-cancéreux

### G.1. Les effets indésirables de la radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie varient considérablement d'un patient à l'autre et selon le type de cancer traité. Ils se divisent en effets généraux et spécifiques. Ces effets peuvent influencer les traitements futurs. Les effets généraux incluent la fatigue, les nausées, la perte de poids, des troubles cutanés et des altérations des cellules sanguines. Les effets spécifiques dépendent du site irradié et des organes touchés, variant avec le type de cancer. Les effets à court terme incluent l'inflammation et la fatigue immédiates. Les effets à long terme incluent la fibrose, des insuffisances d'organes ou des cancers secondaires. Les effets secondaires de la radiothérapie pour les cancers du sein et du poumon, liés à l'irradiation du thorax, comprennent fréquemment une toux persistante, la pneumonie radique et la fibrose pulmonaire. Cela peut induire des complications respiratoires, cardiaques et artérielles à long terme. La radiothérapie externe ou la curiethérapie de la prostate peut entraîner une inflammation de la vessie et du rectum, provoquant des difficultés urinaires, des brûlures, des saignements rectaux et de la diarrhée pouvant persister de trois à six mois voire devenir permanents (132 – 134). L'IR peut paradoxalement favoriser la métastase et l'invasion des cellules cancéreuses via plusieurs mécanismes, notamment l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Ce processus biologique entraîne la transformation des cellules épithéliales cancéreuses en un état plus mobile, invasif et résistant à la mort cellulaire programmée, facilitant ainsi la progression tumorale et la résistance aux traitements. En réponse à l'IR, les cellules cancéreuses subissant la TEM peuvent également acquérir des propriétés de cellules souches cancéreuses, caractérisées par leur capacité à se renouveler et à résister aux traitements. Malgré de nombreuses études, il n'existe pas de dose ni de schéma de radiothérapie optimal universellement définis pour le traitement du cancer. Cela est dû à l'équilibre complexe entre l'activation du système immunitaire anticancéreux et l'immunosuppression induite par la radiothérapie, qui dépend des doses spécifiques et du fractionnement utilisé (135 – 136).

### G.2. Les effets indésirables de la chimiothérapie

La chimiothérapie, qui cible les cellules cancéreuses à croissance rapide, peut également endommager les cellules saines. Cela entraîne des effets indésirables tels que la myélosuppression, qui réduit la production de cellules sanguines et conduit à l'anémie, à la neutropénie et à la thrombocytopénie. En outre, les patients peuvent subir des effets

secondaires comme la chute de cheveux, des nausées, de la diarrhée, des aphtes, des changements de goût et une fatigue persistante (137). Le tableau I présente un résumé des caractéristiques des différentes familles de chimiothérapie. Leurs activités testées sur différentes lignées de cellules cancéreuses sont présentées dans le Tableau IV en annexe. Ces résultats sont tirés de la base GDSC (266, 342) qui rassemble des données sur la sensibilité des cellules cancéreuses aux médicaments anticancéreux. Ce tableau présente les activités mesurées pour différentes lignées cellulaires. Elles sont aussi utilisées pour évaluer l'activité des peptides mentionnés dans le développement. Pour certaines lignées, aucune activité n'a été mesurée. Celles-ci ne sont donc pas notées. La durée d'activité n'étant pas connue, cela limite la comparaison entre les tests. De plus, les tests utilisés ne sont pas toujours les mêmes.

**Tableau I** : Résumé des caractéristiques des différentes familles de chimiothérapie (138)

Famille	Chef de file	Cible	Indications	Effets Indésirables
Alkylant	Cyclophosphamide	ADN	Sein, Poumon	Neutropénie, toxicité vésicale
Sels de platine	Cisplatine	ADN, Protéines, Cytoplasmes, Mitochondries	Très large	Néphrotoxicité, Neuropathie, Anémie, Vomissement
Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine	Microtubules : inhibe la polymérisation	Poumon, Sein, Leucémies	Neurotoxicité
Taxanes	Paclitaxel	Tubuline : inhibe la dépolymérisation	Sein, Ovaire, Poumon, ORL	Neurotoxicité, Alopecie, Neutropénie
Inhibiteurs des topoisomérases	Irinotécan	Topoisomérases I	Côlon	Diarrhées
	Etoposide	Topoisomérases II	Poumon, Testicule	Neutropénie
Anthracycline	Doxorubicine	Inconnue	Très large	Cardiotoxicité, Neutropénie, Alopecie
Anti métabolites	5FU Méthotrexate	Inhibe la thymidylate synthase Inhibe la DHFR	Très large	Mucite, Diarrhées, Neutropénie, Néphrotoxicité

La recherche en chimiothérapie se concentre sur la réduction des effets secondaires en ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Des technologies comme les conjugués anticorps-médicaments (*antibody-drug conjugates*, ADCs) et les nanoparticules (NPs) permettent une administration précise des médicaments, minimisant ainsi les dommages sur les tissus sains. Les ADCs comme le Brentuximab Vedotin, le Trastuzumab Emtansine et l'Inotuzumab Ozogamicin ont montré leur efficacité dans le traitement de cancers comme le lymphome de Hodgkin et le cancer du sein HER2-positif (139 – 140).

### G.3. Les effets indésirables des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées entraînent généralement des effets indésirables d'intensité modeste,

souvent réversibles et nécessitant rarement l'arrêt du traitement. Une toxicité cutanée est notable pour les inhibiteurs de l'EGFR. Une toxicité cardiaque, notamment un allongement de l'intervalle QT, peut être provoqué par certains inhibiteurs de la tyrosine kinase. Les inhibiteurs de l'angiogenèse, quant à eux, peuvent causer des effets plus sévères comme de l'hypertension artérielle et de la protéinurie. Les toxicités telles que la neutropénie, la thrombopénie, les nausées et les vomissements sont en général moins graves que celles observées avec les chimiothérapies (141).

#### G.4. Les effets indésirables de l'immunothérapie

Les inhibiteurs de points de contrôle peuvent causer des effets secondaires immunitaires affectant divers organes et tissus, tels que la peau, le côlon, les poumons, le foie et les organes endocriniens. La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés et traités rapidement. Cela souligne l'importance de signaler tout symptôme nouveau ou inquiétant à l'équipe médicale. Ces effets peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement, souvent après quelques semaines ou mois. Les symptômes cutanés sont les plus fréquents avec les anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1 (inhibiteurs de points de contrôle). Les symptômes gastro-intestinaux apparaissent plus souvent avec les anti-CTLA-4, tandis que les symptômes pulmonaires et les troubles de la thyroïde sont plus fréquents avec les anti-PD-1/PD-L1. Les effets secondaires des inhibiteurs de points de contrôle sont généralement gérés de manière symptomatique pour les cas peu sévères ou modérés, sans interruption du traitement. Pour les effets secondaires modérés mais persistants, il peut être nécessaire de suspendre temporairement le traitement jusqu'à amélioration des symptômes. Pour les cas graves, le traitement est interrompu et un spécialiste est consulté (142).

#### G.5. Les effets indésirables de l'hormonothérapie

Les effets secondaires de l'hormonothérapie varient selon le type de cancer traité. Pour le cancer de la prostate, les effets incluent la prise de poids, une diminution de la libido, des dysfonctionnements érectiles et de l'ostéoporose. Concernant le cancer du sein, des douleurs articulaires, de la fatigue, des nausées, une prise de poids, une réduction de l'intérêt sexuel ou une sensation de tension des seins sont souvent observés (143).

## Partie II : Propriétés physico-chimiques au voisinage des tumeurs

La libération contrôlée de principes actifs est une stratégie envisagée depuis de longues années pour surmonter les limites de la chimiothérapie conventionnelle. Des nanotransporteurs fonctionnels délivrent les molécules encapsulées grâce à des stimuli spécifiques. Cependant, la libération inefficace des médicaments au niveau des tumeurs et le piégeage des nanotransporteurs dans les endosomes demeurent des obstacles majeurs. Des recherches tentent de surmonter ces défis en utilisant des stimuli exogènes (température, ultrasons, lumière) et endogènes (variations de pH, activité enzymatique) spécifiques aux tumeurs (144). Comprendre les aspects physico-chimiques propres aux tumeurs apparaît aujourd'hui comme essentiel pour le développement de nouveaux traitements innovants tels que les PACs. En outre, considérer les tumeurs comme des organes pourrait offrir une meilleure compréhension des mécanismes, de leur évolution et de leur progression. Cela permettrait d'adapter plus précisément les traitements en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque tumeur (145).

### A. Tumeur solide au microscope

La Fig. 1 illustre l'évolution des tissus de carcinome mammaire chez des souris MMTV-PyMT à différents stades tumoraux :

- En A, les cellules colorées à l'hématoxyline (noyaux violets) et à l'éosine (cytoplasme rose) montrent une architecture de plus en plus déformée et envahissante avec la progression tumorale. Cette progression est accompagnée de changements dans le tissu environnant de la tumeur, avec remplacement des adipocytes par des fibroblastes. Barre d'échelle : 50  $\mu\text{m}$ .
- En B, le collagène fibrillaire coloré au picrosirius rouge s'accumule autour des bords invasifs de la tumeur à mesure qu'elle progresse. Barre d'échelle : 50  $\mu\text{m}$ .
- En C, la vascularisation colorée en vert par injection de FITC-tomato lectin, devient de plus en plus anormale avec des vaisseaux dilatés à des stades avancés. Barre d'échelle : 100  $\mu\text{m}$ .
- En D, les cellules immunitaires colorées en vert avec des anticorps anti-CD45 montrent une infiltration accrue de leucocytes avec l'avancement de la tumeur. Barre d'échelle : 100  $\mu\text{m}$ .



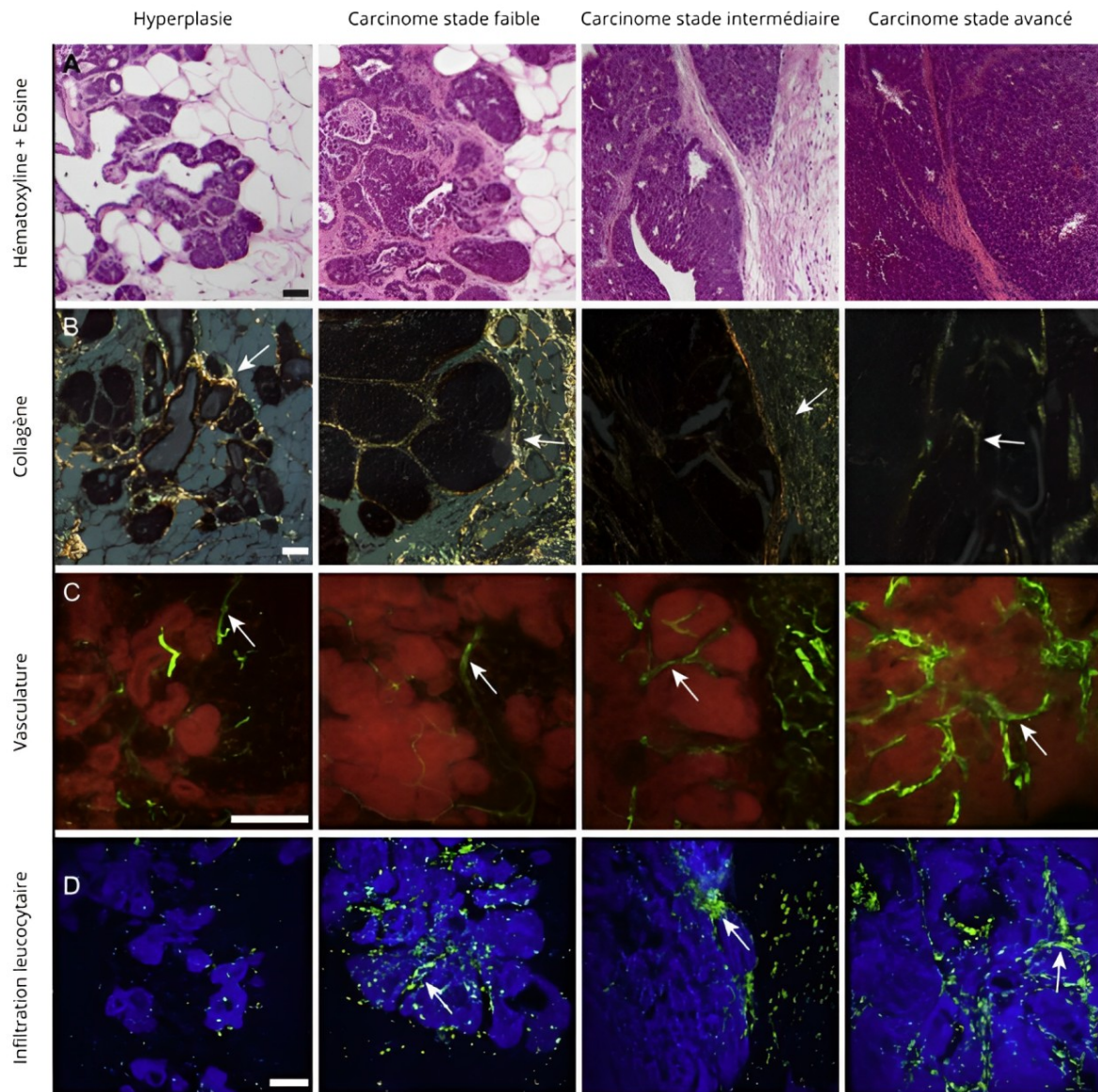


Figure 1: Modifications de l'environnement tumoral au cours de la progression cancéreuse (145)

## B. Le microenvironnement tumoral (MET) : définition

Le microenvironnement tumoral est un écosystème fonctionnel et structurel où se déroule la progression tumorale (146). Sa composition est résumée dans la Fig. 2. En considérant la tumeur comme un organe complexe, on distingue les cellules fonctionnelles (cellules tumorales) et le stroma (structure de soutien). Le stroma comprend la matrice extracellulaire (MEC), diverses cellules stromales

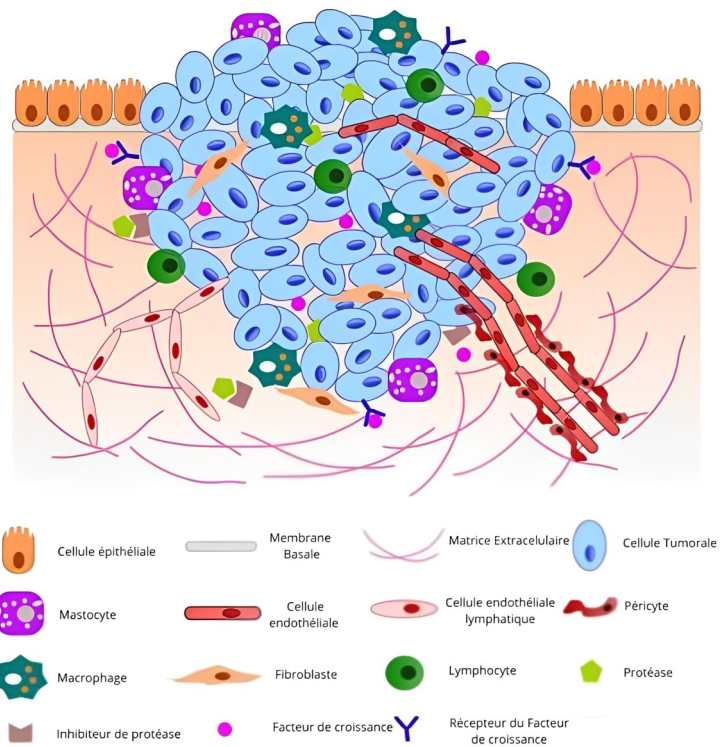


Figure 2: Représentation schématique du microenvironnement tumoral (311)

(fibroblastes, adipocytes, cellules vasculaires, cellules immunitaires), ainsi que des facteurs peptidiques et métabolites. Tous ces composants sont essentiels au développement organique normal (145). Les cellules stromales du microenvironnement tumoral proviennent généralement du tissu normal adjacent ou de la moelle osseuse. Cette dernière est une source de cellules souches et progénitrices mésenchymateuses. Ces cellules migrent vers les tumeurs pour se différencier en divers types de cellules stromales ou rester partiellement différenciées avec des fonctions uniques. Des études menées sur des souris ont montré que, outre les cellules immunitaires, les cellules progénitrices de divers types de cellules stromales (péricytes, fibroblastes etc.) peuvent aussi provenir de la moelle osseuse (147). Le terme microenvironnement tumoral (MET) désigne donc l'ensemble des composants de la tumeur qui ne sont pas eux-mêmes malins (146). Au fur et à mesure de leur développement, les tumeurs adoptent une architecture similaire à celle des tissus moins différenciés. Cela est observé dans les cancers du sein où le facteur GATA3 joue un rôle clé dans la différenciation et l'organisation tissulaire. La perte de GATA3 dans les stades avancés favorise la progression du cancer. Cependant, sa réintroduction peut induire une re-différenciation et réduire la propension métastatique. Cela souligne l'importance de l'organisation tissulaire dans la

progression tumorale. L'architecture d'une tumeur n'est pas aléatoire. Des caractéristiques, telles qu'une large MEC et des leucocytes plus prononcés à la périphérie de la tumeur, aident les pathologistes dans le diagnostic et la classification des tumeurs (145). Initialement considérées comme homogènes, jusqu'à un stade avancé de la progression, les cellules cancéreuses révèlent en réalité une hétérogénéité complexe dès les premiers stades. L'identification des cellules souches cancéreuses (CSCs) a ajouté une nouvelle dimension à cette hétérogénéité. Ces dernières semblent être présentes dans de nombreuses tumeurs. Elles expriment des marqueurs présents dans les cellules souches normales du tissu d'origine. Elles peuvent initier des tumeurs lors de la xénotransplantation chez la souris. Cependant, leur rôle distinct en tant que sous-classe phénotypique est encore débattu. Les CSCs pourraient être responsables de la dormance tumorale, où des cellules cancéreuses latentes persistent après les traitements et peuvent régénérer la tumeur (147). Dans les tissus normaux, les cellules souches résident dans des niches spécifiques où elles se renouvellent et leur différenciation est inhibée. Les gènes comme c-Myc, Hedgehog et Wnt jouent un rôle clé dans la régulation de ces niches (145).

## C. La matrice extracellulaire (MEC)

### C.1. La composition de la MEC

Le stroma tumoral présente une MEC modifiée, riche en protéines comme le collagène, la fibronectine, les laminines etc.. Elles sont produites par divers types cellulaires dans le MET. Cette composition influence l'invasion, la métastase des cellules tumorales et leur réponse aux médicaments. Les collagènes et la fibronectine renforcent la résistance mécanique des tumeurs solides, tandis que les protéoglycanes facilitent la liaison des facteurs de croissance et des cytokines. La MEC et ses interactions cellule-cellule créent une barrière physique qui entrave la pénétration des médicaments. Cela est exacerbé dans les tumeurs à réseau de collagène dense qui agit comme un bouclier contre les traitements efficaces. Dans de nombreuses tumeurs, la MEC peut représenter jusqu'à 60 % de la masse tumorale. Une accumulation de collagène associée à une formation excessive de tissu fibreux ( desmoplasie) sont souvent corrélées à un pronostic défavorable et une résistance aux thérapies systémiques (146-148).

#### C.1.1. Le collagène

Dans les tumeurs, le collagène de type I est produit et remodelé de manière accrue. Cela joue un rôle essentiel dans l'angiogenèse. Son architecture évolue de façon continue au cours de la

progression de la maladie. L'expression et le dépôt de la MEC varient significativement entre les sous-types de tumeurs, avec par exemple une augmentation notable dans le cancer du sein triple négatif associée à une invasion accrue des cellules tumorales. L'effet du dépôt de collagène sur la transformation épithéliale mésenchymateuse (TEM) tumorale reste complexe. A l'heure actuelle, on ne sait toujours pas si le collagène induit la TEM ou si la TEM stimule la production de collagène. La TEM est notamment influencée par des facteurs de transcription comme TWIST1 et ZEB1(145, 146).

### C.1.2. Les protéoglycanes (PG)

Les protéoglycanes (PG) sont une composante essentielle de la MEC. Ils consistent en une protéine centrale fortement glycosylée avec des chaînes de glycosaminoglycanes (GAG) de longueur variable (146).

### C.1.3. L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) est un GAG non lié à des peptides. Sa production augmente dans divers cancers, notamment le cancer du pancréas, du sein, colorectal, de la prostate et les tumeurs cérébrales. Les fibroblastes associés au cancer (FACs) produisent souvent beaucoup d'AH, stimulés par les cellules tumorales. Des niveaux élevés d'AH sont liés à un mauvais pronostic. En se liant à CD44, l'AH peut favoriser la TME en augmentant l'invasion et les métastases. L'inhibition de l'AH réduit les marqueurs des cellules souches cancéreuses. Chez les souris atteintes de cancer, le traitement par hyaluronidase diminue l'AH, améliorant ainsi l'efficacité de médicaments comme la gemcitabine et la doxorubicine (146).

### C.1.4. Les laminines

Les laminines sont également souvent surexprimées dans les tissus malins. Cette surexpression est corrélée à un mauvais pronostic ainsi qu'à une plus grande invasivité du cancer (146).

### C.1.5. La tenascine-C

Des protéines de la MEC, initialement exprimées pendant le développement embryonnaire, sont réactivées lors de la progression des tumeurs. Par exemple, la tenascine-C, présente autour des vaisseaux sanguins en croissance, favorise la migration et la prolifération des cellules endothéliales et son expression dans les zones d'invasion indique une récurrence tumorale (145).



### C.1.6. Les lysyl hydroxylases

Les lysyl hydroxylases et prolyl hydrolases, sécrétées par les FACs, renforcent la réticulation du collagène et de l'élastine dans la MEC. Cela rend les tumeurs plus rigides et plus résistantes à la chimiothérapie. On notera que leur inhibition améliore l'oxygénation et favorise la maturation et la perméabilité vasculaire tumorale (146).

### C.1.7. Les intégrines

Les interactions cellules-environnement via les intégrines influencent la réponse aux thérapies. Par exemple l'adhérence des cellules à la MEC par l'intégrine  $\beta 1$  protège contre l'apoptose (en inhibant la caspase-3) et modifie la sensibilité au traitement via des voies comme PI3K, p21, p27, cyclines ou ILK/Akt/NF- $\kappa$ B. La *focal adhesion kinase* coopère aussi avec les intégrines pour augmenter la survie cellulaire via les voies AKT et MAPK, médiant ainsi la résistance aux traitements anticancéreux dans divers cancers (146, 149).

### C.1.8. Les métalloprotéinases matricielles

Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) sont essentielles pour le renouvellement de la MEC. Leur activité accrue dans le MET favorise la migration, l'angiogenèse et la métastase. Des études précliniques montrent que l'inhibition des MMPs peut améliorer la sensibilité des tumeurs à la radiothérapie (146).

## C.2. La MEC et la formation de métastases

Les tumeurs primaires semblent pouvoir préparer des sites distants, comme les poumons, à la formation de métastases en libérant des molécules telles que le VEGF. Cela active la MMP9 dans les cellules endothéliales et les macrophages pulmonaires. Elles régulent également l'accumulation de protéines de la MEC, telles que les fibronectines et le versican V1, afin d'attirer les cellules dérivées de la moelle osseuse. Elles facilitent la réorganisation de la MEC grâce à l'action de la lysyl oxydase et des MMPs. En conséquence, l'ancrage et la croissance des métastases dans les organes ciblés sont favorisés. Pour métastaser, les cellules cancéreuses utilisent les mécanismes d'*homing* similaires à ceux des leucocytes ou des cellules souches en exprimant des récepteurs de chimiokines comme CXCR4 ou CCR7. CXCR4, par exemple, oriente les cellules cancéreuses vers des organes tels que les poumons, le foie, le cerveau et la moelle osseuse. CCR7, quant à elle, guide normalement les cellules dendritiques et les lymphocytes T vers les ganglions lymphatiques. De plus, les cellules cancéreuses semblent pouvoir adopter des comportements similaires à ceux des leucocytes

comme la phagocytose et la fusion avec des cellules de tissus normaux. Ces comportements leur permettent de survivre dans des environnements hostiles et de diversifier leurs propriétés (145).

### C.3. Les protéines influençant les tumeurs et le MET

Le tableau II ci-dessous résume les propriétés des diverses protéines (facteurs, cytokines, etc.) présentes dans le MET et leur influence sur la progression tumorale.

**Tableau II** : Exemples de protéines influençant les tumeurs et le MET (par ordre alphabétique)

Protéine	Sécrété par ...	Effet sur ...	Fonction
Antagonistes de BMP (150)	Cellules stromales (fibroblastes, adipocytes etc.)	CSCs	Régule les liaisons avec le récepteur BMPR. Maintien du phénotype des CSCs
CSF-1/MCSF (151)	Cellules tumorales ou autres cellules stromales (fibroblastes, cellules de l'immunité etc.)	Les macrophages type M2	Cytokine. Augmente l'infiltration de macrophage associé aux tumeurs type M2 conduisant à une immunosuppression
CSF-2/GM-CSF (151)	Cellules stromales (cellules endothéliales, cellules de l'immunité, fibroblastes etc.)	Les macrophages type M1	Cytokine. Augmente l'infiltration de macrophage associé aux tumeurs type M1 ayant un effet tumoricide
EGF et TNF- $\alpha$ (152 – 154)	Cellules cancéreuses, macrophages et lymphocytes T	EGFR	Augmente la croissance, l'invasion tumorale, la métastase, la présence de lymphocyte et de macrophages
FGF (155)	Différents types de cellules (endothéliales, macrophages etc.)	Différents types cellulaires	La surexpression des FGF entraîne la progression, l'invasion, l'angiogénèse et la métastase dans diverses tumeurs humaines
Fibronectine (156)	Fibroblastes, macrophages et cellules endothéliales activées	Cellules tumorales	Substrat adhésif pour les cellules tumorales, favorisant leur adhérence et leur migration
HGF (157)	Fibroblastes	Récepteur MET des cellules cancéreuses	Favorise la croissance, la survie et la migration des cellules cancéreuses
IFN- $\gamma$ (158)	Cellules NK et cellules T	Cellules de l'immunité, cellules cancéreuses	Cytokine Rôle dans l'inflammation et l'immunomodulation et pourrait avoir un rôle dans l'immuno-évasion des cellules cancéreuses
IL-6 (159 – 160)	Cellules cancéreuses et stromales (endothéliales, macrophages etc.)	Cellules cancéreuses, cellules de l'immunité	Cytokine, Invasion cancéreuse et progression vers la métastase, inflammation
IL-1 (161)	Cellules de l'immunité innée	Cellules endothéliales, cellules de l'immunité	Cytokine, Rôle dans l'inflammation, l'immunosuppression, l'angiogénèse et la métastase
Lysyl oxydases (162)	Cellules cancéreuses	MEC	Favorisent l'invasion des cellules tumorales et les métastases en stabilisant la matrice extracellulaire et en ciblant des protéines intracellulaires
Metalloprotéinases (MMPs) / protéases (163)	Fibroblastes	MEC	Dégradent diverses molécules d'adhésion cellulaire, modulant ainsi les interactions cellule-cellule et cellule-MEC et permettant l'invasion, la prolifération tumorale et l'angiogénèse
PDGF (164)	Cellules stromales (plaquettes, macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes)	PDGFR des cellules cancéreuses	Favorise la prolifération et la survie des cellules cancéreuses
S100A8/A9 (165)	Principalement les cellules neutrophiles	Cellules cancéreuses	Joue un rôle clé dans l'inflammation et peut influencer la progression, la métastase et la chimiorésistance des cellules tumorales via l'activation de diverses voies de signalisation
SDF1 (aussi appelé)	Cellules stromales, épithéliales, fibroblastes	Récepteurs CXCR4 et CXCR7 des cellules	Chimiokine influençant le développement tumoral, l'angiogénèse, l'immunosuppression et

CXCL12) 166 – 168		cancéreuses	la métastase (copiant une fonction des leucocytes)
TGFβ (169)	Quasiment toutes les cellules	Quasiment toutes les cellules ont ses récepteurs	Cytokine Augmente la prolifération cellulaire, induit la TEM, la métastase, induit l'angiogenèse, l'immunosuppression
VEGF (170)	Cellules stromales	VEGFR des cellules endothéliales	Induit l'angiogenèse
Versican (171)	Fibroblastes	Macrophages et cellules dendritiques	Joue un rôle dans la signalisation proliférative, la promotion de l'angiogenèse. Facilite l'invasion et les métastases tissulaires

## D. Les cellules du MET

### D.1. Les fibroblastes associés au cancer (FACs)

Des recherches récentes montrent que les fibroblastes endommagés ou irradiés soutiennent davantage la croissance des cellules tumorales que les fibroblastes non irradiés. Cela suggère leur rôle actif dans la réponse tumorale et leur capacité à influencer l'efficacité des traitements (172). Les fibroblastes associés au cancer (FACs), abondants dans le microenvironnement tumoral, ont un rôle important dans la progression tumorale et la résistance thérapeutique. Ils sont activés par des cytokines telles que TGFβ, FGF2 et PDGF. Leur présence est associée à un pronostic défavorable dans plusieurs types de cancer. Les FACs peuvent dériver de cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse ou de cellules épithéliales et endothéliales du stroma tumoral via des processus tels que la TEM ou la transition endothélio-mésenchymateuse (MTend).

Les FACs remodelent la MEC en sécrétant des enzymes protéolytiques telles que les MMPs, l'arginase II et l'héparanase. Ils produisent également des facteurs de croissance et des cytokines comme SDF1, HGF, VEGF et PDGF. Toutes ces fonctions favorisent la croissance tumorale, l'angiogenèse et la résistance aux traitements (148, 173). Ils favorisent aussi le développement d'un phénotype tumoral plus malin en induisant la TEM via la production de CXCL12/SDF-1 et TGFβ. Ces facteurs protéiques rendent les cellules tumorales plus résistantes à cause de la surexpression des pompes d'efflux et des enzymes de métabolisme. Ils contribuent à la chimiorésistance et à la formation de métastases en produisant des cytokines comme IL-6. Ils peuvent également interagir avec d'autres cellules du microenvironnement tumoral, comme les macrophages, les péricytes et les cellules endothéliales (145 – 146).

Bien que l'épuisement des FACs puisse améliorer la distribution des médicaments, leur hétérogénéité rend difficile de les cibler efficacement. Des stratégies récentes, comme l'inhibition de la signalisation NFκB (régulateur de la fonction immunitaire) et le traitement

avec le calcipotriol (analogue vitamine D, régulateur de croissance cellulaire) montrent une augmentation de la sensibilité au traitement en induisant un état quiescent des FACs. Ces nouvelles approches ont pour but de normaliser le microenvironnement tumoral et d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie (145 – 146).

## D.2. Les cellules immunitaires

Le MET est hypoxique. De ce fait, diverses cellules immunitaires, telles que les macrophages associés aux tumeurs (MATs), les cellules myéloïdes suppressives (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSCs), les cellules T régulatrices (Tregs) et cytotoxiques, subissent des altérations fonctionnelles. Ces altérations peuvent favoriser à la fois la prolifération tumorale, l'angiogenèse et l'invasion, contribuant ainsi à la progression néoplasique (147 – 148, 173).

### D.2.1. Les cellules myéloïdes suppressives (MDSCs)

Les MDSCs sont générées à partir de cellules progénitrices myéloïdes dans la moelle osseuse. Elles circulent dans le sang où elles peuvent interagir avec des cellules malignes circulantes ou migrer vers les tumeurs solides. Elles peuvent ensuite se différencier en MATs dans le microenvironnement tumoral. Elles sont façonnées par leur microenvironnement et utilisent une variété de mécanismes apparemment indépendants pour nuire à l'immunité antitumorale et promouvoir la croissance tumorale (174). Des études sur le cancer CPNPC et chez la souris indiquent que le facteur angiogénique VEGF, les cytokines GM-CSF et G-CSF ainsi que le facteur de transcription C/EBP $\beta$  sont essentiels pour l'attraction, la production et la fonction des MDSCs. D'autres protéines comme l'IL-6, l'IL-1 $\beta$ , le TNF $\alpha$ , ainsi que les protéines inflammatoires et pro-inflammatoires (PGE2, COX2, S100A8 et S100A9) influencent leur accumulation dans le microenvironnement tumoral. De plus, les voies de signalisation p38 et MAPK/ERK jouent un rôle crucial dans leur potentiel suppressif et leur différenciation. Elles inhibent l'activité antitumorale des cellules immunitaires et favorisent la progression tumorale par l'induction de cellules Tregs. Elles peuvent promouvoir l'angiogenèse, l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses. Elles modulent également les voies de signalisation comme STAT3 et Notch via la production d'IL-6, de NO et l'expression de PD-L1 sous hypoxie. Cela contribue à la résistance aux traitements anti-VEGF et à d'autres agents thérapeutiques (172 – 173).

### D.2.2. Les macrophages associés à la tumeur (MATs)

Dans le contexte du cancer du sein métastatique, les MATs fournissent le facteur de croissance épidermique (EGF) aux cellules cancéreuses. De leur côté, les cellules cancéreuses



stimulent les macrophages avec le CSF-1, facilitant ainsi l'intravasation et la dissémination métastatique (147). Il a été défini 2 types de macrophages dans le MET. Les macrophages M1 favorisent la défense immunitaire. Ils sont induits par les cytokines des lymphocytes TH1 (IFN-g, TNF- $\alpha$ , GM-CSF). À l'inverse, les macrophages M2 favorisent la tumorigénèse et la réparation tissulaire inappropriée. Ils sont polarisés par les cytokines des lymphocytes TH2 (IL-4, IL-10, IL-13) (145). Les macrophages situés en périphérie des tumeurs peuvent favoriser l'invasion locale en produisant des enzymes dégradant la matrice, telles que les métalloprotéinases et les protéases. L'accumulation de MATs dans les tumeurs favorise la croissance tumorale, l'invasion et l'angiogenèse par la libération de cytokines, de facteurs de croissance et d'enzymes. Les MATs peuvent induire une réponse de réparation tissulaire inappropriée lors du traitement du cancer, réduisant l'efficacité des agents chimiothérapeutiques ou du traitement par anti-VEGF. Ils limitent également l'activité des lymphocytes T par la production de cytokines suppressives. Bien que le compartiment immunitaire adaptatif ait un rôle dans la suppression du cancer, il peut aussi contribuer à sa promotion. Par exemple, lymphocytes B et TH2 semblent polariser les macrophages vers un type M2. Il semble d'ailleurs que les patients immunodéprimés présentent un risque réduit de développer des tumeurs solides, si l'on exclut celles promues par des virus (145, 147 – 148, 173).

#### D.2.2. Les lymphocytes

Dans le MET, l'impact de l'hypoxie sur les cellules T CD8<sup>+</sup> est ambigu. Cette propriété affecte leur expansion, perturbe leur activation et module leurs capacités cytolytiques (173). Par ailleurs, les sous-types de cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T, présentent une corrélation pronostique contrastée selon les types de cancer. Les signatures micro-environnementales telles que l'angiogenèse, l'hypoxie et la suppression immunitaire par les macrophages sont souvent liées à un pronostic défavorable. Par contre, La présence de lymphocytes B est associée à un meilleur pronostic dans certains cancers (166). Les CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> TRegs sont régulés par HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*) et caractérisés par l'expression du facteur de transcription FOXP3. Ils exercent une forte immunosuppression. Ils inhibent l'activité antitumorale des cellules T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> via des cytokines telles que le TGF- $\beta$  et l'IL-10. Ils agissent également par l'intermédiaire de points de contrôle immunitaire comme CTLA-4 et LAG3. Leur recrutement facilité par des chimiokines spécifiques dans les zones hypoxiques du TME peut également être une cible prometteuse pour améliorer la réponse antitumorale et induire la régression des tumeurs (145,

173).

L'efficacité de l'immunothérapie, notamment l'inhibition des points de contrôle, varie significativement selon le type de cancer. Si des cancers comme le mélanome et le CPNPC montrent des réponses positives, d'autres types comme les carcinomes mammaires montrent des résultats moins favorables. Dans ces cas la densité de la matrice extracellulaire tumorale limite l'infiltration des lymphocytes T (146). L'immunoscore, par exemple, est devenu essentiel pour prédire la survie et guider le traitement des cancers du côlon de stade III. Cela reflète l'importance de comprendre les interactions complexes entre le système immunitaire et le microenvironnement tumoral (175).

### D.2.3. Les neutrophiles

Les neutrophiles ont des fonctions antimicrobiennes et une courte durée de vie. Ils peuvent adopter, sous l'influence du TGF- $\beta$ , deux phénotypes. Le phénotype N1 permet d'inhiber le cancer en activant les cellules T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques et les cellules dendritiques. Le phénotype N2 favorise le cancer en produisant des facteurs angiogéniques, des enzymes dégradant la MEC et en supprimant la réponse immunitaire antitumorale (145).

### D.2.4. Résumé des interactions entre les cellules de l'immunité, les cellules tumorales et les autres cellules du MET

En résumé, les cellules cancéreuses échappent à l'immunité en inhibant les lymphocytes T et les cellules NK grâce au TGF- $\beta$  et à d'autres immunosuppresseurs. Elles recrutent également des Tregs et des MDSCs. L'hypoxie et le stress métabolique augmentent les immunosuppresseurs comme l'IL-10, le CCL18, le CCL22, le TGF- $\beta$ , la prostaglandine E2 et le VEGF-A. Les FACs et les protéines matricielles comme les collagènes, la laminine et la fibronectine régulent aussi l'activation des cellules immunitaires dans le TME. En culture cellulaire, l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire supprime l'activité immunitaire en renforçant les Tregs, probablement en se liant aux récepteurs de type Toll. Les métalloprotéinases modulent les réponses immunitaires et inflammatoires en dégradant la MEC, libérant des cytokines et des facteurs de croissance. Les fragments de cette dégradation, appelés matrikines, influencent elles-aussi la surveillance immunitaire. L'inflammation chronique et certaines infections augmentent le risque de cancers en endommageant l'ADN et en augmentant les mutations dans les tissus enflammés. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent offrir une protection contre les tumeurs. Enfin, La présence d'infiltrats de cellules immunitaires dans presque toutes les tumeurs suggère que les mutations des

oncogènes RET, Ras et Myc déclenchent non seulement le cancer mais aussi une réponse immunitaire détournée pour remodeler et régénérer le tissu tumoral par l'inflammation (145 – 146). L'utilisation de l'immunothérapie se révèle, selon ces observations, particulièrement complexe.

### D.3. Les autres cellules du MET et leurs effets présumés sur les tumeurs

Le tableau III offre un résumé des différents types de cellules non cancéreuses présentes dans le MET et de leur influence sur le développement du cancer.

**Tableau III** : les cellules non cancéreuses du MET (145)

Cellules	Effet sur la tumeur
Cellules épithéliales	Inhibiteur (176)
Cellules myoépithéliales	Inhibiteur (invasion et croissance) (177 – 178)
Fibroblastes (FACs)	Promoteur (prolifération, angiogenèse et invasion) (179 – 181)
Cellules souches mésenchymateuses	Promoteur (métastase) (182)
Adipocytes	Promoteur (croissance tumorale, survie, angiogenèse) (183 – 184)
Cellules endothéliales	Promoteur (angiogenèse) (185 – 186)
Péricytes	Promoteur (vascularisation) (187) Inhibiteur (métastase) (188)
Cellules dérivées de la moelle osseuse	Promoteur (prolifération, invasion, angiogenèse) (189 – 191)
Cellules dendritiques	Inhibiteur (stimule l'immunité antitumorale) (192 – 193)
MDSC et cellules myéloïdes immatures	Promoteur (angiogenèse, métastases, réduit l'immunité antitumorale) (194 – 197)
Macrophages type M1	Inhibiteur (198)
Macrophages type M2 (MATs)	Promoteur (invasion, angiogenèse) (199 – 201)
Mastocytes	Promoteur (angiogenèse) (202 – 203)
Neutrophiles N1	Inhibiteur (stimule l'immunité antitumorale) (205)
Neutrophiles N2	Promoteur (angiogenèse, réduit l'immunité antitumorale) (206 – 208)
Lymphocytes T CD4, Lymphocytes T helper 2	Promoteur (métastase) (199)
Lymphocyte T CD8+ cytotoxique	Inhibiteur (tumoricide) (209)
Lymphocyte T CD4+CD25+ régulateurs	Promoteur (réduit l'immunité antitumorale) (210 – 211)
Lymphocyte gamma/delta	Inhibiteur (stimule l'immunité antitumorale) (212)
Lymphocyte Th17	Promoteur (prolifération, angiogenèse) (213) Inhibiteur (stimule l'immunité antitumorale des cellules T) (214)
Lymphocytes B, immunoglobulines	Promoteur (réduit l'immunité antitumorale, stimule l'inflammation) (215 – 216)
Plaquette	Promoteur (métastase) (217 – 218)

## E. Hypoxie et le système vasculaire des tumeurs

### E.1. Hypoxie et angiogenèse

Comme les tissus normaux, les tumeurs ont besoin de nutriments et d'oxygène. Elles doivent aussi éliminer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone. La néovascularisation des tumeurs, résultant de l'angiogenèse répond à ces besoins (147). Les réseaux vasculaires tumoraux se forment par angiogenèse ou vasculogenèse. Ces processus impliquent la dégrada-

tion et la réincorporation des membranes basales vasculaires (172). Le système vasculaire complexe des tumeurs peut entraîner un apport insuffisant en oxygène. Les vaisseaux sanguins des tumeurs sont anormaux et provoquent une hypoxie chronique. Ces vaisseaux ont également un flux sanguin intermittent provoquant une hypoxie aiguë. Typiquement, les cellules se trouvant à plus de 70  $\mu\text{m}$  des vaisseaux sanguins reçoivent des quantités insuffisantes d'oxygène (219). Ce sont l'hétérogénéité de la vascularisation, le manque de drainage lymphatique et les vaisseaux désorganisés qui créent des gradients de pression menant à l'hypoxie. Cela crée aussi une limitation de l'apport en nutriments et une distribution médicamenteuse altérée dans les tumeurs. Ces variations de distribution créent des micro-environnements distincts dans la tumeur, contribuant à l'hétérogénéité intra- et intertumorale et influençant le pronostic clinique. La densité microvasculaire élevée et l'expression accrue de VEGF-A sont des facteurs pronostiques défavorables dans divers cancers (CPNPC, colorectal, sein et rénal métastatique). Le gène VEGF-A est essentiel pour la croissance des vaisseaux sanguins et la survie des cellules endothéliales. Celle-ci est régulée par l'hypoxie, les oncogènes, et d'autres signaux comme le FGF et la TSP-1 (147, 172).

Il a été observé que la prolifération des cellules tumorales diminue à mesure qu'elles sont plus éloignées des vaisseaux sanguins, en raison de la baisse de nutriments et d'oxygène. Ces cellules peuvent être résistantes à la chimiothérapie pour trois raisons :

- Elles prolifèrent peu et sont donc moins affectées par les médicaments ciblant les cellules en division
- Certains médicaments sont moins efficaces dans des environnements hypoxiques et acides
- Les cellules éloignées reçoivent des concentrations plus faibles de médicaments.

L'hypoxie confère aussi une radio-résistance par la réduction des dommages à l'ADN (réduction des radicaux d'oxygène réactifs, RORs). De plus, les cellules hypoxiques, bien que proliférant lentement, peuvent repeupler la tumeur après traitement lorsque les cellules proches des vaisseaux sanguins sont éliminées (219 – 220). Les protéines HIF (facteurs induits par l'hypoxie, *hypoxia inducible factors*) favorisent la croissance maligne, la survie cellulaire et l'angiogenèse. De plus, elles réduisent le pH extracellulaire et augmentent l'expression de gènes adaptatifs et immunosuppresseurs comme PD-L1. L'hypoxie tumorale, cible potentielle pour de nouvelles thérapies anticancéreuses, a conduit au développement de prodrogues activées dans les zones hypoxiques pour endommager l'ADN. On peut citer le TH-302 (Evofosfamide), qui réduit la fraction hypoxique, augmente la nécrose tumorale et montre des bénéfices prometteurs dans les essais cliniques. Enfin, l'hypoxie stimule aussi l'autophagie (recy-

clage des composants internes) des cellules tumorales, rendant les tumeurs plus résistantes aux traitements. L'autophagie est généralement associée à un mauvais pronostic. Elle pourrait être ciblée pour améliorer l'efficacité des thérapies anticancéreuses (173, 219).

## E.2. La coagulation

Les anomalies de coagulation affectent jusqu'à 50% des patients atteints de cancer. Les interactions anormales entre les cellules cancéreuses, les cellules endothéliales, les plaquettes et les monocytes contribuent à un état prothrombotique. Aussi, le risque de thromboembolie, représente une cause majeure de décès chez ces patients. L'activité procoagulante accrue dans les tumeurs favorise la métastase en facilitant l'adhésion des cellules cancéreuses aux parois vasculaires via la formation de minithrombus. Ce processus pourrait être potentiellement atténué par des inhibiteurs de la coagulation (145).

## E.3. Les cellules liées à la vascularisation

La Fig. 3 résume les interactions et les facteurs impliqués dans la communication entre les cellules composant le MET. Les péricytes, qui enveloppent les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, jouent un rôle crucial dans la néo-vascularisation tumorale.

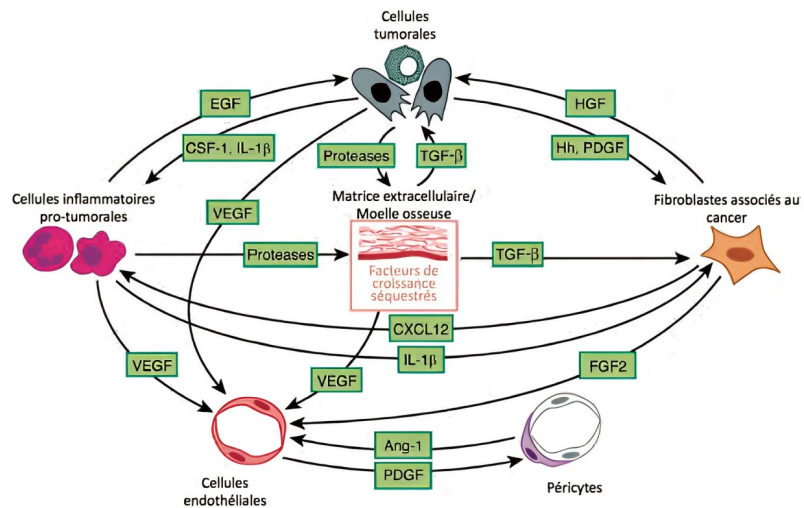


Figure 3 : Interactions entre les cellules dans le microenvironnement lors de la progression tumorale (265)

Ils stabilisent l'endothélium via des signaux paracrines comme l'Ang-1 (angiopoïétine) et participent à la synthèse de la membrane basale, essentielle pour la résistance vasculaire (147). Les cellules endothéliales associées aux tumeurs, distinctes des cellules endothéliales normales, favorisent la progression tumorale. Elles perturbent le recrutement des cellules T cytotoxiques et modulent les réponses immunitaires via l'expression de PD-L1 et la sécrétion de facteurs immunosuppresseurs comme la prostaglandine E2 et IL-6 (148).

#### E.4. Le système vasculaire

Les vaisseaux sanguins des tumeurs présentent une irrégularité, une hyperdilatation et des impasses avec une faible association des cellules périvasculaires aux cellules endothéliales. Cela entraîne un flux sanguin anormal et une extravasation de fluide et de protéines. Les vaisseaux lymphatiques intra tumoraux sont souvent non fonctionnels. À l'inverse, les vaisseaux lymphatiques à la périphérie des tumeurs facilitent la dissémination métastatique vers les ganglions lymphatiques drainants adjacents (145, 147). Cibler la lymphangiogenèse pour prévenir les métastases lymphatiques est complexe en raison du risque d'augmentation de la pression interstitielle dans les tumeurs, rendant difficile la délivrance de médicaments aux cellules cancéreuses (145).

#### E.5. L'effet EPR

Le phénomène d'effet de Perméabilité et de Rétention (EPR) est observé dans les tumeurs solides. Il repose sur les caractéristiques désorganisées de leur système vasculaire, à la plus grande taille des pores des néovaisseaux et à l'élimination lymphatique déficiente des tumeurs (221). Cela crée théoriquement une accumulation de médicaments au sein des tumeurs qui ne sont pas éliminés par les lymphatiques. Cet effet est schématisé par la Fig. 4, comparant la structure des vaisseaux sanguins normaux et tumoraux. L'effet EPR entraîne une extravasation sélective de nanoparticules des capillaires tumoraux vers le tissu tumoral. La manière dont les médicaments pénètrent dans les cellules tumorales dépend de leur déplacement selon des gradients de pression (convection) ou de concentration (diffusion). Les molécules plus grandes ont tendance à se déplacer et à pénétrer dans les tissus plus lentement que les molécules plus petites. Les médicaments solubles dans l'eau se diffusent facilement à travers le fluide extracellulaire, mais leur coefficient de diffusion dépend de la composition de la matrice extracellulaire. Ceux ayant une solubilité lipidique élevée peuvent pénétrer plus efficacement dans les cellules. La demi-vie des médicaments joue aussi un rôle crucial. Les médicaments avec une demi-vie prolongée dans la circulation ont une meilleure chance de s'accumuler dans les tissus tumoraux. Pour utiliser l'effet EPR, il est nécessaire que les médicaments restent en circulation systémique pendant une période prolongée afin qu'ils puissent s'extravaser dans le tissu tumoral (144, 219 – 220).

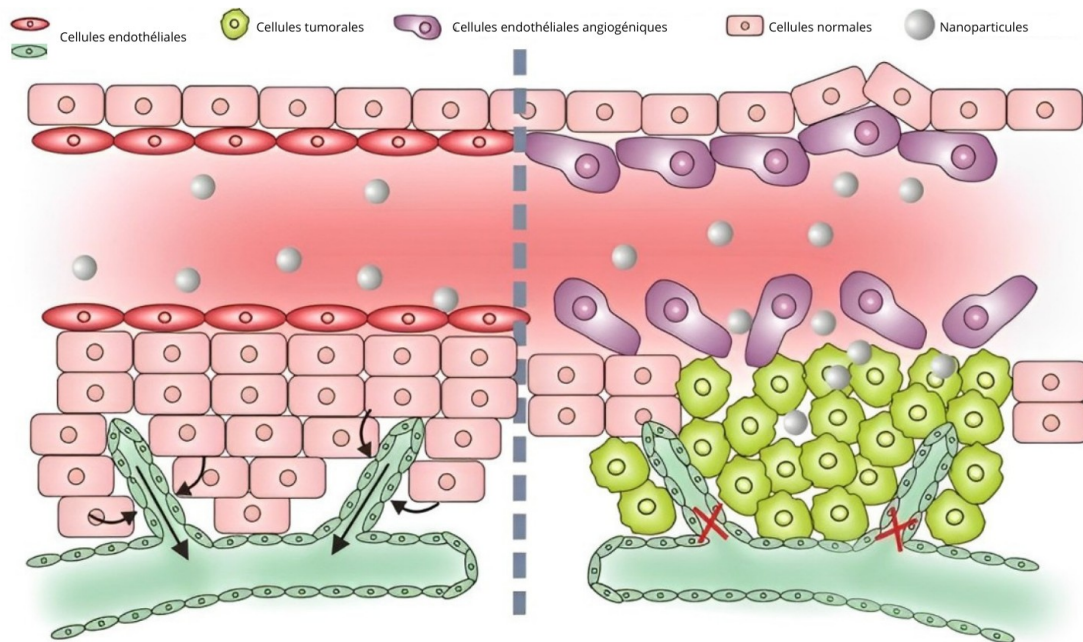


Figure 4: représentation schématique de l'effet EPR. Vaisseau sanguin et lymphatique dans un tissu normal (gauche). Vaisseau sanguin et lymphatique dans tissu tumoral (droite) (222).

L'efficacité et le mécanisme de l'effet EPR varient entre les modèles tumoraux animaux (souris) et humains. Il est donc très difficile de transposer les études. Par exemple, le flux sanguin est 800 fois plus élevé dans les organes humains que chez les rongeurs. Cela peut expliquer pourquoi les nanomédicaments s'accumulent mieux dans les tumeurs de ces derniers. Cela souligne l'importance de prendre en compte le flux sanguin dans toute étude impliquant une libération contrôlée via l'effet EPR. La pression du fluide interstitiel et le "solid stress" empêchent le principe actif de pénétrer au centre de la tumeur. Cela entraîne son accumulation dans la zone périphérique du tissu tumoral. Cependant, cette zone, richement vascularisée, représente la région de croissance la plus active des tumeurs. Cela permet malgré tout de limiter ou d'éliminer les cellules. La Fig. 5B montre une accumulation de médicaments (points violets) dans la périphérie d'une tumeur (221). Les nanotransporteurs PEGylés comme Doxil® ont été approuvés cliniquement, mais montrent une efficacité limitée dans les tumeurs solides malgré une meilleure accumulation via l'effet EPR (144). La doxorubicine liposomale pegylée (Doxil®) n'améliore que modestement le traitement des tumeurs solides malgré une meilleure accumulation tumorale. Les nanoparticules d'une taille comprise entre 100 et 200 nm, dotées d'une charge neutre ou négative pour prolonger leur demi-vie plasmatique, représentent l'optimum pour tirer parti de l'effet EPR dans le traitement des tumeurs solides. Cette taille et cette charge permettent aux nanoparticules de circuler plus longtemps dans le sang,



augmentant ainsi leurs chances d'accumulation dans les tissus tumoraux tout en évitant une élimination précoce par la rate ou le foie (221).

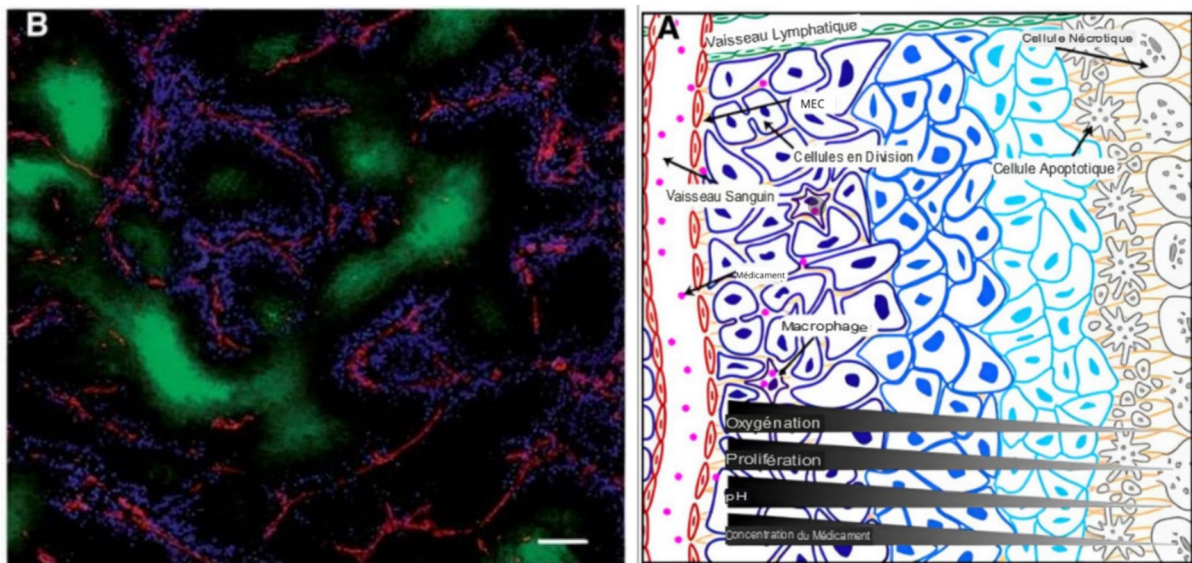


Figure 5: (A) Organisation Physicochimique d'une tumeur solide. (B) Distribution du médicament doxorubicine dans une tumeur solide in vivo (145)

## E.6. Influence de la vascularisation tumorale sur l'efficacité du traitement et perspectives

Des techniques in vitro et in vivo ont été développées pour évaluer la distribution des médicaments au sein des tumeurs solides. In vitro, les cellules tumorales adhérentes forment des sphéroïdes mesurant jusqu'à 3 mm de diamètre. Elles présentent des zones hypoxiques et une nécrose centrale à environ 500  $\mu\text{m}$ . La distribution des médicaments peut être analysée par fluorescence ou autoradiographie. Une autre méthode utilise des couches multicellulaires sur des membranes micro-poreuses. Cela permet d'évaluer le taux de pénétration des médicaments à travers la membrane vasculaire. In vivo, l'analyse immunohistochimique des tissus tumoraux permet de quantifier la distribution des médicaments par rapport aux vaisseaux sanguins et aux zones hypoxiques. Cette méthode est également applicable aux biopsies humaines. Pour les médicaments non fluorescents, l'évaluation peut se faire par des marqueurs moléculaires de l'effet du médicament. Par exemple, il est possible de suivre la prolifération cellulaire (Ki67, cycline D1), l'apoptose (caspase-3, -6) et les dommages causés à l'ADN ( $\gamma\text{H2aX}$ ) (219). Des études montrent que des médicaments comme la doxorubicine, la mitoxantrone, le méthotrexate et la vincristine ont une pénétration limitée et une activité réduite



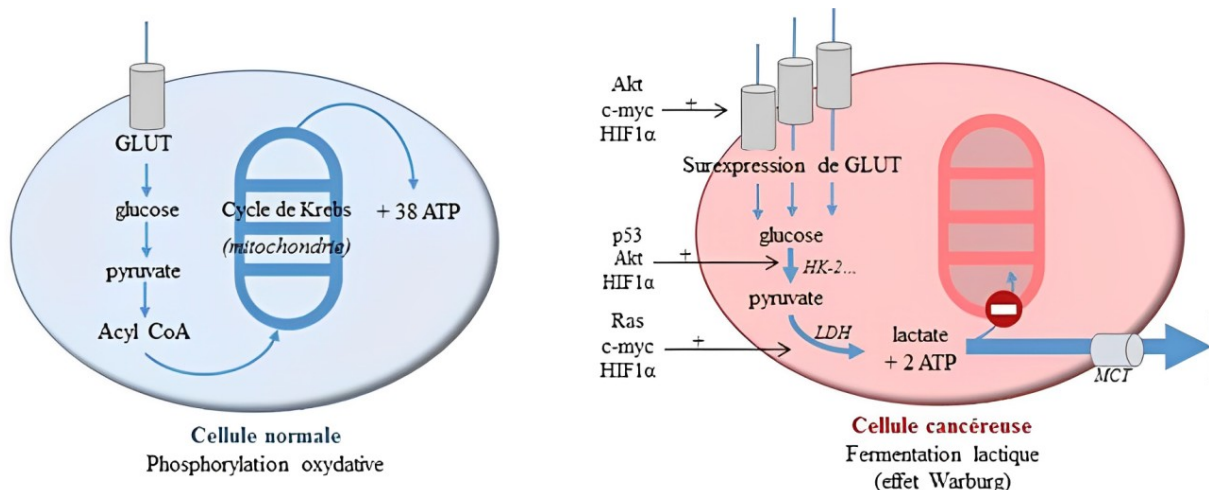
dans les sphéroïdes, les cultures multicouches de cellules et les tumeurs. Ces médicaments ont du mal à atteindre les cellules centrales. Malgré cela, la doxorubicine reste efficace en ciblant les cellules proches des vaisseaux sanguins. Elle peut ensuite détruire les cellules couche par couche, bien que son efficacité puisse être améliorée par une meilleure pénétration (220). Certaines propriétés physico-chimiques des tumeurs sont présentées sur la Fig. 5A. La Fig. 5B illustre la distribution de la doxorubicine (en violet) par rapport aux vaisseaux sanguins tumoraux (en rouge) et aux zones d'hypoxie (en vert) dans une section de tumeur mammaire de souris. Cette image montre une concentration de la doxorubicine qui se limite aux vaisseaux sanguins tumoraux et ne pénètre pas au centre de la tumeur. (Barre d'échelle : 100  $\mu\text{m}$ .) (145). Différentes stratégies sont étudiées pour améliorer la pénétration des médicaments au sein des tumeurs. Le détournement de la P-glycoprotéine pourrait promouvoir la pénétration des principes actifs vers le centre des tumeurs. En effet, une diffusion plus efficace est observée pour les tumeurs exprimant fortement la P-glycoprotéine. Cependant, cette efficacité est réduite par les inhibiteurs de cette protéine d'efflux (220). La destruction enzymatique de la matrice extracellulaire ou l'utilisation d'agents modifiant le système vasculaire tumoral sont également des stratégies envisagées. La destruction enzymatique de l'hyaluronane et du collagène permet de réduire la pression interstitielle. Cela améliore la perméabilité vasculaire, renforce l'efficacité de la chimiothérapie et le transport des vecteurs dans les tumeurs (172, 219 – 220). L'utilisation d'anticorps VEGF, pour normaliser le système vasculaire tumoral, améliore l'absorption des petites particules mais peut limiter celle des plus grandes, affectant potentiellement l'efficacité de l'effet EPR. Les agents anti-angiogéniques comme le DC101 montrent une capacité variable à normaliser temporairement l'architecture vasculaire des tumeurs, facilitant le flux sanguin et réduisant la pression interstitielle. Ils pourraient améliorer la radiothérapie et la pénétration de médicaments dans la tumeur (172, 220 – 221). L'angiotensine II, responsable de la régulation du volume sanguin et de la pression artérielle, augmente le flux sanguin dans les tumeurs jusqu'à 5,7 fois sans affecter les tissus normaux. Elle améliore ainsi la délivrance des médicaments anticancéreux, notamment lorsqu'ils sont administrés la nuit du fait de la régulation circadienne du flux sanguin tumoral (221). En résumé, l'architecture complexe des tumeurs affecte directement la capacité des médicaments anticancéreux à pénétrer dans le tissu et à atteindre les cellules malignes. Les fuites vasculaires anormales et un drainage lymphatique insuffisant, surtout au centre des tumeurs, augmentent la pression interstitielle. Cela a pour effet de limiter la diffusion des médicaments vers les zones les plus profondes. De plus, la liaison des médicaments au composant de la MEC, comme le collagène et leur absorption par les cellules stromales telles que les macrophages, contribuent à cette limitation (145).

## F. pH des tumeurs

Les tumeurs solides présentent une organisation vasculaire déficiente et un drainage lymphatique insuffisant. Cela entraîne une accumulation d'acides lactique et carbonique, acidifiant ainsi le microenvironnement extracellulaire. Cette acidité compromet l'absorption cellulaire des médicaments chimiothérapeutiques basiques tels que la doxorubicine et la vincristine. Elle favorise l'accumulation des médicaments acides comme le chlorambucil et le cyclophosphamide. Elle peut également entraîner leur séquestration intracellulaire dans les endosomes, limitant ainsi leur efficacité antitumorale (219). L'utilisation d'inhibiteurs de l'acidification endosomale comme l'hydroxychloroquine et les inhibiteurs de la pompe à protons semble inverser la résistance aux médicaments et améliorer l'efficacité des traitements anticancéreux (220).

### F.1. Effet Warburg

L'effet Warburg (en Fig. 6), observé par Otto Warburg dans les années 1920, révèle que même en présence d'oxygène, les cellules cancéreuses préfèrent métaboliser le glucose par la glycolyse anaérobie. Elles produisent du lactate plutôt que de l'acheminer vers la phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS). Ce processus métabolique est facilité par la surexpression de transporteurs comme GLUT1 et par l'activation de proto-oncogènes tels que FLT3, K-ras, c-Myc et Bcr-Abl. Sous des conditions d'hypoxie, il est amplifié par l'activation des protéines HIFs. La glycolyse anaérobie permet aux cellules tumorales de satisfaire leurs besoins énergétiques et métaboliques. De plus, elle favorise l'acidification extracellulaire, par l'utilisation de transporteurs comme les *monocarboxylate transporters* (MCT), qui transporte lactate et proton ( $H^+$ ). Au final, la glycolyse anaérobie facilite la prolifération cellulaire tumorale (147, 219, 223, 224).



*Figure 6: Schéma simplifié de la glycolyse en condition aérobie dans une cellule normale (où prédomine la phosphorylation oxydative) et cancéreuse (où prédomine la fermentation lactique) (224)*

Certains types de tumeurs hébergent deux sous-populations de cellules cancéreuses qui ont une relation symbiotique pour l'énergie : l'une dépend du glucose et sécrète du lactate, tandis que l'autre utilise le lactate via le cycle de l'acide citrique (147). Des études indiquent que le pH extracellulaire des tumeurs (pHe) est plus acide [6,4-7,1] que celui des tissus normaux [7,4]. A l'inverse, le pH intracellulaire (pHi) des tumeurs [7,1-7,8] est supérieur à celui des tissus normaux [ $\sim$ 7,2] (144). La restriction de glucose peut inverser l'effet Warburg et réduire la production de lactate in vitro. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent compenser par la glycogénolyse, la synthèse de glycogène et la néoglucogenèse. Les thérapies ciblant le métabolisme du glucose n'ont pas encore réussi en essais cliniques. Une stratégie plus efficace pour réduire la production de lactate semble être l'inhibition de la lactate déshydrogénase A (LDHA), limitant ainsi la synthèse de lactate à la fois par la glycolyse et par la glutaminolyse (225).

## F.2. Nanotransporteurs sensibles au pH

Certains nanotransporteurs libèrent leur principe actif uniquement en milieu acide. L'acidose du microenvironnement tumoral et des organites intracellulaires des tumeurs solides permet alors un ciblage sélectif des cellules, complétant l'effet EPR. Le relargage peut se faire suite à une protonation, inversion de charge ou un clivage chimique. Ces nanotransporteurs peuvent être synthétisés en utilisant des polymères anioniques, cationiques, des liposomes, des polysaccharides naturels, des groupements PEG sensibles au pH, des molécules contenant des liaisons labiles (hydrazone, imine)... Les médicaments peuvent être encapsulés ou conjugués avec des transporteurs comme les liposomes, les conjugués polymère-médicament, les nanoparticules polymériques, les micelles ou les polymersomes. Les liposomes et les micelles polymériques sont les plus utilisés. Les polymersomes, quant à eux, émergent comme une option prometteuse car ils sont stables à pH physiologique. Des nanotransporteurs sensibles au pH, incluant des ligands spécifiques aux cellules tumorales et des peptides pénétrant les cellules sont en développement. Ils pourraient améliorer la sélectivité et l'accumulation tout en réduisant les effets secondaires systémiques. L'hétérogénéité du pH tumoral pose un défi majeur. Toutefois, le ciblage sélectif via le pHe, potentiellement renforcé par des stratégies permettant de le rabaisser, reste prometteur pour lutter contre l'invasion et les métastases tumorales (144).

## Partie III : Les peptides anticancéreux

### A. Les thérapies peptidiques

#### A.1. Pourquoi utiliser les thérapies peptidiques pour traiter les cancers ?

Les cancers sont souvent associés à un risque élevé de métastases, de récurrence et de mortalité. Les chimiothérapies actuelles, présentent un grand nombre de limitations et sont responsables de nombreux effets secondaires et de résistances. De fait, les thérapies basées sur les peptides émergent comme des approches prometteuses, suscitant un intérêt croissant. Ces approches tirent parti des fonctions biologiques des peptides pour réguler les processus cellulaires liés aux maladies. Elles offrent ainsi une voie potentielle pour améliorer les traitements du cancer (226 – 227).

#### A.2. Le marché mondial des thérapies peptidiques

Le marché mondial des thérapies peptidiques est évalué à 43,04 milliards de dollars américains en 2023. Il devrait atteindre 81,48 milliards de dollars d'ici 2032, avec un taux de croissance annuel de 7,35 % entre 2024 et 2032. Cette croissance est deux à trois fois plus rapide que celle du marché mondial des médicaments. Ce secteur inclut divers peptides, des naturels aux analogues synthétiques, utilisés pour cibler des récepteurs, enzymes ou mécanismes cellulaires spécifiques (227 – 229). Les thérapies à base de peptides bénéficient d'avantages tels que la facilité de purification et de stockage. Elles ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de diverses maladies telles que les allergies, les infections, les maladies auto-immunes, la fibrose ou l'asthme (226). En 2021, environ 80 médicaments peptidiques étaient disponibles, avec plus de 150 peptides en développement clinique et 400 à 600 en phase pré-clinique (230).

#### A.3. Les peptides en oncologie

Les peptides sont essentiels dans l'oncologie pour le diagnostic, le pronostic et le traitement du cancer. Une attention particulière peut être portée aux vaccins peptidiques depuis l'approbation du sipuleucel-T pour le cancer de la prostate en 2010, ouvrant la voie à de nouvelles immunothérapies (226, 231). Certains peptides modulent le système immunitaire en influençant divers types de cellules comme les MATs, les Tregs, les lymphocytes T, les NKs et les DCs. Ils favorisent un environnement immunitaire anti-tumoral, ouvrant la voie à de nouvelles approches en immunothérapie. Des peptides synthétiques dérivés d'antigènes tumoraux

peuvent également être utilisés pour activer la réponse immunitaire des lymphocytes T CD8 et CD4. Ils sont similaires aux vaccins (232). La suite de ce document traitera des peptides antimicrobiens (PAMs) et de leur potentiel en tant que thérapie anticancéreuse. Cependant, il faudra garder à l'esprit que de nombreux autres peptides, présentant d'autres modes d'action, peuvent également être utilisés dans le traitement des cancers.

## B. Origines et propriétés des PEPTIDES ANTICANCÉREUX (PACs)

### B.1. Origines des peptides anticancéreux (PACs)

Les PAMs sont de courtes séquences d'acides aminés produites par divers organismes vivants pour combattre un large éventail de pathogènes tels que les bactéries, les virus et les champignons. De nombreux traitements sont actuellement disponibles sur le marché. Par exemple, la bacitracine et la vancomycine, administrés par voie intraveineuse, sont utilisées pour lutter contre les infections bactériennes. Le bocéprévir et le télaprévir sont recommandés contre l'hépatite C. L'enfuvirtide, en injection sous-cutanée, est utilisé contre le VIH (233).

Certains PAMs, appelés peptides anticancéreux (PACs), présentent des propriétés cytotoxiques sélectives contre les cellules cancéreuses. Ils agissent par divers mécanismes, tels que la perturbation des membranes cellulaires, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogenèse tumorale ou la stimulation de la réponse immunitaire (234 – 236). La base de données DCTPep (239) récence 3.061 PACs. D'autres bases de données existent. Cependant, la plupart récence les Peptides ayant des propriétés antimicrobiennes. On peut citer la base de données ADP3 (237) qui en a comptabilisé 3.940 en janvier 2024. On en récence aussi 1.386 dans la base de données CAMPR3 (238) et jusqu'à 22.649 dans la base de données DRAMP (240). Les PAMs (ou PACs) peuvent être classés de différentes façons (Fig. 7).

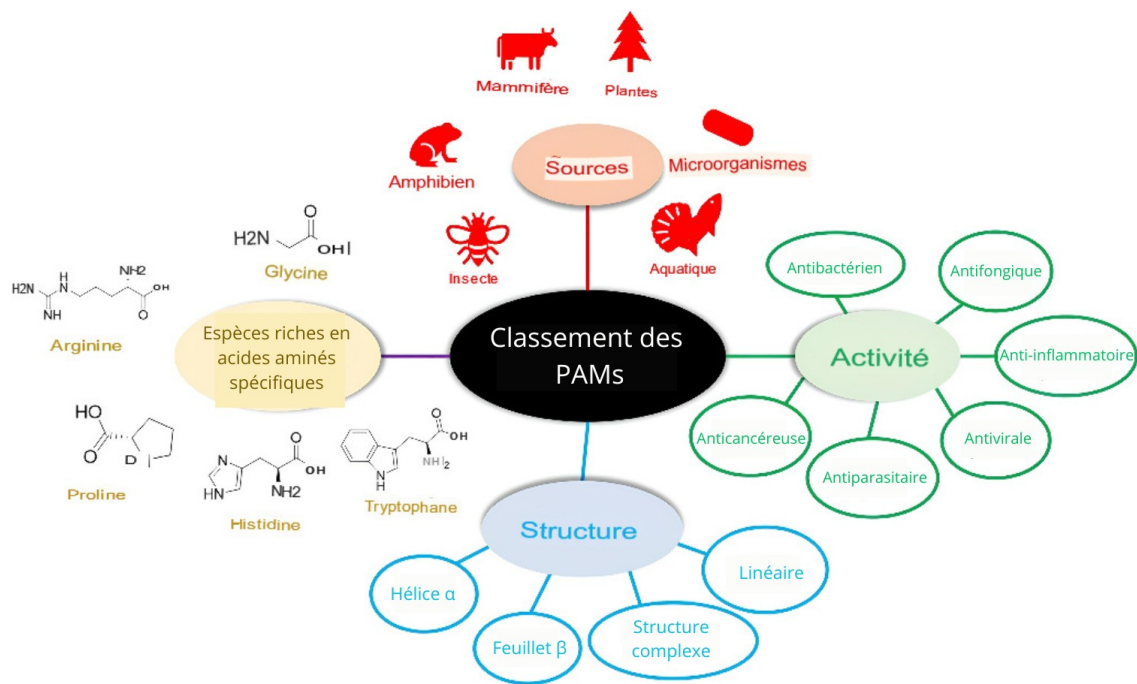


Figure 7 : Classifications diverses des PAMs (241)

## B.2. Historique des PACs

Le premier PAC identifié fut le lysozyme (235). En 1939, René Dubos isola la gramicidine, un mélange de substances antimicrobiennes d'origine bactérienne, qui s'est révélé efficace contre de nombreuses bactéries à Gram positif. Plus tard, d'autres PACs furent découverts, comme les cécropines chez les insectes, les magainines et les cathélicidines chez les amphibiens ainsi que les défensines chez les mammifères et les humains. En plus de leurs propriétés antibactériennes, les cathélicidines et défensines montrent également des activités antivirales et antifongiques. Elles ont un rôle crucial dans la protection et le traitement des infections cutanées (242). Afin de considérer ces molécules comme de nouvelles options thérapeutiques, il est nécessaire de comprendre leurs mécanismes d'action, de réduire leur potentiel toxique pour les cellules normales, de les rendre résistantes aux protéases, de les rendre plus stables et de les fabriquer à grande échelle de manière rentable (236).

## B.3. Structure des PACs

### B.3.1. Longueur des PACs

Les peptides thérapeutiques constituent une classe unique d'agents pharmaceutiques composés d'une série d'acides aminés (AA). Ils ont généralement un poids moléculaire compris entre 500 et 5.000 Da (243). Les peptides sont de petites protéines bioactives composées de 10 à 100 AA (la plupart ont entre 5 à 40 AA) (244). D'après ADP3, la longueur moyenne d'un PAM est de 31 AA (245). On notera que les PACs sont généralement plus courts. Plus de 50% des peptides utilisés en

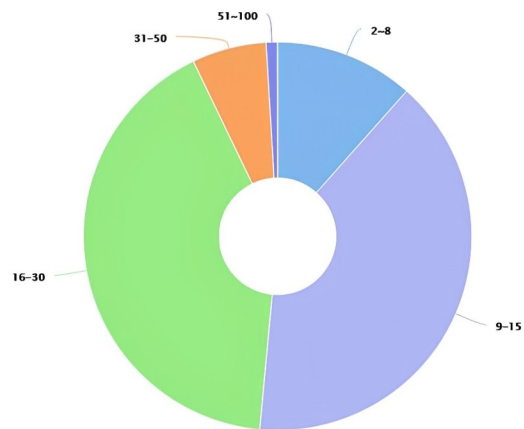


Figure 8 : Distribution des longueurs des séquences peptidiques dans la base de données DCTPep (239)

thérapie anticancéreuse sont composés de moins de 15 AA (Fig. 8).

### B.3.2. Acides Aminés des PACs

Les peptides antimicrobiens (PAMs) sont des molécules cationiques et amphipathiques, ayant une charge nette à pH neutre variant de +2 à +9 (244). Ils contiennent généralement peu de résidus acides tels que

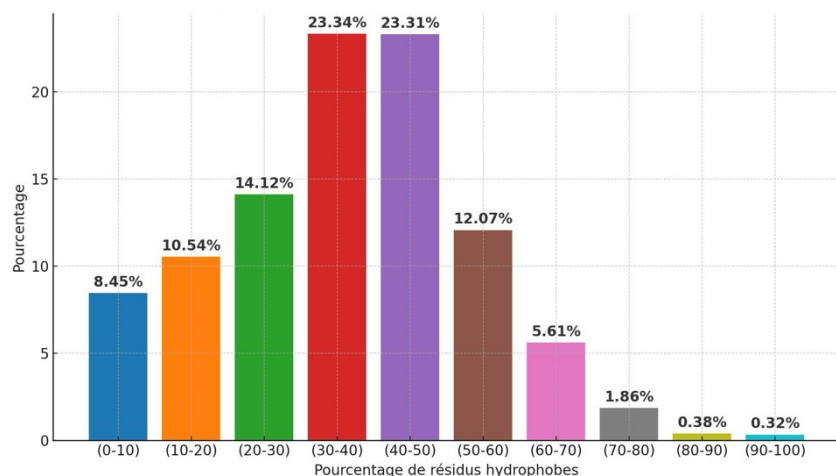


Figure 9 : Pourcentage de résidus hydrophobes dans les PACs dans la base de données DCTPep (239)

l'aspartate et le glutamate. Selon la base de données ADP3, la charge nette moyenne des PAMs est de +3,72 (245). Ces peptides contiennent fréquemment des acides aminés chargés positivement comme la lysine, l'arginine et l'histidine. Ils contiennent aussi des AA hydrophobes représentant entre 30% et 50% de leur composition (246, 247 – 248). La proportion d'AA hydrophobe est résumée dans la Fig. 9.

### B.3.3. structures secondaires des PACs

Les PACs peuvent être classés en fonction de leur structure secondaire adoptée lors de l'interaction avec la membrane cellulaire (244). Selon la base de données ADP3, 494 peptides possèdent une structure 3D parfaitement connue, déterminée par RMN ou par diffraction de rayons X (249). Les PACs se répartissent en quatre types de structures secondaires. La Fig. 10 présente des exemples de structure récurrentes.

#### B.3.3.1. Les Peptides $\alpha$ -hélicoïdaux linéaires

Les PACs  $\alpha$ -hélicoïdaux, caractérisés par une chaîne peptidique courte et simple, sont le type de structure le plus étudié pour leur effet antitumoral. On notera que leur cytotoxicité envers les cellules non cancéreuses limite leur utilisation (250). Ils sont généralement non structurés dans un solvant aqueux, mais adoptent une conformation en hélice  $\alpha$  amphiphile (avec 3 à 4 AA par tour) en présence de membranes biologiques (236, 244). Des exemples de PACs  $\alpha$ -hélicoïdaux incluent la mélittine (venin d'abeille), les cécropines, les magainines de grenouille, et les cathélicidines comme le peptide humain LL-37 (247).

#### B.3.3.2. Les Peptides feuillet $\beta$

Les PACs à feuillet  $\beta$ , plus complexes, se trouvent principalement chez les plantes et les animaux. Leur activité anti-tumorale est généralement inférieure à celle des PACs en hélice  $\alpha$ . Cependant, ils sont moins toxiques pour les tissus normaux (250). Les feuillets  $\beta$  sont la deuxième structure la plus courante chez les PACs. Les  $\alpha$ - et  $\beta$ -défensines humaines ont une structure en feuillet  $\beta$  avec des zones hydrophobes et hydrophiles. La protégrine-1, la tachyplésine, la gomésine etc. (présents chez les animaux) ont des feuillets  $\beta$  en épingle à cheveux. D'autres défensines peuvent avoir des structures combinant des éléments hélicoïdaux et des feuillets  $\beta$  (246 – 247).

#### B.3.3.3. Peptides linéaires riches en acides aminés particuliers

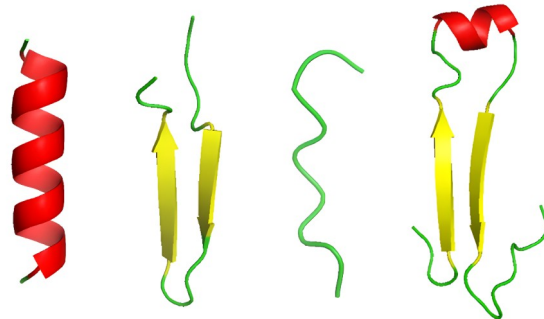
Certains PACs, appelés structures linéaires étendues, n'adoptent pas de structure secondaire spécifique, ni en solution ni au contact des membranes. Ces peptides, souvent riches en glycine, proline, tryptophane ou histidine, comprennent l'abaécine, l'indolicidine, les histatines etc. Une sous-classe intéressante est celle des PACs riches en proline et arginine, comme les apidaécines, la drosocine, la pyrrococine et le PR-39. Ce dernier adopte une conformation hélicoïdale PP-II. Ces PACs sont généralement moins toxiques pour les cellules normales mais aussi moins efficaces contre les cellules tumorales (247, 250). L'étude des structures



secondaires apparaît donc comme cruciale pour prédire l'activité et développer de nouveaux PACs synthétiques.

#### B.3.3.4. Les PACs cycliques et autres formes complexes

Cette classe de PACs se replie en une structure définie (par exemple : association hélice  $\alpha$  et feuillet  $\beta$  ou autre). Les  $\theta$ -défensines des mammifères et les cyclotides des plantes en sont des exemples. Certains peptides peuvent prendre une forme cyclique (tête-à-queue ou tête-à-



chaîne latérale). D'autres se sous-classifient selon les types de liaisons croisées qu'elles forment, telles que les ponts disulfures

Figure 10 : Exemples de structures secondaires des peptides antimicrobiens : hélice  $\alpha$  en rouge, feuillet  $\beta$  en jaune, peptide linéaire en vert et forme mixte comprenant hélice  $\alpha$  et de feuillet  $\beta$  (251).

ou les liaisons thioéther. Certains PACs présentent des modifications post-traductionnelles comme des ponts thioéther dans les lantipeptides ou la glycosylation des cystéines dans les glycocines. Les PACs cycliques montrent régulièrement une activité anticancéreuse supérieure et une moindre toxicité pour les cellules normales (247, 250).

### B.4. Mécanismes d'interaction avec la membrane

La membrane cellulaire, composée d'une bicouche de phospholipides, régule le flux de métabolites entre l'environnement extérieur et le contenu intracellulaire (244). L'efficacité anticancéreuse des PACs semble résulter de leur interaction avec des molécules à charge négative. On peut citer la phosphatidylsérine, les glycoprotéines et les glycolipides qui sont surexprimées sur les membranes externes des cellules cancéreuses. Le mécanisme par lequel un PAC exerce sa fonction dépend de plusieurs propriétés physico-chimiques : la séquence d'AA, la charge nette, l'amphipathicité, l'hydrophobicité, le repliement structural (incluant la structure secondaire, la dynamique et l'orientation) dans les membranes, l'oligomérisation (formation de complexes peptidiques), la concentration et la composition de la membrane cellulaire. Les PACs semblent créer des pores ou des canaux dans la membrane cellulaire. Cela peut entraîner l'internalisation du peptide ou la mort cellulaire par perturbation de la membrane (230, 247 – 248).

#### B.4.1. Sélectivité des membranes anioniques par les PACs

Les différences dans la composition des membranes entre les cellules normales et cancéreuses sont résumées dans la Fig. 11. Ces variations membranaires expliquent pourquoi les PACs

ciblent spécifiquement les cellules tumorales. Chacun des points importants est abordé dans la suite de cette thèse.

#### B.4.1.1. Influence du pH

De nombreux PACs, stables à divers pH, voient leur activité anticancéreuse renforcée à faible pH en raison de la protonation de l'histidine. Cela améliore les interactions avec les surfaces anioniques (252). De plus le pH extracellulaire inférieur des cellules cancéreuses [6,2–6,9] par rapport aux cellules normales [7,3–7,4] rend les PACs cationiques plus positivement chargés, favorisant leur interaction et leur pénétration dans les cellules (253).

#### B.4.1.2. Sélectivité des PACs pour les bactéries et les cellules cancéreuses en fonction de la composition membranaire

Les PACs montrent une certaine sélectivité pour les bactéries et les cellules cancéreuses. En effet, les membranes des cellules eucaryotes normales, bactéries ou cellules tumorales ont des compositions différentes. Dans les modèles de membranes, la phosphatidylcholine zwitterionique imite les membranes des cellules eucaryotes, tandis que le phosphatidylglycérol anionique est utilisé pour les membranes bactériennes. Les constantes de partage des PACs sont généralement beaucoup plus élevées pour les membranes bactériennes anioniques que pour les membranes eucaryotes non tumorales zwitterioniques (neutres). Cela explique pourquoi les PACs sont plus sélectifs pour les membranes bactériennes au sein des organismes eucaryotes (254).

#### B.4.1.3. Perturbation de l'asymétrie membranaire et augmentation des interactions des PACs avec les cellules tumorales

Dans les cellules normales, les phosphatidylsérines chargées négativement se trouvent dans le feuillet interne de la membrane, tandis que les phosphatidylcholines et sphingomyélines neutres sont dans le feuillet externe. Dans les cellules tumorales, cette asymétrie est perturbée par des cytokines inflammatoires, le stress oxydatif et l'acidité. Les cellules cancéreuses ont une petite quantité de phosphatidylsérine (3–9% des phospholipides totaux) sur leur surface externe et une expression accrue de mucines O-glycosylées. Cela rend le feuillet externe plus anionique et favorise les interactions avec les PACs chargés positivement (235). Les cellules cancéreuses possèdent également une surface cellulaire plus étendue, grâce à un plus grand nombre de microvillosités. Cela pourrait favoriser davantage les interactions (248).

#### B.4.1.4. Rôle du cholestérol dans la protection des cellules eucaryotes contre les PACs

Il est plus difficile pour les PACs de perturber les bicouches lipidiques dans les cellules eucaryotes à cause du cholestérol présent dans les membranes. En revanche, ce composé est absent des membranes bactériennes, ce qui facilite les interactions. On notera que ce composé est également en quantité plus faible dans les membranes de certaines cellules tumorales (235, 248, 255). Ainsi, il est supposé que le cholestérol protège les cellules eucaryotes des effets cytolytiques des PACs en limitant la fluidité de la membrane. Aussi, les niveaux élevés de radeaux lipidiques, riches en cholestérol, dans certaines lignées de cancer du sein et de la prostate rendent ces cellules moins sensibles aux PACs (248, 256).

#### B.4.1.5. Mécanisme d'action lytique des peptides

Après l'entrée du peptide dans la cellule, la fuite d'ions et de métabolites, la perte de composants cytoplasmiques et la dissipation des potentiels électrochimiques de la membrane peuvent entraîner la mort cellulaire, expliquant ainsi l'action lytique du peptide (244)

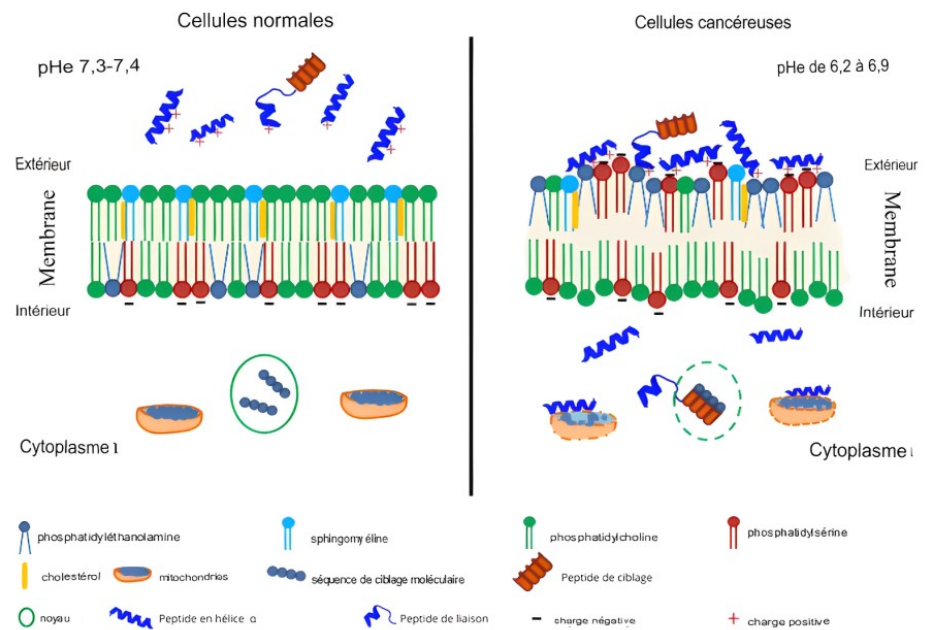


Figure 11 : Interaction des PACs selon la composition d'une membrane de cellule normal ou tumoral (257).

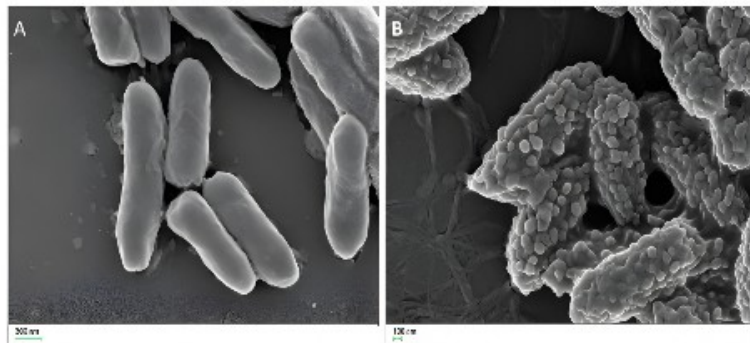
#### B.4.2. Modélisation de l'interaction, de la déstabilisation et de la destruction des membranes

##### B.4.2.1. Techniques de caractérisation des peptides sur les bicouches lipidiques

Des techniques telles que la cristallographie aux rayons X, la spectroscopie infrarouge (IR), l'UV-visible, le test de fuite en fluorescence, la résonance magnétique nucléaire (RMN), et la diffusion dynamique de la lumière (DLS) sont fréquemment utilisés pour déterminer la structure et l'orientation des peptides sur les bicouches lipidiques (248, 254).

#### B.4.2.2. Mécanisme d'action des PACs sur les membranes cellulaires : interactions, perméabilisation et effets sur les bactéries Gram négatif

Les PACs interagissent d'abord avec les membranes anioniques par des interactions électrostatiques. Ensuite, des interactions hydrophobes se produisent entre les domaines amphipathiques d



u peptide et les phospholipides de la membrane. Des tests de fuite de fluorescence

montrent que les PACs peuvent perméabiliser les membranes, former des pores transmembranaires et déstabiliser la membrane. Des images de microscopie électronique révèlent que les PACs provoquent des cloques sur la surface des bactéries Gram négatif (Fig. 12). Cela pourrait être dû à une déstabilisation de la membrane externe, puis de la membrane interne des bactéries Gram négatif par la formation de pores, le cytoplasme remplissant alors l'espace périplasmique (254).

#### B.4.3. Modèles de pénétration et de destruction membranaire

Différents modèles de pénétration et de destruction membranaire des PACs ont été proposés. Chacun d'entre eux est schématisé en Fig. 13.

##### B.4.3.1. Modèle du tapis

Dans le « modèle du tapis » (Fig. 13C), les peptides se lient aux têtes des phospholipides et s'alignent parallèlement à la surface de la membrane, de manière similaire à un tapis, jusqu'à ce qu'une concentration seuil critique soit atteinte. Ils provoquent alors une restructuration des phospholipides membranaires, augmentant la fluidité de la membrane. Cela entraîne la destruction de la bicouche lipidique et la formation de micelles. Tout cela finit par conduire à la rupture de la membrane plasmique et à la mort cellulaire (246, 248).

##### B.4.3.2. Modèle du tonneau

Dans le « modèle du tonneau » (Fig. 13B) les peptides forment des pores transmembranaires après avoir atteint une concentration critique. Les peptides s'agrègent dans la membrane avec leur face hydrophile à l'intérieur du canal et leur face hydrophobe à l'extérieur. Il est estimé

qu'environ 20 résidus d'AA sont nécessaires pour un peptide  $\alpha$ -hélicoïdal et environ 8 pour un peptide en feuillet  $\beta$  pour traverser complètement la membrane cellulaire (246, 248).

#### B.4.3.3. Modèle du pore toroïdal

Le modèle du « pore toroïdal » (Fig. 13A) est une extension / réinterprétation du modèle du tonneau. Au delà d'une concentration critique de peptides, la membrane s'incurve autour des pores formés. Des pores bordés par les peptides et les têtes hydrophiles des lipides sont créés. Ce modèle minimise les interactions répulsives entre les résidus chargés positivement des peptides (246, 248).

#### B.4.3.4. Modèle de type « détergent »

Le modèle de type « détergent » (Fig. 13F), propose que les peptides s'intercalent entre les groupes de têtes phospholipidiques à la manière d'un cône ou d'un carottage. Ils provoquent ainsi une déformation par courbure, puis une micellisation de la membrane dans des régions présentant une densité peptidique élevée (246, 248).

#### B.4.3.5. Autres modèles

Deux autres modèles mineurs ont été également décrit :

- Le modèle du radeau coulant (Fig. 13E), dans lequel

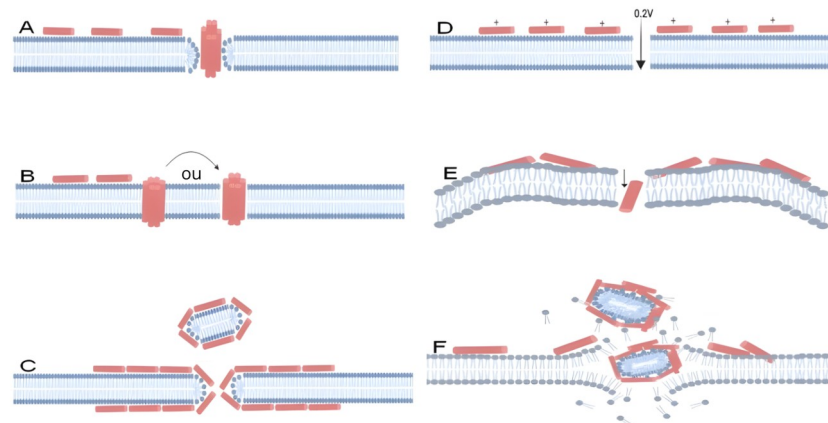


Figure 13 : Les modèles de pénétration et de destruction membranaire des PACs (258)

les peptides forment une masse qui « coule » à travers la membrane cellulaire et forme des pores transitoires. Cela augmente la perméabilité de la membrane et la fuite du contenu intracellulaire (244, 254)

- Le modèle d'électroporation moléculaire (Fig. 13D) suppose que l'accumulation de PACs crée une différence de potentiel électrique à travers la membrane, menant à une électroporation. Un seuil de 0,2 volts avec suffisamment de peptides et un temps d'interaction de 0,1 ms est nécessaire pour la création de pores mesurant de 2 à 4 nm (244).

## B.5. Effets provoqués sur les cellules cancéreuses

Parmi les PAMs, 294 sont recensés pour leurs propriétés anticancéreuses dans la base de données ADP3, soit 6,5% des peptides de celle-ci (259). Le site CancerPPD compile des données sur 624 peptides testés sur 249 lignées cellulaires cancéreuses (260). Celui-ci n'a pas été mis à jour depuis 2015.

### B.5.1. Sélection et destruction de la membrane cellulaire

Contrairement à la chimiothérapie traditionnelle, les PACs peuvent tuer les cellules tumorales actives, à croissance lente et résistantes aux traitements conventionnels (250). Ils agissent en perturbant la membrane cellulaire des cellules cancéreuses, mais peuvent également détruire ces cellules en interférant avec les voies intracellulaires après internalisation (235).

### B.5.2. Induction de l'apoptose par les PACs dans les cellules cancéreuses

Les PACs peuvent induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses en perturbant la membrane mitochondriale après leur absorption dans le cytoplasme (248). Cette perturbation libère le cytochrome C et active la voie des caspases, entraînant la mort cellulaire. Certains PACs influencent également l'équilibre entre les protéines pro-apoptotiques (comme Bax) et anti-apoptotiques (comme Bcl-2) (250). En plus de ces mécanismes directs, certains PACs, tels que la mélittine, peuvent induire l'apoptose via des voies indirectes comme le ciblage génétique ou l'immunomodulation. Par exemple, la mélittine active la phospholipase A2 dans les cellules exprimant l'oncogène Ras, entraînant une destruction sélective (261). D'autres peptides, comme les DN1 et DN4, utilisent les voies intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose pour tuer les cellules cancéreuses (232, 262).

### B.5.3. Dommages à l'ADN, inhibition de l'angiogénèse et régulation du cycle cellulaire

Les PACs peuvent endommager l'ADN directement (cassures ou pontages) ou indirectement (en inhibant les enzymes liées à l'ADN ou à l'acétylation des histones). Certains PACs sont anti-angiogéniques. Ils perturbent la formation des vaisseaux en ciblant des facteurs de croissance spécifiques. D'autres PACs inhibent la croissance et la division cellulaire en ciblant des protéines comme les kinases dépendantes des cyclines et la voie de signalisation de p53 (232).

### B.5.4. Impact des PACs sur la migration, l'invasion et la résistance des cellules cancéreuses

Certains PACs réduisent la migration, l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses en ciblant les voies PI3K/AKT/mTOR et Wnt. D'autres induisent la différenciation des cellules cancéreuses, les rendant moins agressives. Des PACs comme HX-12C ou PNC27 peuvent

également inhiber les protéines de résistance aux chimiothérapies, ce qui pourrait permettre leur utilisation conjointe avec les traitements conventionnels (232).

## B.6. Séquence d'acides aminés

### B.6.1. Rôle de la charge positive

Analyser les similitudes dans les séquences d'AA des peptides pourrait améliorer la compréhension de leur mécanisme et faciliter la création de nouveaux PACs efficaces. Une étude basée sur des peptides diastéréomériques, contenant des ratios variés de lysine et de leucine, a montré qu'ils sont actifs contre des vésicules de phospholipides chargées négativement lorsqu'ils sont fortement chargés positivement<sup>244</sup>. Néanmoins, une charge nette trop élevée d'un peptide, peut accroître son effet hémolytique sans forcément augmenter sa cytotoxicité contre les cellules cancéreuses. Cela est probablement dû à un obstacle stérique ou à des répulsions électrostatiques entre les résidus basiques. En conclusion, il pourrait y avoir un seuil au-delà duquel le peptide devient toxique pour toutes les cellules (263).

### B.6.2. Influence de l'amphipathicité et de l'hydrophobicité

L'amphipathicité ne semble pas jouer un rôle important dans l'interaction des peptides avec les membranes chargées négativement. Cependant des expériences semblent indiquer qu'elle influence l'effet hémolytique des peptides. De même, les peptides hautement hydrophobes sont associés à une hémolyse plus élevée (244).

### B.6.3. Influence de l'angle polaire sur l'activité des peptides antimicrobiens

L'angle polaire, qui est associé à l'hydrophilie, affecte directement l'activité des PACs. Un peptide avec un angle polaire réduit montre une interaction et une perméabilisation membranaire accrues, ainsi qu'une activité antimicrobienne plus élevée (264).

### B.6.4. Comparaison de la composition entre PAMs et PACs

La Fig. 14 suivante présente la proportion de chaque AA au seins des PAMs ou des PACs. Les valeurs sont extraites de 2 bases de données. ADP3 recense des PAMs et DCTPep recense des PACs.



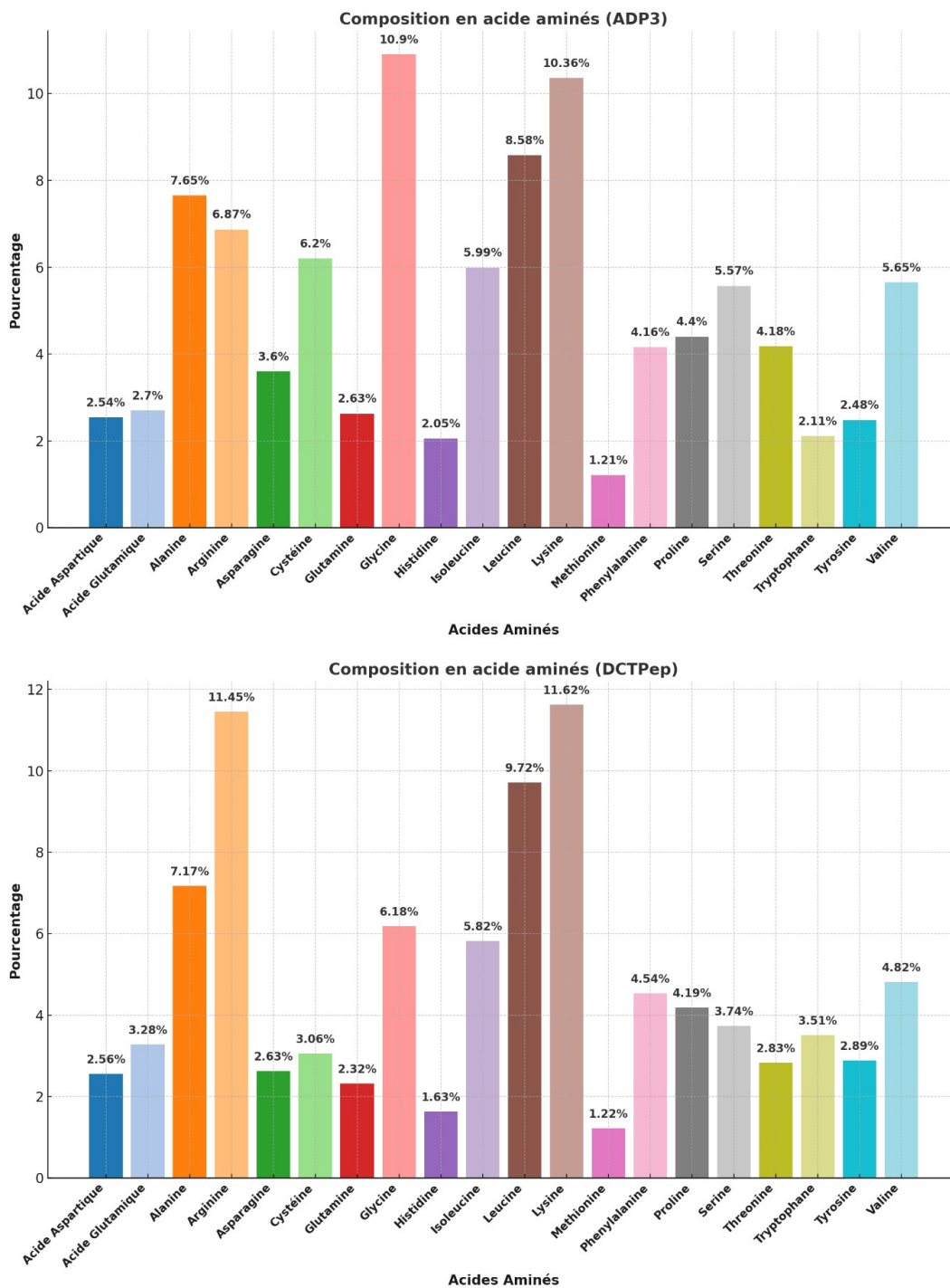


Figure 14 : Composition en acides aminés des PAMs selon la base de données ADP3 (haut) (245) et composition en acides aminés des PACs selon la base de données DCTPep (bas) (239)

Comme le montre la Fig. 15, les quantités de glycine et de cystéine sont plus importantes dans les PAMs. A l'inverse, l'arginine est plus abondante dans les PACs.



### B.6.5. Hypothèses sur l'influence de chaque acide aminé dans la chaîne

Certaines propriétés des AA sont présentées dans le tableau IV.

**Tableau IV** : Rôle potentiel de certains AA sur les effets du PAC dans les cellules cancéreuses sur la base d'expérimentations et d'observations (257)

Acide aminé	Action sur les cellules cancéreuses
AA chargés positivement (AA basique), polaire et hydrophile	
Lysine (280)	Perturbe l'intégrité de la membrane cellulaire et pénètre dans la cellule conduisant à une cytotoxicité pour les cellules cancéreuses
Arginine (280)	
Histidine (252, 281 – 282)	Induit une cytotoxicité cancéreuse via la perméabilité membranaire dans des conditions acides
AA chargés négativement (AA acide), polaire et hydrophile	
Acide Glutamique (283)	Inhibe la prolifération cellulaire de cellules tumorales
Acide Aspartique (283)	
Cystéine (polaire) (284)	Stabilise et maintient les structures de motifs ou de domaines extracellulaires
AA ayant un effet sur la structure des cellules cancéreuses	
Proline (non polaire, aliphatique) (285)	Interaction membranaire et flexibilité conformationnelle
Glycine (aromatique) (286)	
Phénylalanine (aromatique) (286 – 287)	Augmente l'affinité pour cibler la membrane des cellules cancéreuses
AA ayant un effet sur le métabolisme des cellules cancéreuses	
Tryptophane (aromatique) (288 – 289)	Joue un rôle dans la toxicité de certains PACs pour les cellules cancéreuses, pénétrant dans les cellules cancéreuses en suivant une voie endocytaire, puis se liant au sillon principal (grand sillon) de l'ADN nucléaire

L'arginine et le tryptophane semblent jouer un rôle dans la pénétration cellulaire des PACs lorsqu'ils sont présents en grande quantité (252). Cependant, l'influence de la composition en AA sur les cellules cancéreuses est encore peu connue. Il faudra encore de nombreuses investigations avant de pouvoir construire un modèle fiable de prédiction de l'effet cytotoxique des PACs à partir de leur composition.

## C. Production des peptides

### C.1. Le marché des médicaments peptidiques

Le marché des peptides thérapeutiques devrait dépasser 46 milliards de dollars d'ici fin 2025. Les coûts d'élimination des déchets toxiques sont estimés à environ 3 milliards de dollars (306). La demande a été accentuée par la pandémie de COVID-19 et l'augmentation des cas de cancer. Cependant, la croissance est confrontée à des défis tels que l'instabilité des thérapies, les coûts élevés de développement et des exigences réglementaires strictes. Les principaux acteurs du marché incluent Eli Lilly, Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline et AstraZeneca (307).

## C.2. Les défis de production peptidique

Jusqu'à récemment, la plupart des médicaments peptidiques étaient fabriqués par ADN recombinant. A l'heure actuelle, les avancées dans la synthèse chimique, notamment la réduction des coûts des matières premières et les améliorations des procédés, ont conduit à une domination de cette méthode. La synthèse chimique est désormais plus rapide et économique, produisant des peptides en trois mois, contre un an ou plus pour le développement de lignées cellulaires recombinantes. Les techniques modernes permettent des rendements de 10 % pour des peptides de 35 AA et facilitent la purification. Toutefois, la synthèse en phase solide utilise des solvants toxiques. Cela nécessite de développer des méthodes alternatives en phase aqueuse (295, 309). Les peptides anticancéreux (PACs) issus de venins ou d'animaux sont principalement produits par ADN recombinant, souvent en utilisant des bactéries pour leur croissance rapide et leur faible coût. Bien que les méthodes recombinantes soient écologiques et économiques, elles sont plus complexes et laborieuses que les méthodes chimiques. Elles offrent une production plus rapide mais sont limitées aux peptides avec des AA naturels. Le principal défi à grande échelle est de trouver la méthode la plus efficace, ce qui peut être long et dépend du type de peptide à produire (295). Les coûts de développement des médicaments ont considérablement augmenté et l'accès au marché est limité. Les taux d'échec restent élevés avec un taux d'échec global de 90 % (310).

## D. Étude personnelle menée en laboratoire

### D.1. Introduction

Un stage au Département de Pharmacologie Moléculaire de Saint-Martin d'Hères a permis de développer de nouveaux PACs, dont les résultats sont présentés et discutés dans le prochain chapitre.

### D.2. Objectifs

Ce travail consistait à identifier et tester in vitro de nouveaux PACs en utilisant au préalable le logiciel ToxinPred (312). Ce logiciel est gratuit et accessible sur internet. ToxinPred évalue la toxicité des peptides et identifie les mutations nécessaires pour la moduler. Il permet également de prédire les régions toxiques au sein des peptides. Les concepteurs du logiciel ont collecté à partir de diverses bases les données des peptides toxiques et non toxiques. Des techniques d'apprentissage automatique comme les machines à vecteurs de support (SVM) ont

ensuite été utilisées pour construire les modèles de prédiction. Les résultats ont révélé que les peptides toxiques ont une composition élevée en cystéine et des proportions spécifiques d'autres acides aminés (312 – 314). Au moment de cette étude, nous n'avions pas encore observé que les PAMs contenaient une quantité plus élevée de glycine et de cystéine par rapport aux PACs. Comme le montre la Fig. 15, le logiciel web ToxinPred offre cinq outils pour analyser la toxicité des peptides: :

1. Génération de mutants : Permet de créer des variantes du peptide soumis initialement et d'ajuster la toxicité à chaque nouvelle mutation.

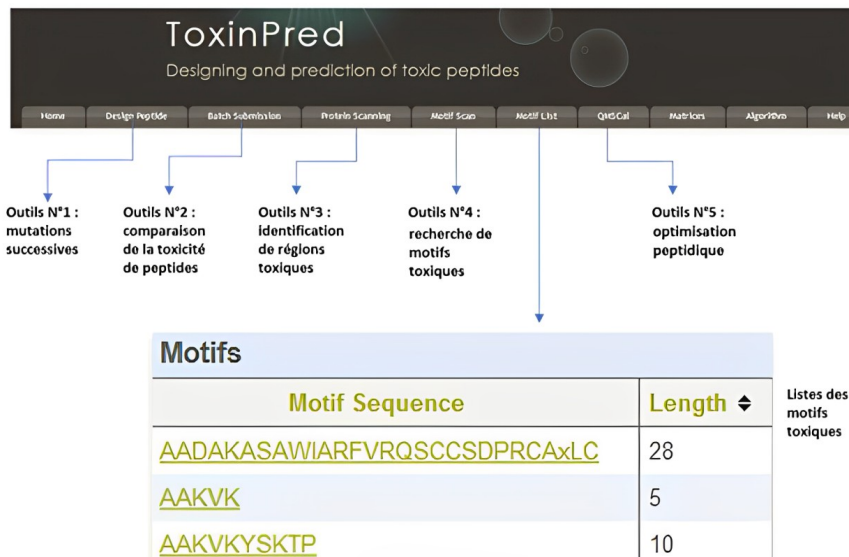


Figure 15 : Les 5 outils d'analyse de peptide du logiciel web ToxinPred + Listes des motifs toxiques (312)

2. Comparaison de toxicité : Permet de soumettre et de comparer la toxicité de plusieurs peptides.
3. Identification des régions toxiques : localise les zones toxiques au sein d'une séquence d'AA.
4. Recherche de motifs spécifiques : identifie des motifs connus pour leur toxicité dans une séquence d'AA.
5. Optimisation du peptide : modifie la position des AA pour atteindre des niveaux de toxicité désirés.

Le logiciel évalue également divers paramètres physico-chimiques des peptides, tels que l'hydrophobicité, l'encombrement stérique et le poids moléculaire (313).

### D.3. Méthodologie

Le logiciel *ToxinPred* a répertorié 120 motifs toxiques apparaissant régulièrement dans les PAMs. Dans cette étude, on a utilisé le premier outil du logiciel *Toxinpred* permettant de suivre la toxicité potentielle d'un peptide lors de mutations successives. En partant des 120 motifs toxiques, nous avons identifié 40 peptides considérés comme très toxiques par le logiciel grâce à des mutations successives des AA les composant. En raison de la difficulté de

synthétiser des peptides contenant de la cystéine, une séquence courte d'AA avec peu de cystéine mais un score SVM élevé (relié au potentiel toxique) a été sélectionnée parmi les 40 peptides pour le test de cytotoxicité (IGPPCCSGWCFFVCL), ainsi que son mutant le plus toxique (ECS DPPCCDCHPWCC). Ces peptides ont été comparés à un analogue de phylloseptine, PSPHa5 (FLSLIPKIISAISALIKHF), un peptidique ayant des effets cytotoxiques prouvés sur les cellules cancéreuses. L'IC<sub>50</sub> de chacun des peptides sur des cellules HeLa a été déterminé afin d'évaluer leur cytotoxicité.

#### D.4. Résultats

**Tableau V** : Propriétés de nouveaux peptides testés contre des cellules

Peptides	Motif peptidique toxique original	Motif peptidique muté	PSPHa5
Séquence	IGPPCCSGWCFFVCL	ECS DPPCCDCHPWCC	FLSLIPKIISAISALIKHF
Activité mesurée sur les cellules HeLa (µM)	Pas d'activité mesurée	Pas d'activité mesurée	IC <sub>50</sub> = 4,0
SVM Score (Toxinpred)	+ 2,49	+ 4,52	- 0,68
Prédiction (Toxinpred)	Toxique	Toxique	Non Toxique
Charge net (à pH 7)	0	- 3	+ 2
Point isoélectrique théorique (PepDraw)	4,96	3,67	10,59

Les deux nouveaux peptides synthétisés n'ont montré aucune activité sur les cellules HeLa. En revanche, la PSPHa5 a montré une forte activité avec une IC<sub>50</sub> de 4 µM. Le point isoélectrique de chaque peptide a été estimé à l'aide du logiciel PepDraw (316).

#### D.5. Discussion et perspectives

L'absence d'effet cytotoxique des deux nouveaux peptides testés pourrait être liée à leur charge nette négative ou neutre à pH physiologique, contrairement à la PSPHa5, qui a une charge positive et interagit efficacement avec les membranes anioniques des cellules cancéreuses, facilitant ainsi leur destruction (316). Bien que PSPHa5 soit jugée non toxique par *ToxinPred*, elle a montré un impact négatif sur les cellules normales et cancéreuses dans des tests de viabilité, suggérant une altération de la membrane cellulaire (315). Les prédictions de toxicité pour chaque peptide sont cohérentes avec les versions 2.0 et 3.0 de *ToxinPred* (317 – 318). Il serait probablement préférable de se concentrer sur le développement de nouveaux analogues de peptides anticancéreux naturels, comme pour PSPHa5 et d'utiliser d'autres outils en plus de *ToxinPred* pour évaluer la toxicité pour les cellules non cancéreuses et les propriétés anticancéreuses des peptides.

## E. Développements récents des PACs et projections

### E.1. Les PACs pour traiter les cancers (du poumon, du sein, de la prostate)

#### E.1.1. Évolution des bases de données sur les peptides anticancéreux : de CancerPPD à DCT-Pep

La base de données CancerPPD compile les études sur l'activité des peptides anticancéreux (PACs) testés sur diverses cellules cancéreuses. Il regroupe des informations sur les PACs naturels (tableau I en annexe) et synthétiques (tableau II en annexe). Dans ces tableaux ne sont compilés que les exemples des peptides testés contre des cellules des cancers du poumon, du sein et de la prostate, donnant un aperçu de leur diversité et des séquences peptidiques particulièrement intéressantes. Étant donné que CancerPPD n'a pas été mis à jour depuis 2015, ces tableaux peuvent être incomplets. La nouvelle base de données DCTPep cherche à combler cette lacune en référençant tous les résultats des PACs testés en recherche oncologique (319).

#### E.1.2. Techniques *in vitro* pour évaluer les effets cytotoxiques des peptides

Pour étudier les effets cytotoxiques *in vitro* des peptides, plusieurs techniques peuvent être utilisées. Elles sont résumées dans le tableau VII ci-dessous :

**Tableau VI** : Tests régulièrement effectués pour l'analyse de l'effet d'un PAC sur des cellules

Type de test	Analyses effectuées
Tests de viabilité et de cytotoxicité cellulaire	°Libération de LDH (indicateur de la rupture de la membrane cellulaire) (320). °Libération de <i>calcein</i> AM (évaluation de la viabilité cellulaire) (321). °Tests de prolifération et de viabilité cellulaire (WST-1, XTT, MTT) (activité métabolique) (320, 322-323). °Test d'exclusion de bleu trypan (évaluation de la viabilité cellulaire) (343). °Test LC50 (concentration létale médiane) (322).
Tests d'intégrité et de morphologie cellulaire	°Coloration au DAPI (intégrité nucléaire) (322). °Coloration H/E (changements morphologiques) (322).
Tests de structure et de dynamique du cytosquelette	Marquage à l'actine-F (effet sur le cytosquelette des cellules) (321).
Tests de migration et d'invasion cellulaire	Tests de cicatrisation et de <i>transwell</i> (mesure de la migration et de l'invasion des cellules cancéreuses) (321).
Tests de mécanismes de mort cellulaire	<i>Western blot</i> (activation des caspases, nécrose ou apoptose) (320). Test de fragmentation de l'ADN ( <i>TUNEL assay</i> , <i>Comet assay</i> ) (intégrité de l'ADN et apoptose) (320). Cytométrie en flux (dommages cellulaires, fragmentation de l'ADN, cycle cellulaire) (320).
Tests de stress oxydatif	Test des espèces réactives de l'oxygène (ROS assay) (présence et activité des radicaux libres) (320).
Tests d'observation et d'imagerie	Microscopie confocale (interaction des peptides avec les cellules) (325). Imagerie par électrochimiluminescence (ECL) (libération du contenu des vésicules) (326).
Tests d'angiogenèse et d'hémolyse	<i>Anti-angiogenesis assay</i> (inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins) (320). Activité hémolytique (HC <sub>50</sub> ) (lyse des globules rouges) (320).

Il existe de nombreux autres tests dépendant des objectifs spécifiques de l'étude et des capacités des laboratoires.

### E.1.3. Exemples de peptides étudiés en pré-clinique

Dans cette section, nous explorons les peptides naturels ou synthétiques dotés de propriétés anticancéreuses contre des cellules des cancers du poumon, du sein et de la prostate, répertoriés dans les tableaux VI (peptides naturels) et VII (peptides synthétiques) en annexes. Leurs activités testées sur différentes lignées de cellules cancéreuses peuvent être comparées à celles des principaux agents de chimiothérapies (Tableau IV en annexes). La durée d'activité n'étant pas connue, cela limite la comparaison entre les tests. De plus, les tests utilisés ne sont pas toujours les mêmes, ce qui complique davantage cette comparaison. Nous revenons sur certains d'entre eux dans cette partie.

#### E.1.3.1. Les PAMs humains LL-37 et défensines et leurs effets sur les cancers

Le peptide antimicrobien LL-37, dérivé de la cathélicidine humaine, a des effets

contradictoires dans les cancers humains. Il peut favoriser et inhiber la croissance tumorale selon les récepteurs activés. Il peut stimuler la croissance tumorale en activant l'EGFR et les voies MAPK tout en réduisant l'activité de l'IL-32 (326). Comprendre son action reste complexe, mais il semble fonctionner comme un ligand pour plusieurs récepteurs, expliquant ses effets variés sur différents types de cancers. Le fragment C-terminal LL-37 [13-37] est actif contre les bactéries et les cellules cancéreuses (327).

Les défensines se divisent en  $\alpha$ -défensines, présentes chez divers animaux,  $\beta$ -défensines, isolées chez l'humain et agissant dans les tissus épithéliaux et  $\theta$ -défensines, trouvées uniquement chez les macaques *rhésus*. Elles jouent un rôle clé dans le microenvironnement tumoral en tuant directement les cellules cancéreuses, en attirant des cellules immunitaires et en facilitant la réponse immunitaire contre les tumeurs (328).

#### E.1.3.2. Optimisation des propriétés anticancéreuses de la mélittine (MEL) : avancées et développements

La mélittine, un peptide du venin d'abeille européenne, est bien connue pour ses propriétés anticancéreuses. Elle inhibe la croissance des tumeurs et les métastases du cancer du sein et du poumon, en déclenchant la mort des cellules cancéreuses et en rendant ces cellules plus sensibles à la radiothérapie. Elle réduit aussi l'immunosuppression et l'angiogenèse des tumeurs.

Cependant, la mélittine peut être toxique pour les cellules normales, causant des dommages à l'ADN et du stress oxydatif, ce qui nécessite des précautions lors de son utilisation.

Pour améliorer sa sécurité et son efficacité, des dérivés synthétiques ont été développés :

- MEL-dKLA cible les macrophages M2, qui favorisent la croissance tumorale, sans affecter les autres cellules immunitaires.
- Melittin-MIL-2 combinant mélittine et une variante de l'IL-2, stimule la réponse immunitaire contre les tumeurs.
- Mélittine + NPs aptamère AS1411 augmente la toxicité contre les cellules cancéreuses tout en étant moins nocif pour les cellules normales.
- Des NPs magnétiques contenant DOX et MEL améliorent l'efficacité antitumorale de l'agent chimiothérapeutique DOX.
- MEL + solution enrichie en espèces réactives améliore la pénétration dans les cellules cancéreuses et réduit la toxicité générale.

Ces approches montrent des résultats prometteurs pour une future utilisation clinique de la MEL dans le traitement du cancer (329 – 333).

#### E.1.3.3. Smp24 : un peptide cationique prometteur contre le cancer du poumon avec une faible toxicité

Le peptide Smp24, provenant du venin de scorpion, est très efficace contre le cancer du poumon, avec des  $IC_{50}$  allant de 4,06 à 7,07  $\mu M$ , tout en étant moins toxique pour les cellules normales ( $IC_{50}$  de 14,68  $\mu M$ ). Il endommage les membranes mitochondriales et nucléaires, ce qui peut provoquer la mort cellulaire et réduire la motilité des cellules cancéreuses. Dans des modèles murins, Smp24 réduit de plus de 60% le volume des tumeurs sans effets secondaires graves, ce qui le rend prometteur pour les essais cliniques, étant plus efficace et moins coûteux que la mélittine (321).

#### E.1.3.4. Optimisation des PACs : phylloseptine et lactoferricine bovine

Le peptide naturel phylloseptine, provenant de la peau de la grenouille *Phyllomedusa*, a conduit à la création d'analogues peptidiques pour étudier l'impact de la charge positive et de l'hydrophobicité sur leur cytotoxicité contre des cellules cancéreuses. Les résultats ont montré que des peptides plus hydrophobes étaient plus efficaces contre les cellules cancéreuses, suggérant que maintenir une hydrophobicité élevée tout en augmentant la charge positive pourrait améliorer leurs propriétés thérapeutiques (315).

La lactoferricine bovine (LfcinB), un peptide de 25 AA issu de la lactoferrine, possède des versions cycliques et linéaires avec des effets antitumoraux. Le peptide cyclique LTX-315, dérivé de LfcinB, a montré une forte activité antitumorale, induisant la mort cellulaire par destruction de la membrane et stimulant les réponses immunitaires. Il est prometteur pour des futures thérapies combinées avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (235 – 236).

#### E.1.3.5. Optimisation des magainines et cécropines pour améliorer la cytotoxicité spécifique aux cellules tumorales

Les magainines, rendent les cellules tumorales plus perméables aux ions et au chlorure, ce qui accroît leur cytotoxicité spécifique tout en épargnant les cellules normales. Les magainines naturelles (Magainin 1 et 2) et les magainines modifiées (Magainin A, B, et G) montrent une forte activité anticancéreuse. Les analogues magainin II avec des charges cationiques de +3 à +7 montrent que l'augmentation de la charge cationique, jusqu'à +5, ainsi que le maintien de propriétés hydrophobes, optimise l'activité antimicrobienne et la sélectivité (334 – 335). Les cécropines A et B, comportant respectivement 34 à 39 AA et formant deux  $\alpha$ -hélices, mon-



trent une activité antitumorale notable, avec la cécropine B ayant une faible toxicité pour les cellules normales (246).

Les PAMs naturels se sont récemment améliorés par la création de peptides hybrides, comme CA-MA, combinant les qualités de la cécropine A et de la magainine 2. Le peptide hybride CA-MA, ainsi que ses analogues, a montré une activité cytolytique contre les cellules de cancer du poumon, avec CA[1-8]-MA[1-12] étant non hémolytique contrairement à CA[1-8]-ME[1-12]. La flexibilité dans la région charnière du peptide est cruciale pour son activité cytolytique. Les résidus hydrophobes dans le peptide augmentent l'activité antitumorale, tandis que les résidus chargés positivement favorisent l'interaction avec les membranes des cellules tumorales tout en réduisant l'activité hémolytique. D'un autre côté, les modifications structurales augmentant l'amphipathicité des peptides tendent à accroître l'activité hémolytique sans affecter significativement l'activité antitumorale, mettant en évidence la complexité des mécanismes impliqués (248, 329).

#### E.1.3.6. Autres peptides prometteurs pour les traitements anticancéreux : temporin-la, (klaklak)<sub>2</sub>, peptoïdes, gomésine et p18

La temporin-La est un petit peptide (13 AA) avec une forte activité antimicrobienne et anticancéreuse, sans toxicité pour les cellules normales, ce qui en fait un bon candidat pour les traitements contre le cancer (336). Le peptide synthétique (KLAKLAK)<sub>2</sub> induit la mort des cellules tumorales en perturbant les membranes mitochondriales, tout en étant non toxique pour les cellules saines (235). Les peptoïdes, des mimétiques de peptides, sont efficaces contre diverses cellules cancéreuses, y compris celles résistantes aux médicaments. Leur efficacité dépend de la concentration et de la longueur de la chaîne, avec un équilibre important entre charge et longueur pour minimiser les effets secondaires (320). La gomésine, un peptide de 18 AA issue d'une araignée, présente des propriétés anticancéreuses prometteuses. Les modifications comme la cyclisation et la suppression de ponts disulfure ont amélioré son indice thérapeutique en réduisant son activité hémolytique. La N-méthylation pourrait aider à améliorer sa biodisponibilité et son administration orale (337). Le peptide P18, dérivé du facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF), a montré une bonne activité anticancéreuse avec peu de toxicité pour les cellules normales, faisant de lui un candidat intéressant pour de nouveaux traitements (338).

#### E.1.3.7. Stratégies innovantes de ciblage des récepteurs il-4r $\alpha$ et tfr, et peptides anti-mdm2 pour le traitement du cancer

Le récepteur IL-4R $\alpha$  est souvent sur-exprimé dans divers cancers solides. Le ciblage de ce récepteur avec des peptides lytiques, comme le peptide IL-4R $\alpha$ -lytique, pourrait être une méthode efficace pour tuer spécifiquement les cellules cancéreuses exprimant IL-4R $\alpha$  (339).

Le récepteur de la transferrine (TfR), essentiel pour l'absorption du fer et la croissance cellulaire, est aussi souvent sur-exprimé dans les cancers. Un peptide hybride ciblant TfR (peptide TfR-lytique) a montré une forte cytotoxicité contre les cellules cancéreuses, tuant plus de 80% des cellules à faibles concentrations et réduisant la croissance tumorale chez les souris sans effets secondaires importants. Ce peptide agit en se liant au TfR, provoquant la destruction des cellules cancéreuses (340). Le suppresseur de tumeur p53 est crucial pour la stabilité génomique, mais il est souvent inactivé par MDM2 (protéine de régulation du cycle cellulaire) dans les cancers, ce qui favorise la progression tumorale. Des peptides ciblant l'interaction entre p53 et MDM2 ont montré une efficacité anticancéreuse notable, comparable à celle de l'agent de chimiothérapie cisplatine. Cette cible offre une nouvelle approche pour le traitement du cancer (341).

#### E.1.4. Les peptides étudiés en clinique

Actuellement, 80 peptides, incluant des PACs et d'autres peptides pour le traitement ou le diagnostic du cancer (comme les vaccins peptidiques et les inhibiteurs), sont en essais cliniques selon le site DCTPep ( voir tableau VIII ci-dessous).

**Tableau VII** : Les PACs actuellement en essai cliniques (239)

Détails	Essais cliniques en cours
<p><b>Bleomycin A6</b>  <b>Origine</b> : Bactérienne (Streptomyces)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Composant de bléomycine, réduit l'oxygène en radicaux hydroxyyles, cause des cassures d'ADN.  <b>Essais cliniques</b> : Phase II pour carcinome pulmonaire épidermoïde avancé avec docétaxel.</p>
<p><b>Dolastatin 10</b>  <b>Origine</b> : Marine (mollusque <i>Dolabella auricularia</i>)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Inhibiteur mitotique, forme des agrégats de tubuline, inhibe la mitose, induit l'apoptose par bcl-2.  <b>Essais cliniques</b> : Phase II pour l'adénocarcinome pancréatique métastatique, le sarcome récurrent/métastatique, le cancer de l'ovaire, le cancer des voies biliaires extra-hépatiques, le carcinome rénal avancé, le cancer de la vésicule biliaire et le cancer du foie. Phase I pour les leucémies aiguës, les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myéloïde chronique en phase blastique.</p>
<p><b>LTX-315</b>  KKWWKKWXX  <b>Origine</b> : Synthétique (dérivé de lactoferrine humaine)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Dérivé de lactoferrine humaine, activités lytiques et immunostimulantes potentielles.  <b>Essais cliniques</b> : Phase I pour injection transdermique dans tumeurs accessibles. Phase I seul ou en combinaison avec ipilimumab ou pembrolizumab pour tumeurs accessibles. Phase I comme adjuvant au GV1001 pour carcinome. Phase II pour injection intratumorale avec pembrolizumab pour mélanome réfractaire. Phase II associant LTX-315 et cellules T pour sarcome avancé.</p>
<p><b>PM02734</b>  <b>Origine</b> : Marine (limace de mer <i>Elysia rufescens</i>)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Depsipeptide cyclique, activité antiproliférative dans divers types de cancer.  <b>Essais cliniques</b> : Phase I avec erlotinib pour tumeurs solides.</p>
<p><b>Plitidepsin</b>  <b>Origine</b> : Marine (ascidie <i>Aplidium albicans</i>)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Peptide cyclique, induit l'apoptose, interférant avec la synthèse des protéines, inhibe la croissance des cellules tumorales.  <b>Essais cliniques</b> : Phase II pour lymphome T angioimmunoblastique. Phase I avec bortézomib et dexaméthasone pour myélome multiple. Phase III avec dexaméthasone pour myélome multiple. Phase II pour liposarcome différencié. Phase I avec sorafénib ou gemcitabine pour tumeurs solides ou lymphomes.</p>
<p><b>PPI-2458</b>  <b>Origine</b> : Synthétique (dérivé de la fumagilline issue de champignons du genre <i>Fusarium</i>)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : inhibe irréversiblement la méthionine aminopeptidase 2 (enzyme clé dans le métabolisme des protéines), activité antinéoplasique et cytotoxique.  <b>Essais cliniques</b> : Phase I pour innocuité et tolérance chez lymphome et tumeurs solides.</p>
<p><b>Soblidotin</b>  CADDKDC  <b>Origine</b> : Synthétique (dérivé de la dolastatine 10 du mollusque marin <i>Dolabella</i>)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Dérivé de la dolastatine 10, inhibe la polymérisation de la tubuline, induit l'apoptose.  <b>Essais cliniques</b> : Phase II pour sarcomes des tissus mous avancés ou métastatiques. Phase II pour cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique. Phase I avec gemcitabine pour tumeurs solides avancées.</p>
<p><b>Tasidotin hydrochloride</b>  VXXPP  <b>Origine</b> : Synthétique (analogue de la dolastatine 15 du mollusque marin <i>Dolabella</i>)</p>	<p><b>Mécanisme</b> : Analogue de la dolastatine 15, inhibe la polymérisation des tubulines et la mitose.  <b>Essais cliniques</b> : Phase I pour mélanome et cancer du poumon non à petites cellules. Phase I avec carboplatine pour cancer de la prostate hormono-réfractaire.</p>

Les essais de phase I se concentrent principalement sur les cancers solides, parfois sans spécifier le tissu d'origine, pour tester l'efficacité des peptides in vivo. Ces essais sont souvent menés en combinaison avec d'autres anticancéreux, plutôt qu'en monothérapie, probablement pour éviter les problèmes éthiques liés à l'administration d'un traitement expérimental sans comparaison (239).

### E.1.5. Les peptides approuvés

Actuellement, seuls trois PACs (ayant des propriétés antibiotiques) la bléomycine, la romidepsine et la dactinomycine, sont approuvés pour le traitement du cancer selon le site DCTPep (239). Leurs propriétés et leur utilisation sur le marché sont résumées dans le tableau IX. Leurs activités testées sur différentes lignées de cellules cancéreuses sont présentées dans le Tableau V en annexe et peuvent être comparées à celles des principaux agents chimiothérapeutiques (Tableau IV en annexe). Ces résultats sont tirés de la base de données GDSC (266, 342) qui rassemble des données sur la sensibilité des cellules cancéreuses aux médicaments anticancéreux. On peut remarquer que les activités testées des peptides sont très proches de celles des agents chimiothérapeutiques notamment la DOX un des agents les plus cytotoxiques pour les cellules cancéreuses. Toutefois, le temps du test (durée d'activité) n'étant pas connue, cela limite la comparaison des résultats.

**Tableau VIII** : Les PACs actuellement sur le marché (239)

	<b>Bleomycin</b>	<b>Dactinomycin</b>	<b>Romidepsin</b>
Description et mécanisme d'action	Mélange d'antibiotiques glycopeptidiques antinéoplasiques provenant de la bactérie <i>Streptomyces verticillus</i> . Bléomycine forme des complexes avec le fer, ce qui réduit l'oxygène en superoxyde et en radicaux hydroxyles. Cela provoque des cassures de l'ADN à simple et double brin et induit la peroxydation des lipides, l'oxydation des glucides et des modifications dans la synthèse et la dégradation des prostaglandines.	Antibiotique antinéoplasique chromopeptidique provenant de la bactérie <i>Streptomyces parvulus</i> . Dactinomycine, depsipeptide cyclique, s'intercale entre paires de bases guanine-cytosine de l'ADN, bloquant ainsi la transcription par l'ARN polymérase. Provoque également des cassures simples de l'ADN, probablement via des radicaux libres ou interaction avec la topoisomérase II.	Un antibiotique depsipeptidique bicyclique provenant de la bactérie <i>Chromobacterium violaceum</i> , ayant une activité antinéoplasique. Une fois activée dans la cellule, la romidepsine inhibe l'histone désacétylase, ce qui modifie l'expression des gènes et induit la différenciation cellulaire, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Elle inhibe aussi l'angiogenèse induite par l'hypoxie et réduit plusieurs oncoprotéines dépendantes de la protéine Hsp90.
Propriétés	Antibiotiques, peptide et dérivé	Antibiotique, peptide et dérivé, cyclique	Inhibiteur de HDAC, peptide et dérivé, cyclique
Nom du médicament	Bleomycin Sulfate	Cosmegen	Istodax
Indication de traitement	traitement palliatif des néoplasmes malins (trachée, bronches, poumons), du carcinome épidermoïde et des lymphomes.	tumeurs de Wilms, du rhabdomyosarcome infantile, du sarcome d'Ewing et du cancer testiculaire métastatique non séminomateux en chimiothérapie combinée	lymphome cutané à cellules T chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur.
Forme galénique	Injectable	Poudre pour solution injectable	Poudre pour solution, Kit, Intraveineuse
Années d'approbations	2007 2011 2013 2015 2018 2019	1963 1964 2010 2013 2017 2019 2020	2009 2014 2020 2021
Essais cliniques en cours	Etudes sur le cancer de la tête et du cou, le cancer du pancréas non résecable, le mélanome cutané, les malignités cutanées ou sous-cutanées et le cancer de la vulve. Les traitements testés impliquent la bléomycine, la carboplatine, et l'Amphinex, avec des phases allant de I à IV	Combinaison de vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide pour le rhabdomyosarcome embryonnaire à faible risque et des traitements pour les tumeurs de Wilms (Phase 3), l'ajout d'ipilimumab à une infusion de melphalan et dactinomycine pour le mélanome avancé des extrémités, l'actinomycine-D comme thérapie de sauvetage pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles à faible risque, et la thérapie VAC2.2/VA pour le rhabdomyosarcome à faible risque (Phase 2).	Romidepsine seule à sa combinaison avec le pralatrexate pour le lymphome T périphérique réfractaire (Phase 3). Combinaison de tenalisib et romidepsine pour le lymphome T réfractaire (Phase 1/2), la romidepsine avec 5-azacitidine pour les tumeurs solides avancées (Phase 1) et la romidepsine seule chez des patients ayant participé à d'autres protocoles (Phase 2). Etude pilote pour le lymphome NKT-cellulaire extranodal réfractaire (Phase 1 précoce).

En plus de ces PACs, des peptides comme des analogues hormonaux, des inhibiteurs, des agonistes ou des antagonistes de protéines sont également utilisés. Selon le site DCTPep, 28

peptides ont été approuvés pour le traitement du cancer par les autorités américaines ou européennes. Parmi eux, seulement quatre sont administrés par voie orale (Alpelisib, Ivosidenib, Macimorelin et Ixazomib), tous approuvés entre 2015 et 2019. Les autres sont administrés par injection (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée). Aucune tendance marquante n'est observée dans les dates d'approbation : 9 peptides avant 2000, 9 entre 2000 et 2010, et 10 après 2010. La plupart de ces peptides sont en essais cliniques pour de nouvelles indications thérapeutiques. Deux conjugués peptide-médicament, le 177 Lu-dotatate et le Melflufen, sont approuvés pour le traitement du cancer aux États-Unis et en Europe (319).

## E.2. Innovation dans l'amélioration des peptides : ingénierie, conjugaison et stratégies de délivrance

### E.2.1. Défis et limites des médicaments peptidiques : perméabilité, dégradation et administration

Les principales limitations à l'utilisation des peptides thérapeutiques en clinique sont (310) :

- Leur faible biodisponibilité orale : ils nécessitent souvent des injections en raison de leur faible perméabilité cellulaire. Leur taille limite leur capacité à pénétrer dans la circulation. De plus, ils sont facilement dégradables par les enzymes digestives et le pH acide du tractus gastro-intestinal (230, 309-310).
- Leur demi-vie courte : leur demi-vie est généralement d'environ 15 minutes en raison de leur dégradation rapide par les protéases (320).
- Leur élimination rapide par le foie et les reins (310).
- Leur grande flexibilité conformationnelle : cette caractéristique entraîne un manque de sélectivité et des interactions non spécifiques avec divers récepteurs (235, 320).
- Leur risque d'effets immunogéniques (310).
- Leur coûts élevés de synthèse et de production (235, 320).

### E.2.2. Stratégies Innovantes pour surmonter les limitations des PACs

La recherche de solutions pour surmonter les limitations des peptides a conduit la communauté scientifique à explorer diverses approches telles que l'ingénierie des peptides par substitution d'AA, la conjugaison de peptides, de nouvelles formulations et des stratégies de délivrance alternatives. La Fig. 16 ci-dessous résume les principales limitations à l'utilisation des peptides et les potentielles solutions pour y faire face.

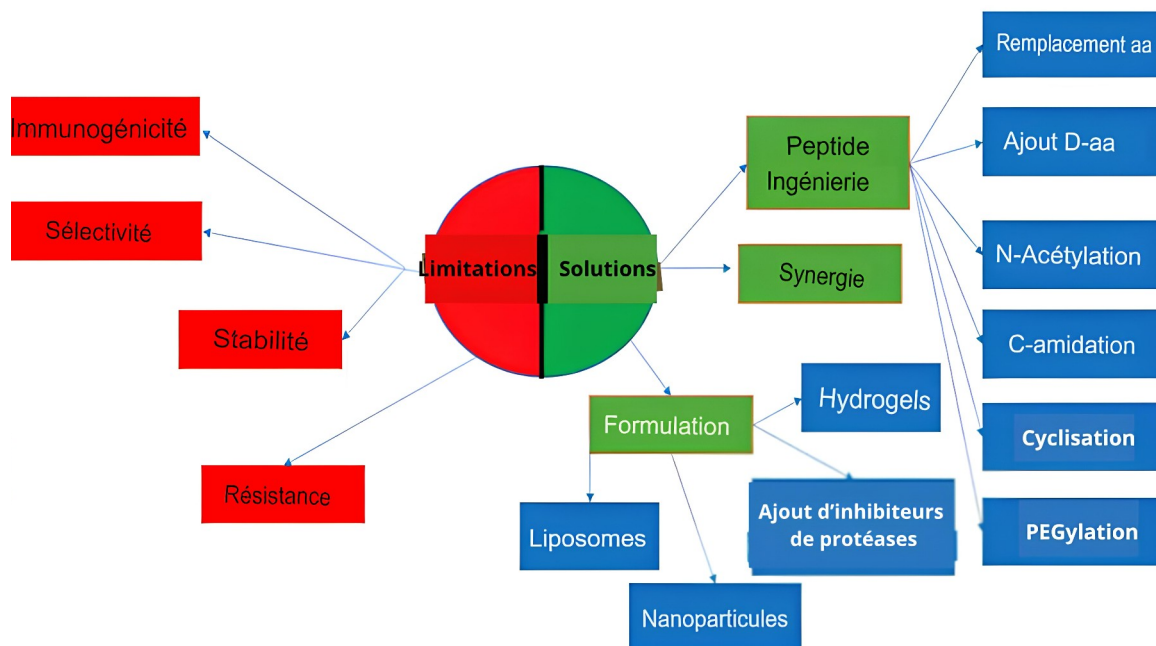


Figure 16: Limites peptidiques et comment les surmonter (320)

Les stratégies d'optimisation des peptides thérapeutiques visent à améliorer leur stabilité, leur biodisponibilité et leur efficacité en surmontant les limitations de leur structure. Les principales options incluent :

- La substitution d'AA naturels pour augmenter la stabilité et l'affinité pour la cible.
- L'ajout d'AA-D (énantiomère d'AA-L naturels) pour limiter la protéolyse
- La cyclisation des peptides pour améliorer la perméabilité membranaire et la stabilité contre la protéolyse.
- Le blocage des extrémités par acylation, amidation ou glycosylation pour réduire la dégradation.
- L'estérification et pegylation pour améliorer la stabilité, réduire l'immunogénicité et retarder l'excrétion rénale.
- Une nouvelle formulation pour prolonger la demi-vie des peptides

#### E.2.2.1. Modification de la chaîne principale d'AA

La conception rationnelle de nouveaux PACs se concentre sur plusieurs aspects clés : la longueur de la chaîne, la structure secondaire, la charge nette, l'hydrophobicité et l'amphiphilicité. Ces caractéristiques influencent fortement l'activité biologique des peptides, notamment leur puissance et leur sélectivité contre les cellules cancéreuses (252).

- Charge nette : la structure cationique est essentielle pour l'activité biologique des peptides. Une charge nette accrue avec une hydrophobicité modérée peut améliorer la

cytotoxicité contre les cellules tumorales tout en réduisant l'hémolyse. Par exemple, le peptide K7S avec une charge nette augmentée a montré une meilleure activité contre le cancer du col de l'utérus et une réduction de la toxicité pour les cellules normales (250).

- Hydrophobicité : les PACs sont amphipathiques et le pourcentage hydrophobe optimal semble être de 40-50% pour une activité antimicrobienne efficace. Ajuster l'hydrophobicité, comme dans le peptide V13KL, montre que des niveaux extrêmes d'hydrophobicité peuvent compromettre la sélectivité en augmentant la toxicité pour les cellules normales (250). On peut supposer que c'est la même chose pour leur effet anticancéreux. Néanmoins, davantage d'études devraient être menées sur cette propriété.
- Dégradation Protéolytique et meilleure sélectivité : pour réduire la dégradation protéolytique, la chiralité des peptides peut être modifiée en remplaçant les acides aminés L par des énantiomères D, ce qui les rend moins reconnaissables par les protéases. Les peptides d'Ano-D4,7, par exemple, ont montré une grande stabilité dans divers environnements, grâce à leur composition en acides aminés D (235, 250, 252, 344). Le peptide D-K6L9 (15 AA), composé de lysine et de leucine D, surpasse le peptide K6L9 original en termes de stabilité et de sélectivité. Alors que le peptide K6L9 avec des acides aminés L était efficace uniquement *in vitro* et non sélectif, le D-K6L9, avec un tiers de sa séquence remplacé par des diastéréoisomères D, a ciblé spécifiquement les cellules cancéreuses de la prostate et induit leur nécrose. De plus la stabilité du peptide a été améliorée et une réduction de la taille du cancer a été observé (345). Le peptide LL-37[17-32] est une portion du peptide LL-37 original (AA17 à AA32). Les peptides dLL-37[17-32] et LL-37[17-32] montrent des propriétés amphipathiques similaires mais présentent des différences de toxicité dues à leur différence d'hydrophobicité. dLL-37[17-32], montre une déficience hydrophobe due à l'incorporation d'AAD (327). Les peptides diastéréomériques, comme le D-K6L9, offrent des avantages tels qu'une dégradation enzymatique contrôlée, une antigénicité modifiée et une activité anticancéreuse améliorée tout en limitant la résistance des cellules tumorales (346).



### E.2.2.2. Modification de la chaîne latérale des acides aminés

Les modifications des chaînes latérales des AA des PACs, telles que l'ajout de cholestérol, la phosphorylation, la PEGylation, la glycosylation et la palmitoylation, affectent leurs propriétés biologiques :

- L'ajout de cholestérol aux peptides anticancéreux les aide à se regrouper et à améliorer leur pénétration dans les cellules cancéreuses. Les peptides HAL-C et B1-I modifiés par un ajout de cholestérol montrent une meilleure efficacité et sélectivité contre les cellules tumorales tout en réduisant la toxicité pour les cellules normales, ce qui les rend prometteurs contre la résistance aux médicaments (250).
- L'ajout de groupes phosphate (phosphorylation) à des résidus comme la sérine, la thréonine et la tyrosine peut modifier les propriétés physico-chimiques des peptides et influencer leur activité biologique. Cependant, la phosphorylation directe des sites d'AA dans les PACs n'a pas montré une amélioration significative de l'activité anticancéreuse par rapport à d'autres modifications, mais pourrait réduire leur toxicité et effets secondaires (250).
- La modification par PEGylation, améliore la sélectivité des peptides et réduit leur toxicité en augmentant leur taille moléculaire et prolongeant leur demi-vie. Par exemple, Temporin-1CEa-LIP modifié par PEG conserve son efficacité contre le cancer du sein avec une meilleure stabilité sérique et PEG-CREKA montre une meilleure accumulation dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus HeLa tout en étant moins toxique pour les cellules normales (250).
- L'ajout de glucides (glycosylation) aux peptides, peut améliorer leur demi-vie circulante et donc leur efficacité, ou réduire leur immunogénicité. La glycosylation des peptides, comme ceux dérivés de R-lycosin-I et Buforin IIb, montre des effets variés. Certains glycopeptides présentent une activité anticancéreuse améliorée et une toxicité réduite pour les cellules normales (250).
- Palmitoylation : l'attachement de chaînes d'acides gras à des résidus cystéine dans les peptides peut améliorer leur activité anticancéreuse mais augmenter leur toxicité pour les cellules normales. Les peptides palmitoylés comme C16-KKK-NH<sub>2</sub> montrent une activité légèrement améliorée avec une cytotoxicité modérée et une faible hémolyse. En revanche, la palmitoylation de R-lycosin-I améliore l'activité anticancéreuse tout

en augmentant la toxicité pour les cellules normales, illustrant le défi d'équilibrer efficacité et sécurité (250).

### E.2.2.3. Influence de l'hélicité

L'hélicité, illustrée par la présence d'hélices  $\alpha$  dans certains PACs, est fondamentale pour leur efficacité biologique. Une augmentation de l'hélicité des peptides est généralement corrélée à une amélioration de l'activité anticancéreuse. Cependant, elle est aussi associée à une toxicité accrue pour les érythrocytes humains (320). Les temporines possèdent une structure en hélice  $\alpha$  amphiphile avec des AA hydrophobes d'un côté et hydrophiles de l'autre. En remplaçant Glu 10 par Ser 10 dans temporin-La pour créer temporin-Las, la charge nette augmente, ce qui diminue légèrement l'amphipathicité et accroît l'hydrophobicité. Cela modifie l'affinité du peptide pour les membranes (336). L'hélicité des peptides est *aussi* affectée par le nombre et la position des substitutions d'AAD, avec une diminution de l'hélicité et une réduction de la toxicité hémolytique à mesure que le nombre de substitutions augmente. Les acides aminés N-terminaux stabilisent la structure hélicoïdale. Une hydrophobicité adéquate est essentielle pour maintenir cette structure. Les peptides avec une hélicité élevée montrent généralement une plus grande activité cytotoxique. Par exemple, la réduction de l'hélicité du peptide P par des substitutions d'acides aminés D impacte son activité anticancéreuse (347 – 348).

La Fig. 17 illustre le peptide parent A12L/A20L en réseaux hélicoïdaux, mettant en évidence la face polaire (résidus encerclés) et la face non polaire (résidus encadrés), ainsi qu'une roue hélicoïdale marquant la position centrale du résidu de lysine à la position 13 par un triangle. Les conclusions de cette étude montrent que les activités

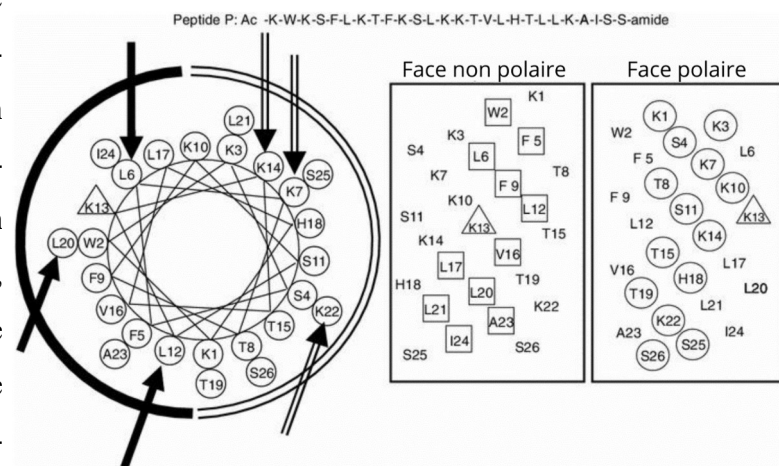


Figure 17: Représentation du peptide parent A12L/A20L sous forme de réseaux hélicoïdaux (347 – 348)

hémolytiques et antimicrobiennes des peptides diminuent avec l'augmentation des substitutions d'acides aminés D, particulièrement pour les activités hémolytiques. L'activité anticancéreuse est optimale avec moins de 3 substitutions, la spécificité diminuant au-delà. Les résidus sur les faces polaire et non polaire influencent différemment ces activités. Les acides aminés

sur la face polaire augmentant la cytotoxicité pour les cellules normales, tandis que ceux sur la face non polaire sont cruciaux pour l'activité anticancéreuse (347 – 348).

#### E.2.2.4. Cyclisation des peptides

La cyclisation des peptides, qui peut se faire par liaisons disulfure, tête-à-queue ou liaisons internes entre chaînes latérales, peut diminuer les risques de dégradation, réduire l'activité hémolytique et améliorer à la fois la stabilité et l'activité anticancéreuse des peptides (235, 252).

#### E.2.2.5. Amidation et acétylation des peptides

L'acétylation N-terminale et l'amidation C-terminale (voir Fig 18 ci-contre) réduisent la charge des peptides. Cela peut diminuer leur solubilité tout en augmentant leur stabilité et potentiellement leur activité biologique (349). Ces modifications, courantes dans divers peptides, influencent la durée de vie, le repliement et les propriétés de

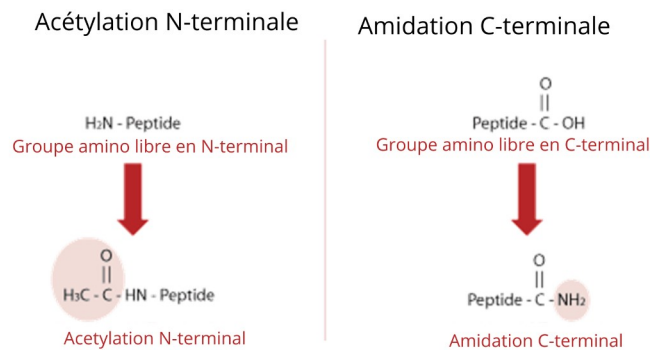


Figure 18 : acétylation N-terminale et amidation C-terminale (349)

liaison des peptides. L'acétylation N-terminale et l'amidation C-terminale contribuent à la résistance contre la coupure protéolytique et favorisent la formation d'hélices  $\alpha$  (350).

#### E.2.2.6. Conjugaison avec des peptides pénétrants les cellules

La conjugaison de peptides et l'ajout de certains motifs en bout de chaîne peptidique peuvent améliorer directement les propriétés anticancéreuses des peptides (232). Les peptides pénétrants, comme pAntp, transportan, MAP, Tat, et VP22, agissent comme vecteurs pour introduire des agents actifs dans les cellules tumorales (325). Par exemple, des recherches récentes explorent des CPPs sensibles au pH, comme pHLIP, pour cibler les tissus tumoraux acides (351). Des bases de données comme CPPsite 2.0 facilitent la conception et l'évaluation de ces CPPs pour le développement de systèmes de délivrance de médicaments (230, 352).

#### E.2.2.7. Conjugaison avec des peptides ciblant les cellules tumorales (vecteur)

Pour cibler les cellules cancéreuses de manière plus précise, les peptides d'écotaxie tumorale (*tumor homing peptide*, THP) peuvent être fusionnés avec des médicaments anticancéreux, tels que les PACs, pour améliorer leur délivrance spécifiquement aux tumeurs (232). Les THPs comme les séquences RGD et NGR peuvent se lier à des récepteurs spécifiques des cellules tumorales, augmentant ainsi l'efficacité des traitements tout en minimisant les effets secondaires sur les tissus sains (252, 353). La conjugaison de peptides avec des anticorps monoclonaux spécifiques aux tumeurs peut également améliorer la spécificité et l'efficacité des PACs, comme le montre l'amélioration de la cytotoxicité de la magainine II lorsqu'elle est combinée avec le THP bombésine (354). Le développement de molécules ciblées est coûteux et risqué. Il se chiffre en dizaines de millions d'euros. 75 % des coûts sont dus aux échecs et seulement 1 molécule sur 12 atteint les essais cliniques (320).

#### E.2.2.8. Conjugaison avec des peptides tuant les cellules tumorales

Les peptides chasseur-tueur, molécules chimériques d'environ 20 AA, induisent la mort cellulaire en se liant à des récepteurs spécifiques des cellules cibles et en perturbant les membranes mitochondriales, ce qui entraîne la libération de cytochrome C, l'activation des caspases, et l'apoptose. Ces peptides se composent d'une fraction "chasseur" qui cible les récepteurs des cellules et d'une fraction "tueur" qui déclenche l'apoptose, avec une confirmation de leur efficacité dans divers systèmes biologiques, notamment les cultures cellulaires ou les mitochondries isolées. On peut citer quelques exemples (235, 320) :

- Le peptide D-(KLAKLAK)<sub>2</sub>, lié au motif NGR, cible les vaisseaux sanguins des tumeurs et tue les cellules leucémiques.
- La conjugaison de la MEL (MEL 8-26) avec le peptide pro-apoptotique d(KLAKLAK)<sub>2</sub> a amélioré la biodisponibilité et la sécurité de la MEL. Le MEL-dKLA a inhibé la croissance tumorale, réduit les métastases pulmonaires, augmenté les niveaux de ROS, et ciblé spécifiquement les macrophages de type M2 dans des modèles murins de cancer (332).
- Le peptide HKP-1, de 21 AA, cible les cellules endothéliales tumorales et induit une apoptose sélective. La conjugaison avec la MEL améliore la biodisponibilité et l'efficacité anticancéreuse dans divers modèles murins (356).

La Fig. 19 tiré du site DCTPep, recense les cibles partielles identifiées pour les PACs.

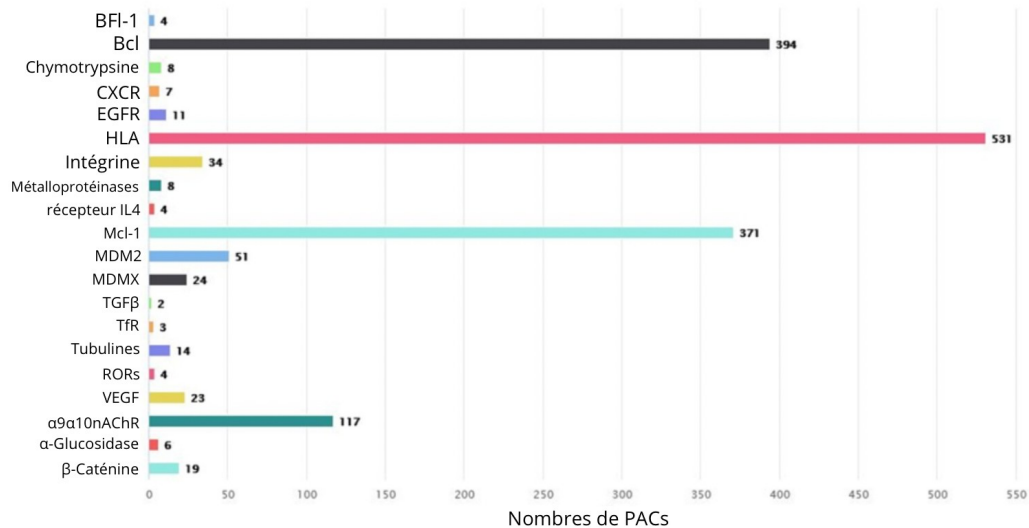


Figure 19: cibles partielles des PACs d'après DCTPep (239)

### E.2.2.9. Autres conjugaisons

Le motif ATCUN, présent à l'extrémité N-terminale de nombreuses protéines, lie les métaux Cu(II) et Ni(II) et possède des propriétés antitumorales en clivant l'ADN. Substituer la Gly par β-Ala dans les complexes Cu(II) ATCUN améliore le clivage de l'ADN et la génération de ROS, offrant un potentiel pour de nouveaux agents chimiothérapeutiques moins toxiques (357 – 358). La conjugaison de peptides avec des polymères comme l'acide poly(lactique-co-glycolique) ou des lipides augmente leur biodisponibilité et peut influencer leur sélectivité et activité, tout en aidant à éviter la réponse immunitaire (320).

### E.2.2.9. Les peptides PROTAC

Les peptides PROTAC (*PROteolysis TArgeting Chimera*) sont une nouvelle approche thérapeutique pour le cancer, conçus pour dégrader spécifiquement des protéines essentielles à la prolifération

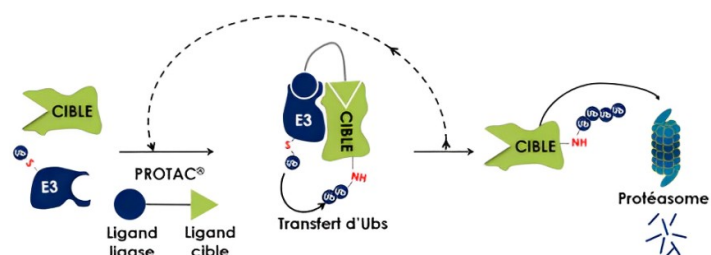


Figure 20: Mécanisme de l'action protéolytique d'un PROTAC® (359)

des cellules cancéreuses, comme FOXM1, PD1 ou PD-L1 (285, 288, 252) (Fig 20). Ils fonctionnent en liant simultanément la protéine cible et l'ubiquitine ligase E3, induisant la dégradation de la protéine cible par le protéasome (282). Bien que les PROTAC offrent des avantages tels qu'une grande spécificité, une faible toxicité et une conception simple, ils présen-

tent des inconvénients tels qu'une perméabilité membranaire limitée, une stabilité variable et un manque d'études sur leur efficacité (288).

#### E.2.2.10. Améliorer la sensibilité au pH

Les PACs cationiques, qui ciblent les cellules cancéreuses en raison des charges anioniques de leurs membranes, souffrent de faible sélectivité et de toxicité pour les cellules normales. L'amélioration de leur sélectivité pourrait être obtenue en les rendant sensibles au pH, car les tissus tumoraux ont un pH plus bas que les tissus normaux. Des modifications, telles que le remplacement des lysines par de l'acide 2,3-diaminopropionique (Dap) dans le peptide magaine 2, ont considérablement amélioré le ciblage des cellules cancéreuses en rendant les peptides positifs à pH acide (360).

#### E.2.2.11. Utilisation de nanoparticules (NPs)

Bien que de nombreuses nanoparticules soient en phase préclinique, seules quelques formulations anticancéreuses, principalement liposomales, ont reçu l'approbation de la FDA ou de l'EMA (361). Quelques exemples de NPs étudiés pour le traitement des cancers :

- Nanotiges d'or avec anticorps anti-CD11b (NP-CD11b) : ciblent spécifiquement les neutrophiles activés. Cela permet leur infiltration dans les tumeurs pulmonaires (361).
- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au-Cy5 : s'accumulent rapidement dans le MET en ciblant les macrophages M1 et M2 (361).
- Nanoparticules Cowpea mosaic virus (CPMV) : fonctionnalisées avec des peptides RGD ou E7p72 pour une accumulation ciblée dans les néovaisseaux des tumeurs mammaires humaines MDA-MB-468 (361).

Autres exemples de NPs utilisant la MEL pour traiter le cancer :

- Niosomes chargés de MEL : ces nanoparticules, fabriquées à partir de tensioactifs non ioniques et de cholestérol, offrent une meilleure efficacité anticancéreuse que la MEL libre tout en conservant une sécurité comparable pour le traitement du cancer du sein (331).
- Nanodiamants revêtus d'acide polyglutamique PEGylé : ces nanoparticules permettent une libération contrôlée de MEL et montrent une efficacité accrue contre les cellules MCF-7 (cancer du sein), promettant une approche thérapeutique ciblée (332).
- Aptamère AS1411 conjugué avec MEL sur nanoparticules d'or : l'aptamère AS1411 cible spécifiquement le nucléolin sur les cellules tumorales. Lorsqu'il est associé à la MEL et à des nanoparticules d'or, il permet une délivrance précise aux cellules

cancéreuses du sein tout en réduisant les effets toxiques sur les cellules non ciblées (339, 361).

#### E.2.2.12. Nouvelles formulations

L'ajout d'inhibiteurs de protéases, l'incorporation de sels, de sucre, d'héparine ou l'utilisation d'hydrogels à base de peptides comme MAX8 et RAD16 peut permettre de protéger les peptides contre la dégradation, tout en augmentant leur biodisponibilité et leur stabilité *in vivo* (319).

### E.3. Utilisation de l'intelligence artificielle dans le développement de PACs

L'intelligence artificielle (IA) transforme le domaine pharmaceutique en facilitant la gestion des données et en accélérant le développement des médicaments tout en réduisant les coûts. Elle est utilisée pour le criblage des médicaments, la prédiction des interactions médicament-cible et l'estimation des propriétés pharmacologiques et toxicologiques (253). L'apprentissage automatique (*machine learning*, ML) et l'apprentissage profond (*deep learning*, DL) sont intégrés dans le développement de médicaments PACs. Ces techniques améliorent la précision des prédictions et facilitent le *design* des peptides (320). Les méthodes de ML et DL permettent d'extraire et d'analyser des caractéristiques des peptides pour prédire leur efficacité anticancéreuse. Les techniques de ML, DL et d'apprentissage hybride sont résumés dans la Fig. 21. Des modèles comme AntiCP, MLACP ou DeepACP montrent des précisions variées (246, 253). Les modèles actuels pouvant aider au développement des PACs sont récapitulés dans le tableau VIII en annexe. Les techniques hybrides combinent ML et DL pour affiner les prédictions et améliorer les performances. La validation croisée est utilisée pour évaluer l'exactitude des modèles (253). Le *design* rationnel des peptides s'appuie sur des approches physicochimiques, des modèles de protéines et des méthodes computationnelles. La plupart des méthodes se concentrent sur la classification des séquences d'AA, mais des efforts sont nécessaires pour développer des prédictions de l'activité biologique contre le cancer plus spécifiques (365).



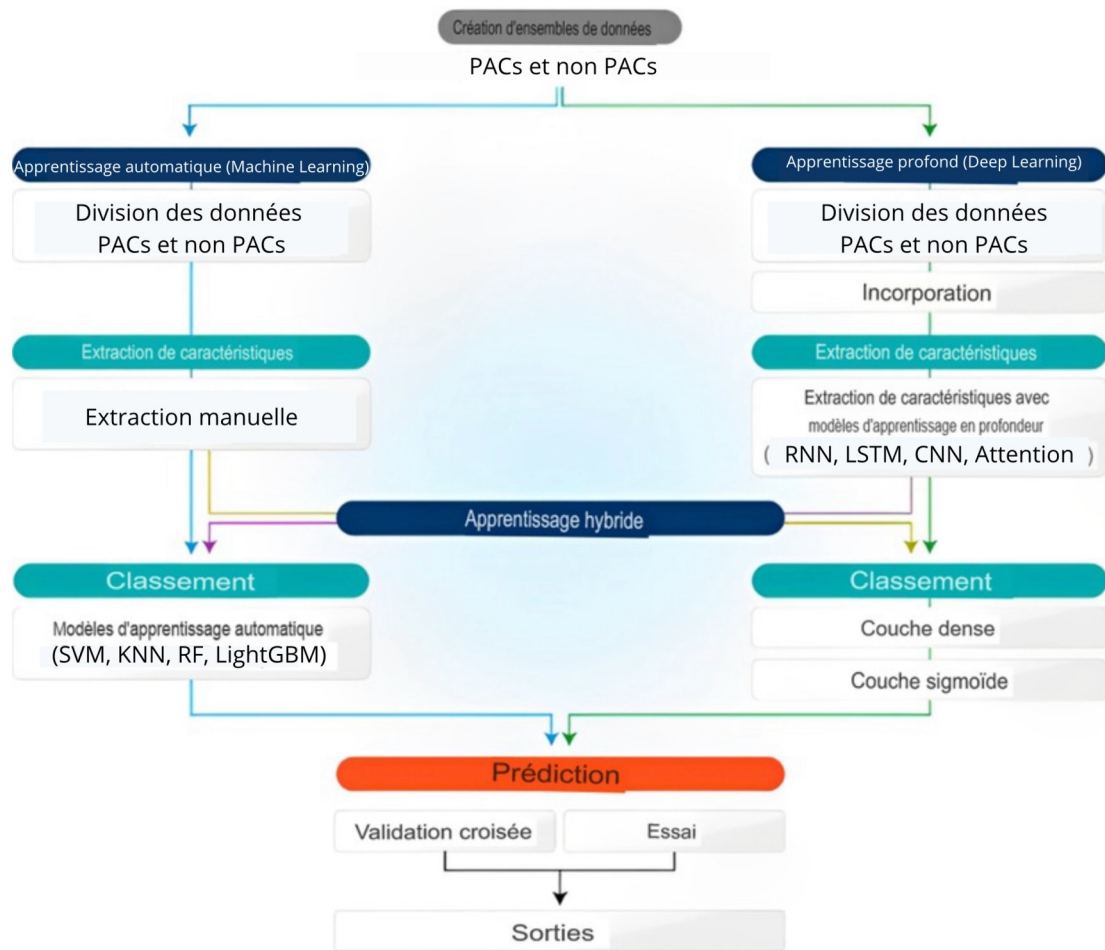


Figure 21: Construction de modèles de prédiction de PACs optimisés par l'IA (253)

## E.4. Tendances et perspectives actuelles

### E.4.1. Avantages et défis des peptides anticancéreux par rapport aux chimiothérapies traditionnelles

Les PACs offrent plusieurs avantages par rapport aux chimiothérapies traditionnelles : ils sont plus spécifiques, réduisant ainsi la toxicité systémique et les effets secondaires graves. En agissant par divers mécanismes, comme l'inhibition de la croissance cellulaire et la modulation du MET, ils permettent des thérapies personnalisées et peuvent contourner la résistance aux médicaments. Cependant, les peptides rencontrent des défis pour leur administration orale en raison de problèmes de fabrication, de stabilité et de délivrance, ce qui limite leur utilisation actuelle (366).

### E.4.2. Synergies entre PACs et autres thérapies : exemples de combinaisons prometteuses

Certaines combinaisons de traitements peuvent révéler des effets synergiques notables. Voici quelques exemples d'associations entre les PACs et d'autres thérapies :



- PACs et chimiothérapie : la combinaison de cisplatine avec des anticorps conjugués à des PACs améliore l'efficacité du traitement, réduisant la dose nécessaire et offrant des avantages pour la qualité de vie par la réduction des effets secondaires (253). Le peptide GA-K4 présente des effets synergiques lorsqu'il est administré avec la DOX, montrant un potentiel prometteur pour le développement de nouveaux agents anticancéreux (367).
- PACs et métabolisme mitochondrial : les PACs ciblant les mitochondries, lorsqu'ils sont combinés avec des inhibiteurs de la glutamate déshydrogénase, augmentent l'efficacité thérapeutique en perturbant la glutaminolyse et en induisant la mort cellulaire (253).
- PACs et radiothérapie : la combinaison de la radiothérapie avec des PACs, notamment avec LTX-315, présente un potentiel synergique pour détruire les cellules cancéreuses, malgré les effets secondaires potentiels de la radiothérapie (320).
- Hyperthermie et peptides : l'ajout du peptide KLAKLAKKLAKLAK à la *élastine-like polypeptide* sensible à la chaleur, associé à la séquence SynB1, peut améliorer le ciblage des cellules cancéreuses avec une hyperthermie modérée. On peut ainsi augmenter l'efficacité de la thermo-thérapie (320).
- Les stratégies combinant hormonothérapie ou thérapie photodynamique avec des PACs sont en développement pour surmonter la résistance des cancers à ces traitements (320).

## Conclusion

Les recherches actuelles ont identifié des facteurs clés pour concevoir des thérapies anticancéreuses basées sur les peptides antimicrobiens (PAMs). Les cellules cancéreuses, avec leur surface négative et leur membrane perturbée, interagissent plus facilement avec les PACs que les cellules normales. L'efficacité des peptides anticancéreux (PACs) dépend du pH, de la charge positive nette, de l'hydrophobicité modérée et de leur structure secondaire influencée par l'hélicité et l'angle polaire. Certaines séquences de peptides sont plus toxiques que le peptide entier. Cela ouvre la voie à des peptides synthétiques plus efficaces par combinaison de différents fragments. Il est difficile de déterminer exactement l'effet de chaque acide aminé sur les propriétés anticancéreuses. Cependant, de nouveaux logiciels d'intelligence artificielle promettent d'accélérer la recherche sur les PACs.

Malgré des résultats prometteurs, les thérapies à base de PACs sont rares à cause d'obstacles comme la toxicité pour des cellules saines, la faible biodisponibilité orale et une demi-vie courte. Pour surmonter ces obstacles, diverses techniques visent à augmenter la stabilité, la durée d'action et l'effet anticancéreux des PACs.

Le développement de thérapies peptidiques est coûteux et présente un taux d'échec élevé. Pour progresser, il sera essentiel d'optimiser les techniques de synthèse et les processus de production à l'échelle industrielle.

Enfin, certains PACs ont montré une activité contre les cellules du microenvironnement tumoral, telles que les macrophages associés aux tumeurs. De plus, des combinaisons de PACs avec d'autres thérapies montrent des effets synergiques prometteurs. Une meilleure compréhension des propriétés physico-chimiques du microenvironnement tumoral pourrait conduire au développement de nouvelles thérapies innovantes prenant en compte les aspects morphologiques, génétiques et environnementaux des tumeurs.

**THÈSE SOUTENUE PAR : M. Thibaud PELISSIER - MARTINEZ**

**TITRE :** Les peptides antimicrobiens dans la lutte contre le cancer: état des lieux et perspectives

**CONCLUSION :**

Les recherches actuelles ont identifié des facteurs clés pour concevoir des thérapies anticancéreuses basées sur les peptides antimicrobiens (PAMs). Les cellules cancéreuses, avec leur surface négative et leur membrane perturbée, interagissent plus facilement avec les PACs que les cellules normales. L'efficacité des peptides anticancéreux (PACs) dépend du pH, de la charge positive nette, de l'hydrophobicité modérée et de leur structure secondaire influencée par l'hélicité et l'angle polaire. Certaines séquences de peptides sont plus toxiques que le peptide entier. Cela ouvre la voie à des peptides synthétiques plus efficaces par combinaison de différents fragments. Il est difficile de déterminer exactement l'effet de chaque acide aminé sur les propriétés anticancéreuses. Cependant, de nouveaux logiciels d'intelligence artificielle promettent d'accélérer la recherche sur les PACs.

Malgré des résultats prometteurs, les thérapies à base de PACs sont rares à cause d'obstacles comme la toxicité pour des cellules saines, la faible biodisponibilité orale et une demi-vie courte. Pour surmonter ces obstacles, diverses techniques visent à augmenter la stabilité, la durée d'action et l'effet anticancéreux des PACs.

Le développement de thérapies peptidiques est coûteux et présente un taux d'échec élevé. Pour progresser, il sera essentiel d'optimiser les techniques de synthèse et les processus de production à l'échelle industrielle.

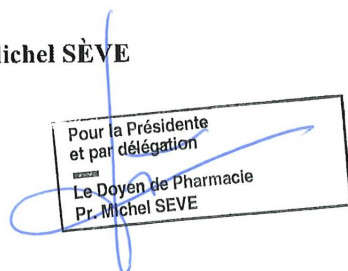
Enfin, certains PACs ont montré une activité contre les cellules du microenvironnement tumoral, telles que les macrophages associés aux tumeurs. De plus, des combinaisons de PACs avec d'autres thérapies montrent des effets synergiques prometteurs. Une meilleure compréhension des propriétés physico-chimiques du microenvironnement tumoral pourrait conduire au développement de nouvelles thérapies innovantes prenant en compte les aspects morphologiques, génétiques et environnementaux des tumeurs.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 26/09/2024

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pr Michel SEVE



**LA DIRECTRICE DE THÈSE**

Dr Catherine GILLY

**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE**

Dr Farid OUKACINE

## Bibliographie

26. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L. Incidence des principaux cancers en France Métropolitaine en 2023 et Tendances depuis 1990. BEH 12-13. 2023.
27. Sung H, Ferlay J. Global Cancer Statistics 2020. Volume 71, number 3. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021.
30. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France. INCa. 2023.
31. Eggert Julia. Cancer Basic, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 23-36.
32. Eggert Julia. Cancer Basic, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 96.
36. Eggert Julia. Cancer Basic, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 122-123.
49. Loeb S, Catalona J. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. BJU International. 2014.
54. Renard Penna R, Brenot-Rossi I, Salomon L, Soulié M. Imagerie du cancer de la prostate. Journal de Radiologie. 2015.
55. Weinreb J. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. European Urology. 2016.
57. Brenot-Rossi I. L'imagerie par TEP-18F-choline et TEP-PSMA en onco-urologie : qu'en attendre et quand la demander en 2019 ? Progrès en Urologie. 2019.
58. Eggert Julia. Cancer Basic, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 151-156.
62. Zhu H, Doğan B.E. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eight Edition: Summary for Clinicians. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021.
66. El Benna H. Ki-67 : rôle dans le diagnostic, le pronostic et le suivi après traitement des cancers du sein. La Tunisie Médicale. 2015: 737-741.
71. Labjoka D, Malamud P, Pham X. Cancer du sein chez la femme. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2016.

72. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1966: 125-128.
76. Azam F, Farooq Latif M, Farooq A, Tirmazy S, AlShahrani S, Bashir S, Bukhari N. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Journal of Clinical Oncology*. 2019.
77. Eggert Julia. *Cancer Basic*, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 153-158.
78. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du poumon. *INCa*. 2017: 23.
80. Eggert Julia. *Cancer Basic*, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 173-176.
81. Institut National du Cancer. Comprendre la radiothérapie. *INCa*. 2009: 7-11.
87. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treatment Reports*. 1979: 1727-1733.
89. Institut National du Cancer. Guides patients Les traitements des cancers du sein Octobre 2013. Siren 185512777. *INCa*. 2013: 25-39.
90. Eggert Julia. *Cancer Basic*, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 212.
95. Francisco Alejandro Lagunas-Rangel, Wen Liu, Helgi B. Schiöth. Can Exposure to Environmental Pollutants Be Associated with Less Effective Chemotherapy in Cancer Patients? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022.
96. Gottesman M Michael. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Review of Medicine*. 2002.
97. Eggert Julia. *Cancer Basic*, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 221-222.
100. Eggert Julia. *Cancer Basic*, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 233-242.
107. Eggert Julia. *Cancer Basic*, Second edition. Oncology Nursing Society, Pittsburgh, Pennsylvania. Oncology Nursing Society. 2017: 259-266.
108. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du sein. *INCa*. 2013: 75-79.

115. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du poumon. INCa. 2017: 77-85.
116. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du poumon. INCa. 2017: 45-49.
117. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du sein. INCa. 2013: 49-54.
118. Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du sein. INCa. 2013: 59-64.
123. Institut National du Cancer. Les traitements du cancer de la prostate. INCa. 2010: 19-24.
124. Institut National du Cancer. Les traitements du cancer de la prostate. INCa. 2010: 31-33.
126. Åsa Jellvert. Aspects of Chemotherapy in Prostate Cancer. University of Gothenburg. 2021.
129. Goka E, Lopez D, Lippman M. Hormone-Dependent Prostate Cancers are Dependent on Rac Signaling for Growth and Survival. *Journal of Clinical Investigation*. 2021.
130. Institut National du Cancer. Les traitements du cancer de la prostate. INCa. 2010: 28-30.
133. Vidal. La radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-prostate/radiotherapie.html>. Consulté le 14/02/2024.
134. Wei J, Wang B. Oxidative stress and epigenetic regulation in radiation damage: a review article. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019.
135. Lee SY, Jeong EK. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation. *BioMed Research International*. 2017.
136. Jarosz-Bi M, Smolarczy R. Tumor Microenvironment as A “Game Changer” in Cancer Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2019.
140. Mittelheisser V, Coliat P. Optimal Physicochemical Properties of Antibody–Nanoparticle Conjugates for Improved Tumor Targeting. *ACS Nano*. 2022.
144. Kanamala M, Wilson WR. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review. *Biomaterials*. 2016.
145. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as Organs: Complex Tissues that Interface with the Entire Organism. *Cell*. 2010.
146. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020.
147. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011.

148. Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Letters*. 2016.
149. Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*. 2015.
150. Sagorny K, Chapellier M. BMP and cancer: the Yin and Yang of stem cells. *Journal of Clinical Medicine*. 2012.
151. Cannarile MA, Weisser M. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2017.
152. Sasaki T, Hiroki K, Yamashita Y. The role of epidermal growth factor receptor in cancer metastasis and microenvironment. *Cancer Metastasis Reviews*. 2013.
153. Grandis JR, Melhem MF. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR Protein in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Patient Survival. *Cancer Research*. 1998.
154. Mori K, Kurobe M. Human breast cancer cells synthesize and secrete an EGF-like immunoreactive factor in culture. *Journal of Cellular Physiology*. 1986.
155. Korc M, Friesel RE. The role of fibroblast growth factors in tumor growth. *Current Cancer Drug Targets*. 2009.
156. Lin TC, Yang CH. Fibronectin in Cancer: Friend or Foe. *Cells*. 2019.
157. Owusu BY, Galembo R. Hepatocyte Growth Factor, a Key Tumor-Promoting Factor in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Oncology*. 2017.
158. Mojic M, Takeda K, Hayakawa Y. The Dark Side of IFN- $\gamma$ : Its Role in Promoting Cancer Immuno-evasion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017.
159. Rašková M, Lacina L. The Role of IL-6 in Cancer Cell Invasiveness and Metastasis-Overview and Therapeutic Opportunities. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2022.
160. Chen J, Wei Y. IL-6: The Link Between Inflammation, Immunity and Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2022.
161. Garlanda C, Mantovani A. Interleukin-1 in tumor progression, therapy, and prevention. *Cancer Research*. 2021.
162. Augustin RC, Delgoffe GM, Najjar YG. Characteristics of the Tumor Microenvironment That Influence Immune Cell Functions: Hypoxia, Oxidative Stress, Metabolic Alterations. *Cancers*. 2020.

163. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013.
164. Ostrand-Rosenberg S, Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: Immune suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *Journal of Immunology*. 2018.
165. Zhou H, Zhao C et al. The functions and regulatory pathways of S100A8/A9 and its receptors in cancers. *Frontiers in Pharmacology*. 2023.
166. Mlecnik B, Bifulco C. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020.
167. Desjardins SF, Berchiche YA. Multiple talents of the chemokine receptor-CXCR4. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007.
168. Kryczek I, Wei S. Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2007.
169. Brown NF, Marshall JF. Integrin-Mediated TGF $\beta$  Activation Modulates the Tumour Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2019.
170. Balan B, Slotwinski R. VEGF and tumor angiogenesis. *Central European Journal of Immunology*. 2008: 232-236.
171. Papadas A, Arauz G et al. Versican and Versican-matrikines in Cancer Progression, Inflammation, and Immunity. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2020.
172. Korc M, Friesel RE. The role of fibroblast growth factors in tumor growth. *Current Cancer Drug Targets*. 2009.
173. Owusu BY, Galemno R. Hepatocyte Growth Factor, a Key Tumor-Promoting Factor in the Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2017.
174. Mojic M, Takeda K, Hayakawa Y. The Dark Side of IFN- $\gamma$ : Its Role in Promoting Cancer Immuno-evasion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017.
175. Rašková M, Lacina L et al. The Role of IL-6 in Cancer Cell Invasiveness and Metastasis —Overview and Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2022.



176. Dong-Le Bourhis X, Berthois Y. Effect of stromal and epithelial cells derived from normal and tumorous breast tissue on the proliferation of human breast cancer cell lines in co-culture. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1997.
177. Gudjonsson T, Ronnov-Jessen L. Normal and tumor-derived myoepithelial cells differ in their ability to interact with luminal breast epithelial cells for polarity and basement membrane deposition. *Journal of Cell Science*. 2002.
178. Hu M, Yao J. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Nature Reviews Cancer*. 2008.
179. Bhowmick NA, Chytil A. TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Nature*. 2004.
180. Olumi AF, Grossfeld GD. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Research*. 1999.
181. Orimo A, Gupta PB. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*. 2005.
182. Karnoub AE, Dash AB. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007.
183. Iyengar P, Espina V. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *Journal of Clinical Investigation*. 2005.
184. Landskroner-Eiger S, Qian B. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 2009.
185. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvascular Research*. 1997.
186. Calabrese C, Poppleton H. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*. 2007.
187. Song S, Ewald AJ. PDGFRbeta+ perivascular progenitor cells in tumours regulate pericyte differentiation and vascular survival. *Nature Communications*. 2005.
188. Xian X, Hakansson J. Pericytes limit tumor cell metastasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2006.

189. Coussens LM, Tinkle CL. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell*. 2000.
190. Du R, Lu KV. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion. *Nature Medicine*. 2008.
191. Lyden D, Hattori K. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nature Medicine*. 2001.
192. Knight SC, Hunt R. Influence of dendritic cells on tumor growth. *Journal of Experimental Medicine*. 1985.
193. Mayordomo JI, Zorina T. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumour peptides elicit protective and therapeutic antitumour immunity. *Nature Medicine*. 1995.
194. De Palma M, Venneri MA. Tie2 identifies a hematopoietic lineage of proangiogenic monocytes required for tumor vessel formation and a mesenchymal population of pericyte progenitors. *Cancer Cell*. 2005.
195. Sinha P, Clements VK. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. *Journal of Immunology*. 2007.
196. Yang L, DeBusk LM. Expansion of myeloid immune suppressor Gr<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. *International Journal of Cancer*. 2004.
197. Yang L, Huang J. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> myeloid cells that promote metastasis. *Cancer Cell*. 2008.
198. Sinha P, Clements VK. Reduction of myeloid-derived suppressor cells and induction of M1 macrophages facilitate the rejection of established metastatic disease. *Journal of Immunology*. 2005.
199. DeNardo DG, Barreto JB. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Research*. 2009.
200. Lin EY, Nguyen AV. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *Journal of Experimental Medicine*. 2001.
201. Lin EY, Li JF. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast

cancer. *Cancer Research*. 2006.

202. Coussens LM, Raymond WW. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes & Development*. 1999.

203. Soucek L, Lawlor ER. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nature Medicine*. 2007.

204. Yang F C, Ingram D A, et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1<sup>+</sup> and c-kit-dependent bone marrow. *Nature*. 2008.

205. Fridlender Z G, Sun J, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*. 2009.

206. Nozawa H, Chiu C, et al. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006.

207. Schmielau J, Finn O J. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients. *Blood*. 2001.

208. Shojaei F, Singh M, et al. Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008.

209. Romero P, Dunbar P R, et al. Ex vivo staining of metastatic lymph nodes by class I major histocompatibility complex tetramers reveals high numbers of antigen-experienced tumor-specific cytolytic T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 1998.

210. Casares N, Arribillaga L, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory cells inhibit activation of tumor-primed CD4<sup>+</sup> T cells with IFN-gamma-dependent antiangiogenic activity, as well as long-lasting tumor immunity elicited by peptide vaccination. *Journal of Immunology*. 2003.

211. Curiel T J, Coukos G, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nature Medicine*. 2004.

212. Girardi M, Oppenheim D E, et al. Regulation of cutaneous malignancy by  $\gamma\delta$  T cells. *Nature*. 2001.

213. Numasaki M, Watanabe M, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human nonsmall cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-

- dependent angiogenesis. *Journal of Immunology*. 2005.
214. Hirahara N, Nio Y, et al. Inoculation of human interleukin-17 gene-transfected Meth-A fibrosarcoma cells induces T cell-dependent tumor-specific immunity in mice. *Oncology Reports*. 2001.
215. Inoue S, Leitner W W, et al. Inhibitory effects of B cells on antitumor immunity. *Nature Medicine*. 2006.
216. Andreu P, Johansson M, et al. FcRgamma activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis. *Cancer Cell*. 2010.
217. Camerer E, Qazi A A, et al. Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood*. 2004.
218. Nieswandt B, Hafner M, et al. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Journal of Clinical Investigation*. 1999.
219. Sagar JK, Yu M, Tan Q, Tannock I F. The tumor microenvironment and strategies to improve drug distribution. *Clinical Cancer Research*. June 2013.
220. Minchinton A I, Tannock I F. Drug penetration in solid tumours. *Nature Reviews Cancer*. August 2006.
221. Wu J. The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect: The Significance of the Concept and Methods to Enhance Its Application. *Journal of Controlled Release*. August 6, 2021.
222. Xie X, Zhang Y, et al. Challenges and Opportunities from Basic Cancer Biology for Nanomedicine for Targeted Drug Delivery. *Nature Nanotechnology*. 2019.
224. Brault C, Marc J, et al. Warburg Effect: a Diagnostic Challenge for Clinicians. *Clinical Chemistry*. 27 septembre 2019.
225. Bogdanov A, Bogdanov A, et al. Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. *International Journal of Cancer*. 29 Août 2022.
226. Xiao Y, Jie M, et al. Peptide-Based Treatment: A Promising Cancer Therapy. *Cancer Research*. 14 Décembre 2014.
230. Li CM, Haratipour P et al. Novel Peptide Therapeutic Approaches for Cancer Treatment. *Cells*. 27 Octobre 2021.
232. Chinnadurai RK, Khan N et al. Current research status of anti-cancer peptides:

Mechanism of action, production, and clinical applications. *Frontiers in Oncology*. 11 Juin 2023.

234. Hargraves S, Greub G, Jacquier N. Peptides antimicrobiens : une alternative aux antibiotiques ? PIPETTE – Swiss Laboratory Medicine. 2020 ; pages 14-16.

235. Tornesello AL, Borrelli A et al. Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities. *Molecules*. 2020.

236. Roudi R, Syn NL, Roubary M. Antimicrobial Peptides As Biologic and Immunotherapeutic Agents against Cancer: A Comprehensive Overview. *Frontiers in Immunology*. 2017.

241. Perez Espitia PJ, de Fátima Ferreira Soares N et al. Bioactive Peptides: Synthesis, Properties, and Applications in the Packaging and Preservation of Food. *Food Research International*. 2019.

242. Nakatsuji T, Gallo RL. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012 Mar.

243. Wang L, Wang N et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022.

244. Teixeira V, Feio M J, Bastos M. Role of lipids in the interaction of antimicrobial peptides with membranes. *Progress in Lipid Research*. 2012.

246. Ghaly G, Tallima H, et al. Anti-Cancer Peptides: Status and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.

247. Koehbach J, Craik DJ. The Vast Structural Diversity of Antimicrobial Peptides. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019.

248. Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on Anticancer Activities of Antimicrobial Peptides. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007.

250. Xie M, Liu D, Yang Y. Anti-cancer Peptides: Classification, Mechanism of Action, Reconstruction and Modification. *Frontiers in Pharmacology*. 2020.

251. Heymich ML. The generation of antimicrobial peptides from plants for the preservation of food. *ResearchGate*. 2021 ; page 12.

252. Huan Y, Kong Q, et al. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*. 2020.

253. Hwang JS, Kim SG, et al. Development of Anticancer Peptides Using Artificial Intelligence and Combinational Therapy for Cancer Therapeutics. *Frontiers in Pharmacology*. 2022.
254. Hollmann A, Martinez M, et al. Antimicrobial Peptides: Interaction With Model and Biological Membranes and Synergism With Chemical Antibiotics. *Frontiers in Pharmacology*. 2018.
255. Silvestro L, Gupta K, et al. The concentration-dependent membrane activity of cecropin A. *Biochemical Journal*. 1997.
257. Chiangjong W, Chutipongtanate S et al. Anticancer peptide: Physicochemical property, functional aspect and trend in clinical application. *Pharmacological Research*. 2020.
258. Nayab S, Aslam MA et al. A Review of Antimicrobial Peptides: Its Function, Mode of Action and Therapeutic Potential. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2022.
261. Zhang Y, Wang C et al. Bioactive peptides for anticancer therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.
262. Ng X C, Le C F et al. Hybrid Anticancer Peptides DN1 and DN4 Exert Selective Cytotoxicity Against Hepatocellular Carcinoma Cells by Inducing Both Intrinsic and Extrinsic Apoptotic Pathways. *Scientific Reports*. 2021.
263. Chinnadurai RK, Khan N et al. Current research status of anti-cancer peptides: Mechanism of action, production, and clinical applications. *Frontiers in Oncology*. 2023.
264. Jiang Z, Vasil AI et al. Effects of net charge and the number of positively charged residues on the biological activity of amphipathic alpha-helical cationic antimicrobial peptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009 Oct 13.
265. Rôle du microenvironnement dans la tumorigenèse et la progression tumorale. *Collection Rapports sur les avancées, ouvrage collectif édité par La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et l'INCa, Boulogne-Billancourt*. 2013.
280. Dai Y, Cai X et al. Pro-apoptotic cationic host defense peptides rich in lysine or arginine to reverse drug resistance by disrupting tumor cell membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 2017 Sep.

281. Navarro S, Aleu J et al. The cytotoxicity of eosinophil cationic protein/ribonuclease 3 on eukaryotic cell lines takes place through its aggregation on the cell membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 2008.
282. Midoux P, Kichler A et al. Membrane permeabilization and efficient gene transfer by a peptide containing several histidines. *Molecular Therapy*. 1998.
283. Yamaguchi Y, Yamamoto K et al. Combination of aspartic acid and glutamic acid inhibits tumor cell proliferation. *Cancer Research*. 2016.
284. Oancea E, Teruel MN et al. Green fluorescent protein (GFP)-tagged cysteine-rich domain from protein kinase C as fluorescent indicators for diacylglycerol. *Biochemical Journal*.
285. Shamova O, Orlov D et al. ChBac3.4: A Novel Proline-Rich Antimicrobial Peptide from Goat Leukocytes. *Biochemical Journal*. 2009.
286. Ahmadiataba MA, Shahosseini S et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Peptide Analogues as Selective COX-2 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017.
287. Dennison SR, Whittaker M et al. Anticancer alpha-helical peptides and structure/function relationships underpinning their interactions with tumour cell membranes. *Current Protein & Peptide Science*. 2006.
288. Harris F, Dennison SR et al. On the selectivity and efficacy of defense peptides with respect to cancer cells. *Current Protein & Peptide Science*. 2013.
289. Bhunia D, Mondal P et al. Spatial Position Regulates Power of Tryptophan: Discovery of a Major-Groove-Specific Nuclear-Localizing, Cell-Penetrating Tetrapeptide. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018.
290. Chen W, Ding H et al. iACP: a sequence-based tool for identifying anticancer peptides. *Nucleic Acids Research*. Mars 2016.
291. Akbar S, Hayat M et al. Evolutionary genetic algorithm based ensemble classification of anticancer peptides by utilizing hybrid feature space. *BMC Bioinformatics*. Juin 2017.
292. Schaduangrat N, Nantasenamat C et al. APCPred: A Computational Tool for the Prediction and Analysis of Anticancer Peptides. *BMC Bioinformatics*. 2019.
293. Wei L, Zhou C et al. ACPred-FL: A Sequence-Based Predictor Using Effective Feature

Representation to Improve the Prediction of Anti-Cancer Peptides. *Journal of Chemical Information and Modeling*. December 2018.

294. He W, Wang Y et al. Learning Embedding Features Based on Multisense-Scaled Attention Architecture to Improve the Predictive Performance of Anticancer Peptides. *Bioinformatics*. July 2021.

296. Karim T, Shaon MSH et al. ANNprob-ACPs: A Novel Anticancer Peptide Identifier Based on Probabilistic Feature Fusion Approach. *BMC Bioinformatics*. February 2024.

297. Wang H, Zhao J et al. CL-ACP: A Parallel Combination of CNN and LSTM Anticancer Peptide Recognition Model. *BMC Bioinformatics*. 2021.

298. Nasiri F, Atanaki FF et al. CpACpP: In Silico Cell-Penetrating Anticancer Peptide Prediction Using a Novel Bioinformatics Framework. *BMC Bioinformatics*. Juillet 2021.

299. Yu L, Jing R et al. DeepACP: A Novel Computational Approach for Accurate Identification of Anticancer Peptides by Deep Learning Algorithm. *BMC Bioinformatics*. Octobre 2020.

300. Hajisharifi Z, Piryaaie M et al. Predicting anticancer peptides with Chou's pseudo amino acid composition and investigating their mutagenicity via Ames test. *Journal of Theoretical Biology*. Janvier 2014.

310. Vlieghe P, Lisowski V, et al. Synthetic Therapeutic Peptides: Science and Market. *Drug Discovery Today*. 2010.

311. Xu X, Farach-Carson MC et Jia X. Three-dimensional in vitro tumor models for cancer research and drug evaluation. *Biotechnology Advances*, 2014; 32: 1256-1268.

313. Gupta S, Kapoor P, et al. In Silico Approach for Predicting Toxicity of Peptides and Proteins. *PLoS ONE*. 2013.

315. Liu Y, Du Q, et al. Structure-Activity Relationship of an Antimicrobial Peptide, Phylloseptin-PHa: Balance of Hydrophobicity and Charge Determines the Selectivity of Bioactivities. *Journal of Biological Chemistry*. 2019.

319. Sun X, Liu Y, et al. DCTPep, the Data of Cancer Therapy Peptides. *Journal of Proteome Research*. 2024.

320. Liscano Y, Oñate-Garzón J, Delgado JP. Peptides with Dual Antimicrobial-Anticancer Activity: Strategies to Overcome Peptide Limitations and Rational Design of Anticancer



Peptides. *Frontiers in Microbiology*. 2020.

321. Guo R, Liu J, Zhang X. Scorpion Peptide Smp24 Exhibits a Potent Antitumor Effect on Human Lung Cancer Cells by Damaging the Membrane and Cytoskeleton In Vivo and In Vitro. *Toxins*. 2022.

324. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Current Protocols in Immunology*. 2015.

325. Lee DG, Hahm KS et al. Functional and structural characteristics of anticancer peptide Pep27 analogues. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005.

326. Chen X, Zou X et al. Roles and mechanisms of human cathelicidin LL-37 in cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2018.

327. Li X, Li Y et al. Solution structures of human LL-37 fragments and NMR-based identification of a minimal membrane-targeting antimicrobial and anticancer region. *Journal of the American Chemical Society*. 2006.

328. Adyans L, Proost P et al. Role of Defensins in Tumor Biology. *Frontiers in Immunology*. 2023.

329. Shin SY, Lee MK et al. Structure-antitumor and hemolytic activity relationships of synthetic peptides derived from cecropin A-magainin 2 and cecropin A-melittin hybrid peptides. *Journal of Peptide Science*. 1997.

330. Gajski G, Domijan AM et al. Melittin induced cytogenetic damage, oxidative stress and changes in gene expression in human peripheral blood lymphocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2016.

331. Dabbagh Moghaddam F, Akbarzadeh I et al. Delivery of melittin-loaded niosomes for breast cancer treatment: an in vitro and in vivo evaluation of anticancer effect. *Scientific Reports*. 2021.

332. Pandey P, Khan F et al. An Updated Review Summarizing the Anticancer Efficacy of Melittin from Bee Venom in Several Models of Human Cancers. *Cancers*. 2023.

333. Bayat P, Abnous K et al. Aptamer AS1411-functionalized gold nanoparticle-melittin complex for targeting MCF-7 breast cancer cell line. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022.

334. Cruciani RA, Barker JL et al. Antibiotic magainins exert cytolytic activity against

- transformed cell lines through channel formation. *Journal of Cell Biology*. 1991.
335. Dathe M, Nikolenko H et al. Optimization of the antimicrobial activity of magainin peptides by modification of charge. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001.
336. Diao Y, Han W et al. Designed synthetic analogs of the  $\alpha$ -helical peptide temporin-La with improved antitumor efficacies via charge modification and incorporation of the integrin  $\alpha v \beta 3$  homing domain. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012.
337. Liu X, Henriques ST et al. Unlocking the potential of the antimicrobial peptide Gomesin: from discovery and structure-activity relationships to therapeutic applications. *Frontiers in Pharmacology*. 2023.
338. Shin SY, Lee SH et al. Antibacterial, antitumor, and hemolytic activities of alpha-helical antibiotic peptide, P18, and its analogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001.
339. Yang L, Horibe T et al. Targeting interleukin-4 receptor  $\alpha$  with hybrid peptide for effective cancer therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2012.
340. Kawamoto M, Horibe T et al. A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells. *Cancer Letters*. 2011.
341. Fang Y, Jin R et al. Design of p53-derived peptides with cytotoxicity on breast cancer. *Chemical Biology & Drug Design*. 2014.
342. Yang W, Soares J, et al. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC): a resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells. *Nucleic Acids Research*. 2013
343. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Current Protocols in Immunology*. 2015.
344. Zhong C, Zhu N et al. Antimicrobial peptides conjugated with fatty acids on the side chain of D-amino acid promises antimicrobial potency against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020.
345. Papo N, Braunstein A, Eshhar Z, Shai Y. Suppression of human prostate tumor growth in mice by a cytolytic D-, L-amino acid peptide: membrane lysis, increased necrosis, and inhibition of prostate-specific antigen secretion. *Cancer Research*. 2006.
346. Papo N, Shahar M, et al. A novel lytic peptide composed of DL-amino acids selectively

- kills cancer cells in culture and in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2003.
347. Huang Y, He L, et al. Role of helicity of  $\alpha$ -helical antimicrobial peptides to improve specificity. *Biochemical Journal*. 2014.
348. Huang YB, He LY, et al. Role of helicity on the anticancer mechanism of action of cationic-helical peptides. *Cancer Letters*. 2012.
350. Ree R, Varland S, Arnesen T. Spotlight on protein N-terminal acetylation. *Experimental and Molecular Medicine*. 2018.
351. Boohaker RJ, Lee MW, et al. The use of therapeutic peptides to target and to kill cancer cells. *Current Medicinal Chemistry*. 2015.
352. Kardani K, Bolhassani A. Cppsites 2.0: An available database of experimentally validated cell-penetrating peptides predicting their secondary and tertiary structures. *Nucleic Acids Research*. 2021.
353. Javid H, Oryani MA et al. RGD peptide in cancer targeting: Benefits, challenges, solutions, and possible integrin-RGD interactions. *Drug Discovery Today*. 2024.
354. Liu S, Yang H et al. Enhancement of cytotoxicity of antimicrobial peptide magainin II in tumor cells by bombesin-targeted delivery. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011.
355. Agrawal P, Bhagat D et al. AntiCP 2.0: an updated model for predicting anticancer peptides. *Briefings in Bioinformatics*. May 2021.
356. Ellerby HM, Bredesen DE et al. Hunter-killer peptide (HKP) for targeted therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008.
357. Heinrich J, Bossak-Ahmad K et al. Incorporation of  $\beta$ -Alanine in Cu(II) ATCUN Peptide Complexes Increases ROS Levels, DNA Cleavage and Antiproliferative Activity. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2021.
358. Sankararamakrishnan R, Verma S, Kumar S. ATCUN-like metal-binding motifs in proteins: identification and characterization by crystal structure and sequence analysis. *Biochemical Journal*. 2005.
360. Tanishiki N, Yano Y, Matsuzaki K. Endowment of pH Responsivity to Anticancer Peptides by Introducing 2,3-Diaminopropionic Acid Residues. *Chemical Biology & Drug Design*. 2019.
361. Lin Q, Fathi P, Chen X. Nanoparticle Delivery In Vivo: A Fresh Look from Intravital

Imaging. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020.

362. Lv Z, Cui F et al. Anticancer peptides prediction with deep representation learning features. *BMC Bioinformatics*. Septembre 2021.

363. Liang X, Zhao H, Wang J. MA-PEP: A novel anticancer peptide prediction framework with multimodal feature fusion based on attention mechanism. *BMC Bioinformatics*. Avril 2024.

364. Boopathi V, Subramaniam S et al. mACPPred: A Support Vector Machine-Based Meta-Predictor for Identification of Anticancer Peptides. *BMC Bioinformatics*. Avril 2019.

365. Chen J, Cheong H H, Siu S W I. xDeep-AcPEP: Deep Learning Method for Anticancer Peptide Activity Prediction Based on Convolutional Neural Network and Multitask Learning. *Scientific Reports*. 2021.

366. Al Musaimi O. Peptide Therapeutics: Unveiling the Potential against Cancer—A Journey through 1989. *Journal of Controlled Release*. 2024.

367. Kang SJ, Ji HY, Lee BJ. Anticancer activity of undecapeptide analogues derived from antimicrobial peptide, brevinin-1EMa. *Archives of Pharmacal Research*. 2012.

370. Shin SY, Kang JH, Lee JH, Park KH, Kim SY. Effects of the hinge region of cecropin A(1-8)-magainin 2(1

-12), a synthetic antimicrobial peptide, on liposomes, bacterial and tumor cells. *Journal of Peptide Research*. 2000.

371. Lee HS, Park CB, Lee KH. Mechanism of anticancer activity of buforin IIb, a histone H2A-derived peptide. *FEBS Letters*. November 2008.

372. Manavalan B, Basith S et al. MLACP: Machine-Learning-Based Prediction of Anticancer Peptides. *BMC Bioinformatics*. Août 2017.

373. Huang W, Seo J et al. Learning from host-defense peptides: cationic, amphipathic peptoids with potent anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014.

374. Cruciani RA, Barker JL et al. Antibiotic magainins exert cytolytic activity against transformed cell lines through channel formation. *Journal of Cell Biology*. 1991.

375. Baker MA, Maloy WL, Kearns J. Anticancer efficacy of Magainin2 and analogue peptides. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1993.

376. Huang YB, Wang XF et al. Studies on mechanism of action of anticancer peptides by

modulation of hydrophobicity within a defined structural framework. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2011.

379. Lee DG, Hahm KS, Kim JH, Kim SH. Functional and structural characteristics of anticancer peptide Pep27 analogues. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005.

380. Thi Phan L, Woo Park H et al. MLACP 2.0: An updated machine learning tool for anticancer peptide prediction. *BMC Bioinformatics*. 2022.

381. Wang C, Tian LL, Zhang Q, Liu T, Chen X. Rapid cytotoxicity of antimicrobial peptide tempoprin1CEa in breast cancer cells through membrane destruction and intracellular calcium mechanism. *Journal of Peptide Science*. 2013.

382. Guo X, Ma C, Zhang Y, Zhan Q, Zhang Y. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, \*Tityus serrulatus\*: evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. *Journal of Biological Chemistry*. 2013.

383. Shin SY, Lee MK et al. Structure-antitumor and hemolytic activity relationships of synthetic peptides derived from cecropin A-magainin 2 and cecropin A-melittin hybrid peptides. *Journal of Peptide Research*. 1997.

386. Shin SY, Lee MK et al. Structure-antitumor and hemolytic activity relationships of synthetic peptides derived from cecropin A-magainin 2 and cecropin A-melittin hybrid peptides. *Journal of Peptide Research*. 1997.

387. Wei L, Zhou C et al. PEPred-Suite: improved and robust prediction of therapeutic peptides using adaptive feature representation learning. *BMC Bioinformatics*. 2019.

388. Wu C, Gao R et al. PTPD: predicting therapeutic peptides by deep learning and word2vec. *BMC Bioinformatics*. 2019.

389. Kim S, Kim SS, et al. In vitro activities of native and designed peptide antibiotics against drug-sensitive and resistant tumor cell lines. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2003.

390. Xu L, Liang G et al. A Novel Hybrid Sequence-Based Model for Identifying Anticancer Peptides. *BMC Bioinformatics*. 2018.

391. Yang N, Stensen W, et al. Enhanced antitumor activity and selectivity of lactoferrin-derived peptides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002.

392. Huang YB, Wang XF, et al. Studies on mechanism of action of anticancer peptides by modulation of hydrophobicity within a defined structural framework. *Molecular Cancer*

Therapeutics. 2011.

393. Kawamoto M, Horibe T, et al. A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells. *Cancer Letters*. 2011.

394. Papo N, Shahar M, et al. A novel lytic peptide composed of DL-amino acids selectively kills cancer cells in culture and in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2003.

395. Ohsaki Y, Gazdar AF, et al. Antitumor activity of magainin analogues against human lung cancer cell lines. *Cancer Research*. 1992.

396. Chen J, Cheong HH, Siu SWI. xDeep-AcPEP: Deep Learning Method for Anticancer Peptide Activity Prediction Based on Convolutional Neural Network and Multitask Learning. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021.

397. Lee DG, Hahm KS, et al. Functional and structural characteristics of anticancer peptide Pep27 analogues. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005.

398. Miklán Z, Orbán E, et al. New pemetrexed-peptide conjugates: synthesis, characterization and in vitro cytostatic effect on non-small cell lung carcinoma (NCI-H358) and human leukemia (HL-60) cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011.

399. Diao Y, Han W, et al. Designed synthetic analogs of the  $\alpha$ -helical peptide temporin-La with improved antitumor efficacies via charge modification and incorporation of the integrin  $\alpha v \beta 3$  homing domain. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012.

400. Liu JJ, Zhang BF, et al. Expression, purification, and characterization of RGDmda-7, a His-tagged mda-7/IL-24 mutant protein. *Protein Expression and Purification*. 2012.

401. Hwang JS, Kim SG, et al. Development of anticancer peptides using artificial intelligence and combinational therapy for cancer therapeutics. *Cancers*. May 2022.

402. Yi HC, You ZH, et al. ACP-DL: A deep learning long short-term memory model to predict anticancer peptides using high-efficiency feature representation. *BMC Bioinformatics*. September 2019.

403. Chen XG, Zhang W, et al. ACP-DA: Improving the prediction of anticancer peptides using data augmentation. *BMC Bioinformatics*. June 2021.

404. Kilimci ZH, Yalcin M. ACP-ESM: A novel framework for classification of anticancer peptides using protein-oriented transformer approach. *BMC Bioinformatics*. January 2024.

405. Rao B, Zhang L, Zhang G. The Identification of Anticancer Peptides Based on Graph Convolution Networks. *BMC Bioinformatics*. 2020.
406. Ahmed S, Muhammod R et al. ACP-MHCNN: An Accurate Multi-Headed Deep Convolutional Neural Network to Predict Anticancer Peptides. *Scientific Reports*. 2021.
407. Sun M, Yang S et al. ACPNet: A Deep Learning Network to Identify Anticancer Peptides by Hybrid Sequence Information. *BMC Bioinformatics*. 2022.
408. Vijayakumar S, PTV L. ACPP: A Web Server for Prediction and Design of Anticancer Peptides. *Scientific Reports*. 24 September 2014.
409. Sveinbjörnsson B, Camilio KA et al. LTX-315: a first-in-class oncolytic peptide that reprograms the tumor microenvironment. *Future Medicinal Chemistry*. Août 2017.

## Sitographie

1. Société Canadienne du Cancer. Gènes et cancer. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/genes-and-cancer>. Consulté le 27/10/2023.
2. Société canadienne du cancer. Changements génétiques et risque de cancer. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/genes-and-cancer/genetic-changes-and-cancer-risk>. Consulté le 06/10/2023.
3. Wikipedia. Chromosomal translocation. [https://en.wikipedia.org/wiki/Chromosomal\\_translocation](https://en.wikipedia.org/wiki/Chromosomal_translocation). Consulté le 27/10/2023.
4. Wikipedia. Translocation robertsonienne. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Translocation\\_robertsonienne](https://fr.wikipedia.org/wiki/Translocation_robertsonienne). Consulté le 27/10/2023.
5. Aquaportail.com. Inversion chromosomique : définition. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/4786/inversion-chromosomique>. Consulté le 27/10/2023.
6. National Cancer Institute. What is Cancer ? <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Consulté le 05/10/2023.
7. Biologie cellulaire et génétique du développement. L'apoptose. <https://bcgdevelop.fr/lapoptose/>. Consulté le 14/10/2023.
8. Fondation contre le Cancer. Les types de cancer. <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-cancers/les-types-de-cancers>. Consulté le 07/10/2023.
9. Institut National du Cancer. Le mélanome de la peau : points clés. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Points-cles>. Consulté le 31/10/2023.
10. Vidal.fr. Mélanome (cancer de la peau). <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/melanome-cancer-peau.html>. Consulté le 31/10/2023.
11. Société canadienne du cancer. Qu'est que la leucémie ? <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/leukemia/what-is-leukemia>. Consulté le 08/10/2023.
12. Haute Autorité de Santé. Argumentaire : Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/argumentaire\\_bcr-abl\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/argumentaire_bcr-abl_vd.pdf). Consulté le 05/11/2023.



13. Vidal.fr. Leucémie lymphoïde chronique. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/leucemie-lymphoide-chronique.html>. Consulté le 05/11/2023.
14. Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique ? <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/chronic-lymphocytic-leukemia-cll/what-is-chronic-lymphocytic-leukemia>. Consulté le 05/11/2023.
15. Chu-Bordeaux.fr. Leucémie lymphoïde chronique (LLC). [https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Prise-en-charge-du-cancer/Cancers-pris-en-charge/Leucémie-lymphoïde-chronique-\(LLC\)/](https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Prise-en-charge-du-cancer/Cancers-pris-en-charge/Leucémie-lymphoïde-chronique-(LLC)/). Consulté le 05/11/2023.
16. Youtube.com. « Comprendre et prendre en charge la leucémie lymphoïde chronique LLC » Société de leucémie et lymphome du Canada. <https://m.youtube.com/watch?v=VBxc7SCRrkE>. Consulté le 05/11/2023.
17. Le Manuel MSD. Emadi, A. et Jennie, Y.L. Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-aigu%C3%AB>. Consulté le 08/10/2023.
18. ELSAN, hôpitaux privés. Leucémie. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/cancers/leucemie-definition-traitements>. Consulté le 08/10/2023.
19. Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que la leucémie myéloïde aiguë ? <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-myeloid-leukemia-aml/what-is-acute-myeloid-leukemia>. Consulté le 05/11/2023.
20. chu-clermontferrand.fr. Informations aux patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique. <https://www.chu-clermontferrand.fr/sites/default/files/media/2021-11/LEUCEMIE-AIGUE-MYELOBLASTIQUE.pdf>. Consulté le 05/11/2023.
21. Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que la leucémie myéloïde chronique. [https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/chronic-myeloid-leukemia-cml/what-is-chronic-myeloid-leukemia#ci\\_what\\_is\\_chronic\\_myelogenous\\_leukemia\\_67\\_4772\\_00](https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/chronic-myeloid-leukemia-cml/what-is-chronic-myeloid-leukemia#ci_what_is_chronic_myelogenous_leukemia_67_4772_00). Consulté le 05/11/2023.
22. ELSAN, hôpitaux privés. Lymphome. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/cancers/lymphome-definition>. Consulté le 05/11/2023.
23. Société canadienne du cancer. Lymphome de Burkitt. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/what-is-non-hodgkin-lymphoma/burkitt-lymphoma>. Consulté le 05/11/2023.

24. Lymphome Canada. Les différents types de lymphomes non hodgkiniens. <https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/les-differents-types-de-lymphomes-non-hodgkiniens/#2>. Consulté le 05/11/2023.
25. Fondation pour la recherche sur le cancer. Le cancer en chiffres (France et monde). <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde#>. Consulté le 20/10/2023.
28. Maxicours.com. Quelques définitions avant de commencer... <https://www.maxicours.com/se/cours/quelques-definitions-avant-de-commencer/>. Consulté le 23/11/2023.
29. MS. Cancer : une charge toujours plus lourde dans le monde et des besoins en services croissants. <https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>. Consulté le 22/02/2024.
33. Radiologieparisouest.com. Principe et technique de l'IRM. <https://www.radiologieparisouest.com/irm-paris/>. Consulté le 06/12/2023.
34. Culturasciences.chimie.ens.fr. Les origines de l'IRM : la résonance magnétique nucléaire (RMN). <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/spectroscopies/les-origines-de-l-irm-la-resonance-magnetique>. Consulté le 06/12/2023.
35. Médecine Nucléaire de la Doua. Tomographie par Emission de Positron (TEP). <https://www.medecine-nucleaire.fr/tomographie-emission-positons-tep.html>. Consulté le 06/12/2023.
37. Société Canadienne du Cancer. Diagnostic du cancer du poumon. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/diagnosis>. Consulté le 15/12/2023.
38. Société Canadienne du Cancer. Facteurs de risque du cancer du sein. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/risks>. Consulté le 08/12/2023.
39. Société Canadienne du Cancer. Diagnostic du cancer du sein. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/diagnosis>. Consulté le 13/12/2023.
40. Société Canadienne du Cancer. Mammographie. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/mammography>. Consulté le 13/12/2023.
41. Institut National du Cancer. Mammographie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie>. Consulté le 13/12/2023.

42. Société Canadienne du Cancer. Scintimammographie. [https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/scintimammography#ci\\_scintimammography\\_89\\_8803\\_00](https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/scintimammography#ci_scintimammography_89_8803_00). Consulté le 13/12/2023.
43. Institut National du Cancer. Le scanner de tomodensitométrie. (TDM). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Examens/Scanner-et-cancer>. Consulté le 06/12/2023.
44. passeportsanté.net. Dépistage cancer de la prostate, quelle fréquence ? <https://www.passeportsante.net/fr/Communaute/ReponsesExpert/Question/depistage-cancer-de-la-prostate-quelle-frequence-306>. Consulté le 29/11/2023.
45. Radiothérapie-hartmann.fr. Le diagnostic, classification et différents stades du cancer de la prostate. <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-prostate/le-diagnostic-du-cancer-de-la-prostate-et-la-classification/>. Consulté le 29/11/2023.
46. Wikipedia.org. Prostate-specific antigen. [https://en.wikipedia.org/wiki/Prostate-specific\\_antigen](https://en.wikipedia.org/wiki/Prostate-specific_antigen). Consulté le 29/11/2023.
47. passeportsanté.net. Dépistage cancer de la prostate, quelle fréquence ? <https://www.passeportsante.net/fr/Communaute/ReponsesExpert/Question/depistage-cancer-de-la-prostate-quelle-frequence-306>. Consulté le 29/11/2023.
48. Davody, André Philippe. Intérêt de l'indice PHI dans la detection du cancer de la prostate. <https://urologie-davody.fr/cancer-de-la-prostate/diagnostic/interet-de-lindice-phi/>. Consulté le 01/12/2023.
50. Labosud.fr. PHI, un nouveau biomarqueur de detection et de stratification des cancers de la prostate. <https://labosud.fr/labosud-ocbiologie/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/BIO87-manifestation-phi.pdf>. Consulté le 01/12/2023.
51. Société Canadienne du cancer. Test de l'antigène prostatique spécifique (APS). <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/prostate-specific-antigen-psa-test>. Consulté le 01/12/2023.
52. Eurofin-biomnis.com. PCA 3. <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PCA-3.pdf>. Consulté le 30/11/2023.
53. Prostate Cancer Markers. What do my 4K results mean ? <https://www.pcmarkers.com/4k-results>. Consulté le 06/12/2023.

56. IF-RI.com. PSA, IRM et score PIRADS: le point sur le dépistage du cancer de la prostate. <https://if-ri.com/actualites/prostate-psa-irm-pirads/>. Consulté le 08/12/2023.
59. Société Canadienne du cancer. Etudes des cellules et des tissus. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/cell-and-tissue-studies>. Consulté le 29/11/2023.
60. Elsan.care.fr. Institut privé de radiothérapie de Metz. Stades du cancer du poumon et espérance de vie. <https://www.elsan.care/fr/radiotherapie-metz-iprm/nos-actualites/stades-du-cancer-du-poumon-et-esperance-de-vie>. Consulté le 15/12/2023.
61. Referentiels-aristot.com. Référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes. Cancer Bronchique non à petites cellules - Classifications TNM 8ème édition. <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/130-classifications/>. Consulté le 15/12/2023.
63. Medscape. Breast Cancer Staging. <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview?form=fpf>. Consulté le 06/12/2023.
64. American Cancer Society. Breast Cancer Stages. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Consulté le 06/12/2023.
65. Arcagy Gineco. La stadification. <https://arcagy.org/info-cancer/localisations/cancers-femins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>. Consulté le 07/12/2023.
67. CORDIS. Un test génétique prédit les résultats du cancer du sein. <https://cordis.europa.eu/article/id/300718-gene-test-forecasts-breast-cancer-outcome/fr>. Consulté le 08/12/2023.
68. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp>. Consulté le 08/12/2023.
69. Société Canadienne du cancer. Stades du cancer de la prostate. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/staging>. Consulté le 29/11/2023.
70. MyPathologyReport.ca. Grade Histologique de Nottingham. <https://www.mypathologyreport.ca/fr/pathology-dictionary/nottingham-histologic-grade/>. Consulté le 07/12/2023.
73. Société Canadienne du cancer. Grades du cancer de la prostate. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/grading>. Consulté le 24/11/2023.

74. Messas, Aurel. Le score de Gleason : mesurer le degré d'agressivité du cancer de prostate. <https://urologue-paris-messas.fr/prostate/score-gleason/>. Consulté le 24/11/2023.
75. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status Scale. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>. Consulté le 24/11/2023.
79. Institut National du Cancer. Radiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/radiotherapie>. Consulté le 19/01/2024.
82. Institut National du Cancer. Chiffres clés de la chimiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>. Consulté le 27/01/2024.
83. Institut National du Cancer. Chimiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>. Consulté le 21/01/2024.
84. Société Canadienne du Cancer. Chimiothérapie. <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/chemotherapy>. Consulté le 21/01/2024.
85. InfoCancer. Chimiothérapie/Les médicaments/Principes généraux. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html/>. Consulté le 21/01/2024.
86. InfoCancer. Chimiothérapie/Les médicaments/La classification des molécules. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/la-classification-des-molecules.html/>. Consulté le 21/01/2024.
88. InfoCancer. Chimiothérapie/Les bases théoriques. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-bases-theoriques.html/>. Consulté le 03/02/2024.
91. InfoCancer. Chimiothérapie/Les médicaments/Les antimétabolites. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites.html/>. Consulté le 21/01/2024.
92. Collège National de Pharmacologie Médicale. Antimétabolites. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites>. Consulté le 21/01/2024.
93. Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs d'enzymes liées à l'ADN. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-d-enzymes-liees-a-l-adn>. Consulté le 27/01/2024.

94. Collège National de Pharmacologie Médicale. Microtubules. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/microtubules>. Consulté le 28/01/2024.
98. Collège National de Pharmacologie Médicale. Immunothérapie anti-tumorale et immunomodulateurs. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs>. Consulté le 03/02/2024.
99. Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs du protéasome. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome>. Consulté le 03/02/2024.
101. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anticorps monoclonaux anti-récepteurs membranaires. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/recepteurs-membranaires>. Consulté le 03/02/2024.
102. Vidal. Les anticorps monoclonaux. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>. Consulté le 03/02/2024.
103. Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs de protéines kinases. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-proteines-kinases>. Consulté le 04/02/2024.
104. Inserm. Immunothérapie des cancers. <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>. Consulté le 08/02/2024.
105. Presse.Inserm. Immunothérapie : une nouvelle arme deux-en-un contre les tumeurs résistantes. <https://presse.inserm.fr/immunotherapie-une-nouvelle-arme-deux-en-un-contre-les-tumeurs-resistantes/66161/>. Consulté le 08/02/2024.
106. Innate Pharma. Notre portefeuille d'anticorps. <https://www.innate-pharma.com/fr/produits/notre-portefeuille-danticorps>. Consulté le 10/02/2024.
109. Collège National de Pharmacologie Médicale. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes : SERN et SERD. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-selectifs-des-recepteurs-aux-oestrogenes-serm-et-serd>. Consulté le 09/02/2024.
110. Collège National de Pharmacologie Médicale. SERM - Modulateurs récepteurs oestrogènes. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/serm-modulateurs-recepteurs-oestrogenes>. Consulté le 09/02/2024.

111. Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs de l'aromatase. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-aromatase>. Consulté le 09/02/2024.
112. Collège National de Pharmacologie Médicale. Agonistes et antagonistes de la LH-RH. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh>. Consulté le 09/02/2024.
113. Inserm. Cancer de la prostate : identification d'une nouvelle cible thérapeutique et d'un marqueur pronostique. <https://www.inserm.fr/actualite/cancer-de-la-prostate-identification-dune-nouvelle-cible-therapeutique-et-dun-marqueur-pronostique/>. Consulté le 09/02/2024.
114. Société Canadienne du Cancer. Chirurgie du cancer du poumon non à petites cellules. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/treatment/surgery>. Consulté le 13/01/2024.
119. Société Canadienne du Cancer. Traitement ciblé pour le cancer du sein. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/targeted-therapy>. Consulté le 08/02/2024.
120. Doctissimo. Traitements ciblés pour le cancer du sein : une thérapie novatrice pour agir spécifiquement. <https://www.doctissimo.fr/sante/cancer-sein/therapies-ciblees-et-cancer-du-sein/traitement-cible-therapie-ciblee-cancer-sein>. Consulté le 08/02/2024.
121. Institut de Radiothérapie et Radiochirurgie H. Hartmann. La place de l'immunothérapie dans le traitement du cancer du sein. <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/la-place-de-limmunotherapie-traitement-cancer-sein/>. Consulté le 08/02/2024.
122. Université Grenoble Alpes. Traitement du cancer du sein agressif : découverte d'une nouvelle protéine participant au développement de métastases. <https://www.univ-grenoble-alpes.fr/actualites/a-la-une/actualites-recherche/traitement-du-cancer-du-sein-agressif-decouverte-d-une-nouvelle-proteine-participant-au-developpement-de-metastases-1373231.kjsp>. Consulté le 08/02/2024.
123. Univadis. Cancer du poumon : l'association atézolizumab et bévacicumab améliore les résultats. <https://www.univadis.fr/viewarticle/cancer-du-poumon-lassociation-atezolizumab-et-bevacizumab-ameliore-les-resultats>. Consulté le 04/02/2024.

124. Société Canadienne du Cancer. Traitement ciblé pour le cancer du poumon non à petites cellules. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/treatment/targeted-therapy>. Consulté le 08/02/2024.
125. InfoCancer. Les inhibiteurs ALK et ROS1. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees-biotherapies/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/les-inhibiteurs-alk-et-ros1.html/>. Consulté le 08/02/2024.
127. Inserm. Cancer de la prostate : un acteur clé de la résistance à l'hormonothérapie identifié. <https://www.inserm.fr/actualite/cancer-de-la-prostate-un-acteur-cle-de-la-resistance-a-lhormonotherapie-identifie/>. Consulté le 09/02/2024.
128. Hospices Civils de Lyon. Cancer de la prostate : la révolution des ultrasons focalisés. <https://www.chu-lyon.fr/cancer-de-la-prostate-la-revolution-des-ultrasons-focalises?ssp=1&darkschemeovr=1&setlang=fr&cc=FR&safesearch=moderate>. Consulté le 16/02/2024.
130. Société Canadienne du Cancer. Traitement ciblé du cancer de la prostate. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/treatment/targeted-therapy>. Consulté le 08/02/2024.
131. InfoCancer. Cancers de la prostate. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate.html/>. Consulté le 08/02/2024.
132. Revue médicale suisse. Immunothérapie : une nouvelle arme contre le cancer de la prostate. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-387/immunotherapie-une-nouvelle-arme-contre-le-cancer-de-la-prostate>. Consulté le 08/02/2024.
137. Elle.fr. Les effets indésirables de la chimiothérapie. [https://www.elle.fr/les-effets-indesirables-de-la-chimiotherapie?gclid=Cj0KCKQiA5rGuBhCnARIsAN11vgTQjH5SlwHkbb7N-sl1v221j-wQy-lijXKrYc2xKGzbBdDnq\\_SXDaQaAq0KEALw\\_wcB](https://www.elle.fr/les-effets-indesirables-de-la-chimiotherapie?gclid=Cj0KCKQiA5rGuBhCnARIsAN11vgTQjH5SlwHkbb7N-sl1v221j-wQy-lijXKrYc2xKGzbBdDnq_SXDaQaAq0KEALw_wcB). Consulté le 14/02/2024.
138. InfoCancer. Les protocoles usuels. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-protocoles-usuels.html/>. Consulté le 14/02/2024.
139. CNRS. Cancer et chimiothérapie ciblée : trois questions à Alexandre Detappe et Vincent Mittelheisser. <https://www.inc.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/cancer-et-chimiotherapie-ciblee-trois-questions-alexandre-detappe-et-vincent-mittelheisser?>



ssp=1&darkschemeovr=1&setlang=fr&cc=FR&safesearch=moderate. Consulté le 15/02/2024.

141. Vidal. Les thérapies ciblées pour s'attaquer aux mécanismes de l'oncogénèse. <https://www.vidal.fr/actualites/28548-les-therapies-ciblees-pour-s-attaquer-aux-mecanismes-de-l-oncogenese.html>. Consulté le 15/02/2024.

142. esmo.org. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie. <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>. Consulté le 10/07/2024.

143. Elsan.care.fr. Hormonothérapie. <https://www.elsan.care/fr/centre-cancerologie-dentelieres/nos-actualites/radiotherapie-les-effets-secondaires-possibles>. Consulté le 15/02/2024.

223. medecinesciences.org. L'effet Warburg : de la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2013/11/medsci20132911p1026/medsci20132911p1026.html#R4](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/11/medsci20132911p1026/medsci20132911p1026.html#R4). Consulté le 16/02/2024.

227. Hancock, Ashley. Peptide Therapeutics Market Size, Share & Trends Analysis Report by 2030. <https://www.linkedin.com/pulse/peptidetherapeutics-market-size-share-trends-analysis-ashley-hancock-8ey>. Consulté le 06/06/2024.

228. Drug-dev.com. THERAPEUTIC PEPTIDES - Continuous Manufacturing of Peptides Could Speed Up Development, Reduce Costs & Improve Quality. <https://drug-dev.com/therapeutic-peptides-continuous-manufacturing-of-peptides-could-speed-up-development-reduce-costs-improve-quality/>. Consulté le 23/05/2024.

229. Vantage Market Research. Peptide Therapeutics Market. [https://www.vantagemarketresearch.com/industry-report/peptide-therapeutics-market-2350?trk=article-ssr-frontend-pulse\\_little-text-block](https://www.vantagemarketresearch.com/industry-report/peptide-therapeutics-market-2350?trk=article-ssr-frontend-pulse_little-text-block). Consulté le 28/06/2024.

231. Wikipedia. Sipuleucel-T. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Sipuleucel-T#cite\\_note-2](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sipuleucel-T#cite_note-2). Consulté le 03/05/2024.

233. Wikipedia. Peptide antimicrobien. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Peptide\\_antimicrobien#Usage\\_th%C3%A9rapeutique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Peptide_antimicrobien#Usage_th%C3%A9rapeutique). Consulté le 02/07/2024.

237. University of Nebraska Medical Center. APD3 Antimicrobial Peptide Database. <https://aps.unmc.edu/AP/>. Consulté le 30/04/2024.

238. CAMPR3 (Collection of Anti-Microbial Peptides). <https://camp3.bicnirrh.res.in/>. Consulté le 06/05/2024.
239. DCTPep. Data of Cancer Therapy Peptides. <http://dctpep.cpu-bioinfor.org/>. Consulté le 06/06/2024.
240. DRAMP (Data repository of antimicrobial peptides). <http://dramp.cpu-bioinfor.org/>. Consulté le 06/05/2024.
245. ADP3. Averaged length, net charge, and amino acid composition of 4521 peptides in the APD database. <https://aps.unmc.edu/statistic/statistics>. Consulté le 24/05/2024.
249. ADP3. Structural statistics of 4521 AMPs in the APD. <https://aps.unmc.edu/statistic/structure>. Consulté le 24/05/2024.
256. Aqua-portail.com. Radeau lipidique. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14096/radeau-lipidique>. Consulté le 14/05/2024.
259. ADP3. Activity statistics of 4521 AMPs in the APD. <https://aps.unmc.edu/statistic/function>. Consulté le 24/05/2024.
260. CancerPPD. Information Page About CancerPPD. <http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/info.php>. Consulté le 24/05/2024.
266. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE). <https://www.cancerrxgene.org/>. Consulté le 18/08/2024.
267. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Cyclophosphamide IC50. Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Cyclophosphamide/1512/overview/ic50>. Consulté le 18/08/2024.
268. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Cisplatin IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Cisplatin/1005/overview/ic50>. Consulté le 18/08/2024.
269. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Vincristine IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Vincristine/1818/overview/ic50>. Consulté le 18/08/2024.
270. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Paclitaxel IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Paclitaxel/1080/overview/ic50>. Consulté le 18/08/2024.
271. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Paclitaxel IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Paclitaxel/11/overview/ic50>. Consulté le 18/08/2024.
272. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Irinotecan IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Irinotecan/1088/overview/ic50>. Consulté le 18/08/2024.
273. [cancerrxgene.org](https://www.cancerrxgene.org/). Etoposide IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/>

compound/Etoposide/134/overview/ic50. Consulté le 18/08/2024.

274. [cancerrxgene.org. Doxorubicin IC50 Overview.https://www.cancerrxgene.org/compound/Doxorubicin/133/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Doxorubicin/133/overview/ic50). Consulté le 18/08/2024.

275. [cancerrxgene.org. Methotrexate IC50 Overview.https://www.cancerrxgene.org/compound/Methotrexate/1008/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Methotrexate/1008/overview/ic50). Consulté le 18/08/2024.

276. [cancerrxgene.org. Bleomycin IC50 Overview.https://www.cancerrxgene.org/compound/Bleomycin/1812/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Bleomycin/1812/overview/ic50). Consulté le 18/08/2024.

277. [cancerrxgene.org. Bleomycin IC50 Overview. https://www.cancerrxgene.org/compound/Bleomycin/190/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Bleomycin/190/overview/ic50). Consulté le 18/08/2024.

278. [cancerrxgene.org. Dactinomycin IC50 Overview.https://www.cancerrxgene.org/compound/Dactinomycin/1811/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Dactinomycin/1811/overview/ic50). Consulté le 18/08/2024.

279. [cancerrxgene.org. Dactinomycin IC50 Overview.https://www.cancerrxgene.org/compound/Dactinomycin/1911/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Dactinomycin/1911/overview/ic50). Consulté le 18/08/2024.

295. [proteogenix.science. Challenges in chemical and recombinant peptide production processes.https://www.proteogenix.science/scientific-corner/peptide-synthesis/challenges-in-chemical-and-recombinant-peptide-production-processes/](https://www.proteogenix.science/scientific-corner/peptide-synthesis/challenges-in-chemical-and-recombinant-peptide-production-processes/). Consulté le 18/08/2024.

301. [CancerRxGene. 5-Fluorouracil IC50 Overview. https://www.cancerrxgene.org/compound/5-Fluorouracil/179/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/5-Fluorouracil/179/overview/ic50). Consulté le 11/09/2024.

302. [CancerRxGene. 5-Fluorouracil IC50 Overview. https://www.cancerrxgene.org/compound/5-Fluorouracil/1073/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/5-Fluorouracil/1073/overview/ic50). Consulté le 11/09/2024.

303. [CancerRxGene. Doxorubicin IC50 Overview. https://www.cancerrxgene.org/compound/Doxorubicin/1386/overview/ic50](https://www.cancerrxgene.org/compound/Doxorubicin/1386/overview/ic50). Consulté le 11/09/2024.

304. [CancerRxGene. Methotrexate IC50 Overview. https://www.cancerrxgene.org/compound/Methotrexate/1008/overview/ic50?screening\\_set=GDSC1](https://www.cancerrxgene.org/compound/Methotrexate/1008/overview/ic50?screening_set=GDSC1). Consulté le 11/09/2024.

305. [CancerRxGene. Cisplatin IC50 Overview. https://www.cancerrxgene.org/compound/Cisplatin/1005/overview/ic50?screening\\_set=GDSC1](https://www.cancerrxgene.org/compound/Cisplatin/1005/overview/ic50?screening_set=GDSC1). Consulté le 11/09/2024

306. [Drug-dev.com. THERAPEUTIC PEPTIDES - Continuous Manufacturing of Peptides Could Speed Up Development, Reduce Costs & Improve Quality. https://drug-dev.com/therapeutic-peptides-continuous-manufacturing-of-peptides-could-speed-up-development-reduce-costs-improve-quality/](https://drug-dev.com/therapeutic-peptides-continuous-manufacturing-of-peptides-could-speed-up-development-reduce-costs-improve-quality/). Consulté le 23/05/2024.

307. Mordor Intelligence. Analyse de la taille et de la part du marché des thérapies peptidiques – Tendances de croissance et prévisions (2024-2029). <https://www.mordorintelligence.com/fr/industry-reports/peptide-therapeutics-market>. Consulté le 14/06/2024.
308. CancerRxGene. Cisplatin IC50 Overview. <https://www.cancerrxgene.org/compound/Cisplatin/1496/overview/ic50>. Consulté le 11/09/2024.
309. Genetic Engineering & Biotechnology News. Peptides: New Processes, Lower Costs. <https://www.genengnews.com/insights/peptides-new-processes-lower-costs/>. Consulté le 22/05/2024.
312. Toxinpred. Designing and prediction of toxic peptides. <https://webs.iiitd.edu.in/raghava/toxinpred/index.html>. Consulté le 29/05/2024.
314. Data Analytics Post. SVM. <https://dataanalyticspost.com/Lexique/svm/>. Consulté le 18/08/2024.
316. Pepdraw.com. <https://pepdraw.com/>. Consulté le 30/05/2024.
317. Toxinpred 2.0. Output of ToxinPred 2.0 Prediction Module. [https://webs.iiitd.edu.in/raghava/toxinpred2/batch\\_action.php](https://webs.iiitd.edu.in/raghava/toxinpred2/batch_action.php). Consulté le 30/05/2024.
318. Toxinpred 3.0. Result Page of ToxinPred3.0 Predict Module. <https://webs.iiitd.edu.in/raghava/toxinpred3/disp1.php?ran=54016>. Consulté le 30/05/2024.
322. Merck. Guide technique : test de prolifération et de viabilité cellulaires au WST-1. <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/technical-documents/protocol/cell-culture-and-cell-culture-analysis/cell-counting-and-health-analysis/cell-proliferation-reagent-wst-1>. Consulté le 07/06/2024.
323. Merck. Guide technique : test de viabilité et de prolifération cellulaires au XTT. <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/technical-documents/protocol/cell-culture-and-cell-culture-analysis/cell-counting-and-health-analysis/cell-proliferation-kit-xtt-assay>. Consulté le 07/06/2024.
349. Lifetein. Modifications: N-Terminal Acetylation and C-Terminal Amidation. <https://www.lifetein.com/Peptide-Synthesis-AmidationAcetylation.html>. Consulté le 02/07/2024.
359. Wikipedia.org. PROTAC. [https://fr.wikipedia.org/wiki/PROTAC#cite\\_note-6](https://fr.wikipedia.org/wiki/PROTAC#cite_note-6). Consulté le 17/05/2024.

368. National Library of Medicine. Table 8 TNM Staging Classifications [per American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition 2016]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279042/table/prostate-cancer-det.primarytum/>. Consulté le 08/07/2024.
369. Urologie-davody.fr. La classification « TNM » des cancers de la prostate critères et caractéristiques. <https://urologie-davody.fr/cancer-de-la-prostate/diagnostic/la-classification-tnm-des-cancers-de-la-prostate-criteres-et-caracteristiques/>. Consulté le 08/07/2024.
376. CancerPPD. 2593 details. [http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/display\\_sub.php?details=2593](http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/display_sub.php?details=2593). Consulté le 03/06/2024.
377. CancerPPD. 1841 details. [http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/display\\_sub.php?details=1841](http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/display_sub.php?details=1841). Consulté le 03/06/2024.
378. CancerPPD. 2593 details. [http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/display\\_sub.php?details=2593](http://crdd.osdd.net/raghava/cancerppd/display_sub.php?details=2593). Consulté le 03/06/2024.
384. peptide2.com. Peptide Hydrophobicity/Hydrophilicity Analysis. [https://peptide2.com/N\\_peptide\\_hydrophobicity\\_hydrophilicity.php](https://peptide2.com/N_peptide_hydrophobicity_hydrophilicity.php). Consulté le 18/08/2024.
385. CancerPPD. Accueil. <https://webs.iiitd.edu.in/raghava/cancerppd/info.php>. Consulté le 31/07/2024.

## ANNEXES

**Annexe 1 : Tableau I :** Stadification TNM du cancer du poumon – AJCC 8<sup>e</sup> édition (60 – 61)

Stade	T	N	M	Description	Espérance de vie à 5 ans
<b>0</b>	Tis	N0	M0	Petite tumeur in situ, limitée aux tissus du revêtement des bronches ou aux sacs alvéolaires du poumon	> 90%
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	Tumeur < 1 cm	92%
<b>IA</b>	T1b	N0	M0	1 cm < Tumeur < 2 cm	83%
<b>IA</b>	T1c	N0	M0	2 cm < Tumeur < 3 cm	77%
<b>IB</b>	T2a	N0	M0	Tumeur 3 cm < Tumeur < 4 cm ou à commencer à se répandre sur des tissus environnants	66-68%
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	Tumeur 4 cm < Tumeur < 5 cm ou à commencer à envahir les tissus environnants	52-60%
<b>IIIB</b>	T1, T2, T3	N1, N1, N0	M0	Tumeur ≤ 7 cm, et/ou envahie des tissus plus éloignés (nerf phrénique, paroi thoracique, plèvre) et/ou des ganglions	47-53%
<b>IIIA</b>	T1, T2, T3, T4	N2, N2, N1, N0, N1	M0	Tumeur de n'importe quelle taille, atteintes ganglionnaires fréquentes mais encore limitées	36%
<b>IIIB</b>	T1, T2, T3, T4	N3, N3, N2, N2	M0	Tumeur de n'importe quelle taille, atteintes ganglionnaires systématiques et importantes (éloignées des poumons)	19-26%
<b>IIIC</b>	T3, T4	N3, N3	M0	Tumeur d'au moins 5 cm avec atteintes ganglionnaires maximales	13%
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	M1a, M1b, M1c	Cancer métastaté : métastases dans les tissus thoraciques, une seule métastase dans un tissu non thoracique, plusieurs métastases non thoraciques	0-10%

**Annexe 2 : Tableau II :** Stadification TNM du cancer du sein – AJCC 8<sup>e</sup> édition (65)

Stade	T	N	M	Commentaire
<b>0</b>	Tis	N0	M0	Maladie de Paget ou DCIS (carcinome canalaire in situ) non associé à un carcinome invasif
<b>I</b>	T1	N0	M0	Tumeur < 2 cm, limitée au sein, aucun ganglion touché, pas de métastases
<b>II</b>	T0, T1, T2, T2, T3	N1, N1, N0, N1, N0	M0	Tumeur > 2 cm et < 5 cm, 0 à 3 ganglions axillaires touchés
<b>III</b>	Tout T	Tout N	M0	Tumeur étendue à la peau, à la paroi thoracique ou aux ganglions lymphatiques mammaires internes
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	M1	Métastases retrouvées dans des organes distants (os, poumons, etc.)

**Annexe 3 : Tableau III :** Stadification TNM du cancer de la prostate – AJCC 8<sup>e</sup> édition (368 – 369)

Stade	TNM	Gleason	PSA (ng/ml)	Caractéristiques de la tumeur
<b>I</b>	T1 ou T2a-N0-M0	6 ou inférieur	< 10	Localisée avec PSA et Gleason bas
<b>II A</b>	T1-N0-M0, T2a ou T2b-N0-M0	6 ou inférieur < 7 ou inférieur	Entre 10 et 20	Localisée avec PSA ou Gleason élevés
<b>II B</b>	T2c-N0-M0, T1 ou T2-N0-M0	8 ou supérieur	Supérieur à 20	Étendue aux 2 lobes mais localisée Localisée avec Gleason ou PSA très élevés
<b>III</b>	T3-N0-M0			Extension extra-capsulaire et/ou aux vésicules séminales

<b>IV A</b>	T4-N0-M0			Extension aux organes adjacents
<b>IV B</b>	Tout T-N1-M0, Tout T-tout N-M1			Extension aux ganglions régionaux ou avec métastases à distance

**Annexe 4 : Tableau IV :** Activités des chefs de file des différentes familles de chimiothérapie testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données GDSC1 (266,342)). Hydrophobie calculée à partir du site Peptide 2.0 (384)

<b>Chef de file (Famille)</b>	<b>Type de cancer</b>	<b>Lignée cellulaire</b>	<b>Activité mesurée</b>	<b>Test<sup>réf</sup></b>	
<b>Cyclophosphamide (Alkylant)</b>	Prostate	DU-145	IC <sub>50</sub> = 256,87	MTT, temps non défini (μM) (267)	
		LNCaP-Clone-FGC	IC <sub>50</sub> = 124,54		
		PC-3	IC <sub>50</sub> = 260,10		
	Sein	BT-20	IC <sub>50</sub> = 60,96		
		BT-474	IC <sub>50</sub> = 696,37		
		BT-549	IC <sub>50</sub> = 394,14		
		HS-578-T	IC <sub>50</sub> = 85,13		
		MCF-7	IC <sub>50</sub> = 228,34		
		MDA-MB-231	IC <sub>50</sub> = 263,41		
		MDA-MB-361	IC <sub>50</sub> = 151,53		
		ZR-75-30	IC <sub>50</sub> = 460,99		
		Poumon	A-549		IC <sub>50</sub> = 344,70
			EKVX		IC <sub>50</sub> = 864,75
	HOP-62		IC <sub>50</sub> = 508,32		
	HOP-92		IC <sub>50</sub> = 246,72		
	NCI-H226		IC <sub>50</sub> = 2036,80		
	NCI-H23		IC <sub>50</sub> = 182,39		
	NCI-H322M		IC <sub>50</sub> = 49,56		
	Poumon	NCI-H358	IC <sub>50</sub> = 189,89		
		NCI-H460	IC <sub>50</sub> = 184,56		
NCI-H522		IC <sub>50</sub> = 225,87			
NCI-H526		IC <sub>50</sub> = 92,03			
NCI-H69		IC <sub>50</sub> = 356,36			
NCI-H841		IC <sub>50</sub> = 85,17			
<b>Cisplatine (Sels de platine)</b>		Prostate	DU-145	IC <sub>50</sub> = 21,84 ou 11,88 ou 3,28	MTT, temps non défini (μM) (268, 305, 308)
			LNCaP-Clone-FGC	IC <sub>50</sub> = 27,67 ou 145,24 ou 8,04	
			PC-3	IC <sub>50</sub> = 223,02 ou 126,49 ou 8,32 ou 24,83	
		Sein	BT-20	IC <sub>50</sub> = 36,56 ou 26,70 ou 1,29	
	BT-474		IC <sub>50</sub> = 1115,61 ou 210,15 ou 60,44		
	BT-549		IC <sub>50</sub> = 300,99 ou 23,18 ou 2,66		
	HS-578-T		IC <sub>50</sub> = 72,57 ou 12,22 ou 4,75		
	MCF-7		IC <sub>50</sub> = 18,73 ou 21,99 ou 3,88		
	MDA-MB-231		IC <sub>50</sub> = 42,83 ou 19,06 ou 3,87		
	MDA-MB-361		IC <sub>50</sub> = 76,55 ou 15,26 ou 36,14		
	ZR-75-30		IC <sub>50</sub> = 639,93 ou 106,92 ou 65,15		
	Poumon		A-549	IC <sub>50</sub> = 20,23 ou 9,77 ou 3,20	
			HOP-62	IC <sub>50</sub> = 65,99 ou 4,92 ou	

		HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H69 NCI-H841	1,00 IC <sub>50</sub> = 43,50 ou 2,95 ou 1,32 IC <sub>50</sub> = 5367,69 ou 30,64 ou 13,24 IC <sub>50</sub> = 6,59 ou 5,52 ou 1,09 IC <sub>50</sub> = 51,06 ou 257,86 ou 90,44 IC <sub>50</sub> = 68,99 ou 33,39 ou 35,86 IC <sub>50</sub> = 20,13 ou 18,73 IC <sub>50</sub> = 1,13 ou 3,26 ou 3,52 IC <sub>50</sub> = 16,49 ou 97,73 ou 40,44 IC <sub>50</sub> = 50,72 ou 11,71 ou 6,77	
<b>Vincristine (alcaloïdes de la pervenche)</b>	Prostate  Sein         Poumon	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3 BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,27 IC <sub>50</sub> = 0,04 IC <sub>50</sub> = 0,52 IC <sub>50</sub> = 40,85 IC <sub>50</sub> = 1,18 IC <sub>50</sub> = 0,30 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,39 IC <sub>50</sub> = 0,18 IC <sub>50</sub> = 0,03 IC <sub>50</sub> = 6,26 IC <sub>50</sub> = 0,08 IC <sub>50</sub> = 2,05 IC <sub>50</sub> = 1,48 IC <sub>50</sub> = 12,37 IC <sub>50</sub> = 27,95 IC <sub>50</sub> = 0,03 IC <sub>50</sub> = 1,00 IC <sub>50</sub> = 0,69 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,02 IC <sub>50</sub> = 0,04	MTT, temps non défini (μM) (269)
<b>Paclitaxel (taxanes)</b>	Prostate  Sein         Poumon	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3 BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H460	IC <sub>50</sub> = 0,54 IC <sub>50</sub> = 1,05 ou 0,2 IC <sub>50</sub> = 0,55 ou 0,22 IC <sub>50</sub> = 0,03 IC <sub>50</sub> = 0,16 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,003 IC <sub>50</sub> = 0,07 IC <sub>50</sub> = 0,09 IC <sub>50</sub> = 0,16 IC <sub>50</sub> = 1,67 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 5,02 IC <sub>50</sub> = 0,01 ou 0,28 IC <sub>50</sub> = 0,57 IC <sub>50</sub> = 0,33 ou 2,28 IC <sub>50</sub> = 0,42 ou 0,17 IC <sub>50</sub> = 2,15 ou 0,20 IC <sub>50</sub> = 0,06 ou 0,06 IC <sub>50</sub> = 0,006	MTT, temps non défini (μM) (270-271)



		NCI-H522 NCI-H526 NCI-H69 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,03 IC <sub>50</sub> = 0,03 IC <sub>50</sub> = 0,02 ou 0,007 IC <sub>50</sub> = 0,02	
<b>Irinotecan (Inhibiteurs de topoisomérase I)</b>	Prostate	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3	IC <sub>50</sub> = 11,71 IC <sub>50</sub> = 3,94 IC <sub>50</sub> = 32,88 ou 3,80	MTT, temps non défini (μM) (272)
	Sein	BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30	IC <sub>50</sub> = 27,83 IC <sub>50</sub> = 661,94 IC <sub>50</sub> = 26,83 IC <sub>50</sub> = 19,73 IC <sub>50</sub> = 226,93 IC <sub>50</sub> = 18,05 IC <sub>50</sub> = 44,51 IC <sub>50</sub> = 1400,81	
	Poumon	A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H460 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H69 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 13,25 IC <sub>50</sub> = 417,70 IC <sub>50</sub> = 14,58 IC <sub>50</sub> = 27,52 IC <sub>50</sub> = 1256,21 IC <sub>50</sub> = 10,14 IC <sub>50</sub> = 46,97 IC <sub>50</sub> = 68,84 IC <sub>50</sub> = 1,72 IC <sub>50</sub> = 36,54 IC <sub>50</sub> = 0,20 IC <sub>50</sub> = 7,61 IC <sub>50</sub> = 70,14	
<b>Etoposide (Inhibiteurs de topoisomérase II)</b>	Prostate	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3	IC <sub>50</sub> = 0,69 IC <sub>50</sub> = 10,70 IC <sub>50</sub> = 34,75	MTT, temps non défini (μM) (273)
	Sein	BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30	IC <sub>50</sub> = 5,47 IC <sub>50</sub> = 113,77 IC <sub>50</sub> = 210,17 IC <sub>50</sub> = 252,57 IC <sub>50</sub> = 0,97 IC <sub>50</sub> = 6,06 IC <sub>50</sub> = 14,87 IC <sub>50</sub> = 2,12	
	Poumon	A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H460 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H69 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,95 IC <sub>50</sub> = 368,90 IC <sub>50</sub> = 0,58 IC <sub>50</sub> = 4,74 IC <sub>50</sub> = 6,78 IC <sub>50</sub> = 11,72 IC <sub>50</sub> = 709,85 IC <sub>50</sub> = 2,95 IC <sub>50</sub> = 0,24 IC <sub>50</sub> = 5,18 IC <sub>50</sub> = 0,52 IC <sub>50</sub> = 5,42 IC <sub>50</sub> = 15,08	
<b>Doxorubicine (Anthracycline)</b>	Prostate	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3	IC <sub>50</sub> = 0,07 ou 0,13 IC <sub>50</sub> = 0,19 ou 0,04 IC <sub>50</sub> = 1,09 ou 0,5 ou 0,57 ou 0,73	MTT, temps non défini (μM) (274, 303)
	Sein	BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T	IC <sub>50</sub> = 1,03 ou 0,19 IC <sub>50</sub> = 0,85 ou 0,94 IC <sub>50</sub> = 0,99 ou 0,11 IC <sub>50</sub> = 2,10 ou 0,20	

	Poumon	MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H187 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H460 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H69 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,01 ou 0,09 IC <sub>50</sub> = 1,26 ou 0,11 IC <sub>50</sub> = 0,36 ou 2,46 IC <sub>50</sub> = 0,04 ou 2,57 IC <sub>50</sub> = 0,24 ou 0,05 IC <sub>50</sub> = 0,29 ou 1,67 IC <sub>50</sub> = 0,04 ou 0,03 IC <sub>50</sub> = 0,35 ou 0,05 IC <sub>50</sub> = 0,56 ou 1,89 IC <sub>50</sub> = 0,30 ou 0,24 IC <sub>50</sub> = 0,31 ou 0,043 IC <sub>50</sub> = 38,85 ou 11,43 IC <sub>50</sub> = 0,04 ou 0,15 IC <sub>50</sub> = 0,01 ou 0,028 IC <sub>50</sub> = 0,046 ou 0,52 IC <sub>50</sub> = 0,048 ou 0,46 IC <sub>50</sub> = 0,48 ou 0,74 IC <sub>50</sub> = 0,95 ou 0,26	
<b>5-Fluorouracil (Anti-métabolite, inhibiteur Tymidylate synthase)</b>	Prostate  Sein          Poumon	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3 BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX  HOP-62 HOP-92 NCI-H187 NCI-H226  NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H460 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H69  NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 110,84 ou 570,01 IC <sub>50</sub> = 12,63 ou 17,92 IC <sub>50</sub> = 13,47 ou 90,90 IC <sub>50</sub> = 180,04 ou 221,28 IC <sub>50</sub> = 40,76 ou 2110,43 IC <sub>50</sub> = 52,65 ou 145,23 IC <sub>50</sub> = 499,71 ou 128,67 IC <sub>50</sub> = 418,75 ou 37,64 IC <sub>50</sub> = 122,80 ou 79,29 IC <sub>50</sub> = 245,42 ou 479,38 IC <sub>50</sub> = 32,01 ou 1313,63 IC <sub>50</sub> = 551,07 ou 9,28 IC <sub>50</sub> = 2172,28 ou 1070,33 IC <sub>50</sub> = 6,43 ou 232,39 IC <sub>50</sub> = 573,02 ou 302,38 IC <sub>50</sub> = 23,83 IC <sub>50</sub> = 28,88 ou 5496,19 IC <sub>50</sub> = 36,20 ou 248,75 IC <sub>50</sub> = 82,74 ou 40,68 IC <sub>50</sub> = 11,40 ou 85,76 IC <sub>50</sub> = 225,19 ou 5,12 IC <sub>50</sub> = 198,12 ou 797,67 IC <sub>50</sub> = 7,56 ou 9,02 IC <sub>50</sub> = 598,81 ou 963,75 IC <sub>50</sub> = 53,62 ou 382,00	MTT, temps non défini (µM) (301 – 302)
<b>Methotrexate (Anti-métabolite, inhibiteur DHFR)</b>	Prostate  Sein          Poumon	DU-145 LNCaP-Clone-FGC PC-3 BT-20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX	IC <sub>50</sub> = 7,28 ou 0,43 IC <sub>50</sub> = 0,26 ou 2,92 IC <sub>50</sub> = 1,30 ou 37,93 ou 2,24 ou 3,08 IC <sub>50</sub> = 14,14 ou 0,79 IC <sub>50</sub> = 1,74 ou 3,04 IC <sub>50</sub> = 1,09 ou 3,72 IC <sub>50</sub> = 32,47 ou 3,33 IC <sub>50</sub> = 1,24 ou 1,12 IC <sub>50</sub> = 26,65 ou 2,82 IC <sub>50</sub> = 1,47 ou 2,33 IC <sub>50</sub> = 62,85 ou 3,68 IC <sub>50</sub> = 0,64 ou 4,37 IC <sub>50</sub> = 62,27 ou 0,41	MTT, temps non défini (µM) (275, 304)

		HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H460 NCI-H69 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,03 ou 0,99 IC <sub>50</sub> = 7,60 ou 4,47 IC <sub>50</sub> = 18,36 ou 1,43 IC <sub>50</sub> = 0,18 ou 0,23 IC <sub>50</sub> = 0,26 ou 0,68 IC <sub>50</sub> = 1,13 ou 0,26 IC <sub>50</sub> = 12,98 ou 0,05 IC <sub>50</sub> = 2,18 ou 0,25 IC <sub>50</sub> = 2,87 ou 1,53	
--	--	---	---	--

\* La durée d'activité n'est pas connue. Cela limite la comparaison entre les tests. On notera que les tests utilisés ne sont pas toujours les mêmes, ce qui complique davantage les comparaisons.

**Annexe 5 : Tableau V :** Activités des PACs actuellement sur le marché testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données GDSC1 (266, 342)). Hydrophobie calculée à partir du site Peptide 2.0 (384)

Peptide	Séquence	Z = 0	Hydrophobie (%)	Type de cancer	Lignée cellulaire	Activité mesurée	Test <sup>eff</sup>
<b>Bleomycine</b>	VCSHCT	0	16,67	Prostate	DU-145	IC <sub>50</sub> = 1,49 ou 88,71	MTT, temps non défini (μM) (276 – 277)
					LNCap-Clone-FGC	IC <sub>50</sub> = 16,00 ou 3,30	
					PC-3	IC <sub>50</sub> = 11,26 ou 6,96 ou 9,45	
				Sein	BT20	IC <sub>50</sub> = 2,26 ou 30,41	
					BT-474	IC <sub>50</sub> = 873,70 ou 91,62	
					BT-549	IC <sub>50</sub> = 11,39 ou 12,75	
					MCF-7	IC <sub>50</sub> = 1,30 ou 51,21	
					MDA-MB-231	IC <sub>50</sub> = 0,47 ou 7,84	
					MDA-MB-361	IC <sub>50</sub> = 0,23 ou 38,53	
					ZR-75-30	IC <sub>50</sub> = 11,29 ou 154,56	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 10,30 ou 2,71	
					EKVX	IC <sub>50</sub> = 86,15 ou 196,34	
					HOP-62	IC <sub>50</sub> = 0,09 ou 5,46	
					HOP-92	IC <sub>50</sub> = 7,96 ou 9,04	
					NCI-H187	IC <sub>50</sub> = 557,62	
					NCI-H23	IC <sub>50</sub> = 3,24 ou 2,69	
					NCI-H226	IC <sub>50</sub> = 56,00 ou 178,09	
					NCI-H322M	IC <sub>50</sub> = 2050,92 ou 45,39	
					NCI-H358	IC <sub>50</sub> = 0,82 ou 139,03	
					NCI-H460	IC <sub>50</sub> = 5,84	
<b>Dactinomycine</b>	WPVPVW PVPV	0	100	Prostate	DU-145	IC <sub>50</sub> = 0,53	MTT, temps non défini (μM) (278 – 279)
					LNCap-Clone-FGC	IC <sub>50</sub> = 0,01 ou 0,001	
				Sein	PC-3	IC <sub>50</sub> = 0,32 ou 0,05 ou 0,01	
					BT20	IC <sub>50</sub> = 0,09 ou 0,02	
					BT-474	IC <sub>50</sub> = 0,68 ou 0,30	
					BT-549	IC <sub>50</sub> = 0,11 ou 0,02	

				Poumon	HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H23 NCI-H226 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,11 ou 0,05 IC <sub>50</sub> = 0,15 ou 0,02 IC <sub>50</sub> = 0,11 ou 0,003 IC <sub>50</sub> = 0,22 ou 0,02 IC <sub>50</sub> = 1,12 ou 0,81 IC <sub>50</sub> = 0,02 ou 0,003 IC <sub>50</sub> = 0,88 ou 0,02 IC <sub>50</sub> = 0,53 ou 0,004 IC <sub>50</sub> = 0,45 ou 0,03 IC <sub>50</sub> = 0,19 ou 0,004 IC <sub>50</sub> = 1,53 ou 0,60 IC <sub>50</sub> = 0,02 0,002 IC <sub>50</sub> = 0,15 ou 0,007 IC <sub>50</sub> = 0,27 ou 0,03 IC <sub>50</sub> = 0,12 ou 0,06 IC <sub>50</sub> = 0,34	
<b>Romidepsine</b>	(Z)-3-Hydroxy-7-mercapto-4-heptenoic acid CVVVFF	0	71,43	Prostate  Sein  Poumon	DU-145 LNCap__Clone-FGC PC-3 BT20 BT-474 BT-549 HS-578-T MCF-7 MDA-MB-231 MDA-MB-361 ZR-75-30 A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H23 NCI-H226 NCI-H322M NCI-H358 NCI-H522 NCI-H526 NCI-H841	IC <sub>50</sub> = 0,009 IC <sub>50</sub> = 0,002  IC <sub>50</sub> = 0,02 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,008 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,001 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,003 IC <sub>50</sub> = 0,005 IC <sub>50</sub> = 0,08 IC <sub>50</sub> = 0,001 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,006 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,13 IC <sub>50</sub> = 0,003 IC <sub>50</sub> = 0,006 IC <sub>50</sub> = 0,01 IC <sub>50</sub> = 0,002 IC <sub>50</sub> = 0,009	MTT, temps non défini (µM) (302)

\* La durée d'activité n'est pas connue. Cela limite la comparaison entre les tests. On notera que les tests utilisés ne sont pas toujours les mêmes, ce qui complique davantage les comparaisons.

**Annexe 6 : Tableau VI :** Activités des peptides naturels testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données CancerPPD (385))

Peptide	Séquence	Z = 0	Hydrophobie (%)	Type de cancer	Lignée cellulaire	Activité	Test <sup>réf</sup>
<b>Buforine IIb</b>	RAGLQFPVG RLLRLLRRL LR	+	52,38	Prostate	PC-3 DU-145	IC <sub>50</sub> =12 IC <sub>50</sub> =15,3	MTT pdt 48 h (µg/ml) (371)
				Sein	MCF-7 NCI/ADR-RES MDA-MB-231 HS578T MDA-	IC <sub>50</sub> =15,1 IC <sub>50</sub> =11,5 IC <sub>50</sub> =11,3 IC <sub>50</sub> =11,7 IC <sub>50</sub> =11,3	

					MB-435 MDA-N BT-549 T-47D	IC <sub>50</sub> =10,6 IC <sub>50</sub> =12,9 IC <sub>50</sub> =23,9	
				Poumon	A-549 EKVX HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23 NCI-H322M NCI-H460 NCI-H522	IC <sub>50</sub> =11,7 IC <sub>50</sub> =12,1 IC <sub>50</sub> =12,6 IC <sub>50</sub> =7,2 IC <sub>50</sub> =13,3 IC <sub>50</sub> =10,8 IC <sub>50</sub> =10,7 IC <sub>50</sub> =12,1 IC <sub>50</sub> =11,2	
<b>GGN6 (Gaegurine)</b>	FLPLLAGLAA NFLPTIICKIS YKC	+2	62,50	Prostate Sein Poumon	PC-3 MCF-7 A-549	IC <sub>50</sub> = 5,75 IC <sub>50</sub> = 4,88 IC <sub>50</sub> = 6,49	MTT pdt 96 h (µg/ml) (351)
<b>LL-37 (Cathélicidine humaine)</b>	LLGDFFRFSK EKIGKEFKRI VQRIKDFLRN LVPRTES	+6	-34,84	Prostate Sein	LNCaP MCF-7	LC <sub>50</sub> = 27 LC <sub>50</sub> = 21	MTT (à µM) (373)
<b>Magainine 2 (grenouille africaine Xenopus laevis)</b>	GIGKFLHSAK KFGKAFVGEI MNS	+3	43,48	Prostate Sein Poumon	PC-3 MCF-7 A-549	IC <sub>50</sub> >200 IC <sub>50</sub> >200 IC <sub>50</sub> =110	Trypan blue assay pdt 72 h (µg/ml) MTT pdt 48 h (µM) (374, 375)
<b>Melittine (venin d'abeille)</b>	GIGAVLKVLT TGLPALISWI KRKRQQ	+5	50	Prostate Sein Poumon	PC-3 MCF-7 H-1299	LD <sub>50</sub> = 13 LD <sub>50</sub> = 9 LD <sub>50</sub> = 25	MTT pdt 24h (µg/ml) (376 – 378)
<b>Pep27 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)</b>	MRKEFHNVL SSGQLLADK RPARDYNRK	+4	33,33	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> > 70	MTT pdt 14,54 min (µM) (379)
<b>Phylloseptin-Pha (amphibiens <i>Pithecopus hypochondrialis</i>)</b>	FLSLIPAAISA VSALANHF	0	76,68	Erythrocytes Prostate  Sein  Poumon	PC-3,  MB435s MCF-7 H157	HC <sub>50</sub> = 52,17  LD <sub>50</sub> = 37,96  LD <sub>50</sub> = 28,48 LD <sub>50</sub> = 24,05 LD <sub>50</sub> = 37.61	MTT pdt 24 h (µM) (315)
<b>Tempoprins-1CEa</b>	FVDLKKIANII NSIF	+1	60	Sein	MCF-7  MDA-MB-231	61% de viabilité 32% de cytotoxicité 22% de viabilité, 61% de cytotoxicité	MTT et Test de fuite LDH pdt 14,54 min (381)
<b>TsAP-1 (scorpion brésilien, <i>Tityus</i>)</b>	FLSLIPSLVG GSISAFK	+1	58,82	Poumon	HI-57 H-838	IC <sub>50</sub> = 4.1 IC <sub>50</sub> =52.5	MTT pdt 24 h (µM) (382)

<i>serrulatus</i> )							
<b>TsAP-2 (scorpion brésilien Tityus serrulatus)</b>	FLGMIPGLIG GLISAFK	+1	64,71	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 13.3 μM	MTT pdt 24 h (μM) (382)

**Annexe 7 : Tableau VII :** Activités des peptides de synthèses et analogues testés sur des lignées cellulaires de cancers de la prostate, du sein et du poumon (à partir de la base de données CancerPPD (385). Hydrophobie calculée à partir du site Peptide 2.0 (384)

Peptide	Séquence	Z = 0	Hydrophobie (%)	Type de cancer	Lignée cellulaire	Activité	Test
<b>CA-MA (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GIGKFLH- SAKKF	+7	45	Erythrocytes	Erythrocytes humains	Pas d'activité à 100 μM	MTT pdt 72 h (370, 383)
<b>CA-MA1 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI KFLH- SAKKF	+7	47.06	Erythrocytes	Erythrocytes humains	Pas d'activité à 100 μM	MTT pdt 72 h (μM) (370)
<b>CA-MA2 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI PKFLH- SAKKF	+7	50	Erythrocytes	Erythrocytes humains	Pas d'activité à 100 μM	MTT pdt 72 h (μM) (370)
<b>CA-MA3 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GPGKFLH- SAKKF	+7	45	Erythrocytes	Erythrocytes humains	Pas d'activité à 100 μM	MTT pdt 72 h (μM) (370)
<b>CA-ME (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GI- GAVLKVLT TG	+5	50	Poumon	NCI-H69	IC <sub>50</sub> = 32,2	MTT pdt 72 h (μM) (386)
<b>CA-MA (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GIGKFLH- SAKKF	+7	45	Poumon	NCI-H69	IC <sub>50</sub> = 15,8	MTT pdt 72 h (μM) (386)
<b>P1 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GI- GAVLKVL KKG	+7	50	Poumon	NCI-H69	IC <sub>50</sub> = 3,4	MTT pdt 72 h (μM) (386)
<b>P2 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GIKFLH- SATTF	+5	47.37	Poumon	NCI-H69	IC <sub>50</sub> = 36,2	
<b>P3 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GIGAFH- SAKKF	+6	50	Poumon	NCI-H69	IC <sub>50</sub> = 9,3	
<b>P4 (hybride Céropin-Ma-</b>	KWKLFKKI GIGKFLH-	+7	50	Poumon	NCI-H69	IC <sub>50</sub> = 1,9	

<b>gainine)</b>	LAKKF						
<b>P5 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GIGAFLLH- LAKKF	+6	55	Poumon	NCI- H69	IC <sub>50</sub> = 2,9	
<b>P6 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKLFKKI GIGKFLU- AKKF	+6	50	Poumon	NCI- H69	IC <sub>50</sub> = 1,7	
<b>P7 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKL- FAKIGIGK- FLHLAKKF	+6	55	Poumon	NCI- H69	IC <sub>50</sub> = 3,1	
<b>P8 (hybride Céropine-Magainine)</b>	KWKKFLKI GIGKFLH- LAKKF	+6	50	Poumon	NCI- H69	IC <sub>50</sub> = 2,6	
<b>Phyllospetin-PHa1</b>	FLSLIP- KAISAVSA LANHF	+1	68,42	Erythrocytes		HC <sub>50</sub> = 197,7	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (315)
				Prostate	PC-3	LD <sub>50</sub> = 45,69	
				Sein	MB435s MCF-7	LD <sub>50</sub> = 32,89 LD <sub>50</sub> = 32,41	
				Poumon	H157	LD <sub>50</sub> = 41,73	
<b>Phyllospetin-PHa2</b>	FLSLIPKAI- SAISALAN HF	+1	68,42	Erythrocytes		HC <sub>50</sub> = 34,86	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (315)
				Prostate	PC-3	LD <sub>50</sub> = 35,11	
				Sein	MB435s MCF-7	LD <sub>50</sub> = 19,56 LD <sub>50</sub> = 26,49	
				Poumon	H157	LD <sub>50</sub> = 35,34	
<b>Phyllospetin-PHa3</b>	FLSLIPKAI- SAISAL- INHF	+1	68,42	Erythrocytes		HC <sub>50</sub> = 9,266	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (315)
				Prostate	PC-3	LD <sub>50</sub> = 9,164	
				Sein	MB435s MCF-7	LD <sub>50</sub> = 3,994 LD <sub>50</sub> = 10,48	
				Poumon	H157	LD <sub>50</sub> = 2,865	
<b>Phyllospetin-PHa4</b>	FLSLIPKII- SAISAL- INHF	+1	68,42	Erythrocytes		HC <sub>50</sub> = 2,766	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (315)
				Prostate	PC-3	LD <sub>50</sub> = 9,35	
				Sein	MB435s MCF-7	LD <sub>50</sub> = 4,802 LD <sub>50</sub> = 15,01	
				Poumon	H157	LD <sub>50</sub> = 2,265	
<b>Phyllospetin-PHa5</b>	FLSLIPKII- SAISA-	+2	68,42	Erythrocytes		HC <sub>50</sub> = 1,074	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (315)

	LIKHF			Prostate	PC-3	LD <sub>50</sub> = 4,256	
				Sein	MB435s MCF-7	LD <sub>50</sub> = 3,553 LD <sub>50</sub> = 3,753	
				Poumon	H157	LD <sub>50</sub> = 3,614	
<b>GA-K3</b>	FLGWLFK- WAKK	+3	63,64	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 47,69	MTT pdt 72 h ( $\mu$ M) (367)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 25,20	
<b>GA-K4</b>	FLKWLFK- WAKK	+4	63,64	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 47,69	MTT pdt 72 h ( $\mu$ M) (367)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 25,20	
<b>GA-W3</b>	FLGWLFK- WAWK	+2	72,73	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 46,51	MTT pdt 72 h ( $\mu$ M) (367)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 20,36	
<b>GA-W4</b>	FLWWLFK- WAWK	+2	81,82	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 24,32	MTT pdt 72 h ( $\mu$ M) (367)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 15,88	
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 4,88	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 6,49	
<b>PTP1</b>	LLAGLAAN FLPTIICK- ISYKC	+2	57,14	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> > 100	MTT pdt 96 h ( $\mu$ g/ml) (389)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> > 100	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> > 100	
<b>PTP2</b>	FAGLAAN- FLPTIICK- ISYKC	+2	55	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> > 100	MTT pdt 96 h ( $\mu$ g/ml) (389)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> > 100	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> > 100	
<b>PTP4</b>	FLKL- LKKLAAK- FLPTIICK- ISYKC	+6	54,17	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 18,63	MTT pdt 96 h ( $\mu$ g/ml) (389)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 18,10	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 13,71	
<b>PTP5</b>	FLKL- LKKLAAKL F	+4	69,23	Prostate	PC-3	inconnue	MTT pdt 96 h ( $\mu$ g/ml) (389)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 5,43	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 9,09	
<b>PTP6</b>	FLKL- LKKLAAKL F	+4	69,23	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 13,27	MTT pdt 96 h ( $\mu$ g/ml) (389)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 17,56	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 13,94	
<b>PTP7</b>	FL- GALFKALS KLL	+2	69,23	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 5,01	MTT pdt 96 h ( $\mu$ g/ml) (389)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 5,25	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 8,01	



<b>PTP8</b>	FLKL-LAGLLKNFA	+2	69,23	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 28,90	MTT pdt 96 h (µg/ml) (327)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 32,23	
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> = 24,58	
<b>LL-37[1-12]</b>	LLGDF-FRKSKEK	+2	33,33	Prostate	HB-MEC	inconnue	MTT pdt 24 h (327)
<b>LL-37[13-37]</b>	IGKE-FKRIVQRIKDFLRN-LVPRTES	+4	40	Prostate	HB-MEC	LC <sub>50</sub> = 38	MTT pdt 24 h (327)
<b>LL-37[17-29]</b>	FKRIVQRIKDFLR	+4	46,15	Prostate	HB-MEC	LC <sub>50</sub> = 55	MTT pdt 24 h (327)
<b>LL-37[17-32]</b>	FKRIVQRIKDFLRNLV	+4	50	Prostate	HB-MEC	LC <sub>50</sub> = 25	MTT pdt 24 h (327)
<b>L1 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PEWFKCR-RWQWRM KKLGA	+5	44,44	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 404	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L2 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWFKAR-RWAWRM KKLAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 254	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L3 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWRKAF R-WAWRMK KLAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 18	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L4 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWFKAR-RWAWRM-LKKAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 16	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L5 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWRKAF RWAWRM-LKKAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 8	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L6 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWRKAF RWAARM-LKKAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 12	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L7 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWRKAF RAAWRM-LKKAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 16	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L8 (analogue de la Lactoferrine)</b>	PAWAKAF RAAARMK-LKAA	+5	72,22	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 87	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L9</b>	PAWRKAA RWAWRM-LKKAA	+6	66,67	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 32	MTT pdt 4h (µM) (391)
<b>L10</b>	PAARKAA RWAWRM-	+6	61,11	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 24	MTT pdt 4h (µM) (391)

	LKKGA						
<b>L11</b>	PAARKAA RWAWRM- LKKGA	+6	61,11	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 75	MTT pdt 4h (μM) (391)
<b>L12</b>	PAWRKAF RWAKRM- LKKAA	+7	61,11	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 10	MTT pdt 4h (μM) (391)
<b>L13</b>	PAWRKAF RKAWRM- LKKAA	+7	61,11	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 12	MTT pdt 4h (μM) (391)
<b>L14</b>	PAWRKAR- RWAWRM KKLAA	+7	61,11	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 141	MTT pdt 4h (μM) (391)
<b>L15</b>	PAWRKAR- RWAR- RMKKLAA	+8	55,56	Sein	MT-1	IC <sub>50</sub> = 87	MTT pdt 4h (μM) (391)
<b>L17A</b>	KWKSFLK- TFKSAKK- T- VAHTALK AISS	+7	42,31	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> >83,6 μmol/L	MTT pdt 36 h (392)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> >83,6 μmol/L	
<b>L17A/L21A</b>	KWKSFLK- TFKSAKK- TVAH- TAAKAISS	+7	42,31	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> >83,6 μmol/L	MTT pdt 36 h (392)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> =37,7 μmol/L	
<b>L21A</b>	KWKSFLK- TFKSAKK- TVAH- TAAKAISS	+7	42,31	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> =70,8 μmol/L	MTT pdt 36 h (392)
				Poumon	A-549	IC <sub>50</sub> =71 μmol/L	
<b>IL-4RaΔlytic hybrid pep- tide</b>	KQLIR- FLKRL- DRNGGK- LILKI- LKKLLKI- LKKK	+12	42,42	Sein	MDA- MB-231	IC <sub>50</sub> = 5,7	WST-1 assay pdt 24 h (μM)(392)
				Poumon	H-322	IC <sub>50</sub> = 3,6	
<b>Lytic peptide</b>	KLLLKL- LKKLLKL- LKKK	+8	42,94	Prostate	LNCap	IC <sub>50</sub> = 15,8	WST-1 assay 24 h (μM) (393)
				Sein	MDA- MB-231	IC <sub>50</sub> = 27,0	
					BT-474	IC <sub>50</sub> = 34,5	
					T-47D	IC <sub>50</sub> = 14,1	
					SK-BR- 3	IC <sub>50</sub> = 25,7	
					BT20	IC <sub>50</sub> = 20,0	
					ZR75-1	IC <sub>50</sub> = 19,4	

				Poumon	H-322	IC <sub>50</sub> = 27,1	
<b>TfrLytic hybrid peptide</b>	THRPPMW SPVW- PGGGKLL- LKLLKKL- LKLLKKK	+9	53,15	Prostate	LNCap	IC <sub>50</sub> = 6,2	WST-1 assay 24 h (μM) (393)
				Sein	MDA-MB-231	IC <sub>50</sub> = 7,8	
					BT-474	IC <sub>50</sub> = 8,8	
					T-47D	IC <sub>50</sub> = 4,0	
					SK-BR-3	IC <sub>50</sub> = 6,5	
					BT20	IC <sub>50</sub> = 4,8	
					ZR75-1	IC <sub>50</sub> = 9,3	
				Poumon	H-322	LC <sub>50</sub> = 4,5	
<b>I3,10,13K7,8 K4R2L9</b>	KLLRL-LKLLRL-LLK	+6	60	Poumon	D-122	LC <sub>50</sub> = 4,5	XTT 24 h (μM) (394)
<b>I3,4,8,10K5L7</b>	KLLLKLK-LKLLK	+5	58,33	Poumon	D-122	LC <sub>50</sub> >50	XTT 24 h (μM) (394)
<b>Magainine A</b>	AIGKFLH-SAKKFGKA FVGEIMNS	+3	47,83	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 53	Trypan bleu 72 h (μg/ml) (400-401)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 49	
				Poumon	NCI-H182	IC <sub>50</sub> = 7,28	MTT pdt 24 h (μM) (334, 395)
					NCI-H526	IC <sub>50</sub> = 11,7	
					NCI-H678	IC <sub>50</sub> = 6,23	
					NCI-H735	IC <sub>50</sub> = 10,4	
					NCI-841	IC <sub>50</sub> = 9,7	
					NCI-H889	IC <sub>50</sub> = 6,56	
<b>Magainine B</b>	GIGKFL-HAAKKFA KAF- VAEIMNS	+3	56,52	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 41	Trypan bleu 72 h (μg/ml) (334, 395)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 37	
<b>Magainine G</b>	GIGKFL-HAAKKFA KAF-	+3	52,17	Prostate	PC-3	IC <sub>50</sub> = 47	MTT pdt 24 h (μM) (334, 395)
				Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 42	

	VAEIMNS			Poumon	NCI-H182	IC <sub>50</sub> = 12,5	
					NCI-H526	IC <sub>50</sub> = 10,5	
					NCI-H678	IC <sub>50</sub> = 4,44	
					NCI-H735	IC <sub>50</sub> = 7,23	
					NCI-841	IC <sub>50</sub> = 11,7	
					NCI-H889	IC <sub>50</sub> = 6,57	
<b>Pep27anal1</b>	MWKWFH-NVLSS-WQLLAD-KRPAR-DYNRK	+4	44,44	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 55	MTT pdt 18,67 (μM) min (397)
<b>Pep27anal2</b>	MWKWFH-NVL-SWWWL-LADKR-PAR-DYNRK	+4	51,85	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> < 10	MTT pdt 22,5 (μM) min (397)
<b>Pep27anal3</b>	MRKWFH-NVLSS-GQLLAD-KWPAW-DYNRK	+3	44,44	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 38	MTT pdt 20,08 (μM) min (397)
<b>Pep27anal4</b>	MWKEFH-NVLSS-GQLLAD-KRWAR-WYNRW	+3	44,44	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> = 29	MTT pdt 19,15 (μM) min (397)
<b>Pep27anal5</b>	MWKWFH-NVLSS-GQLLAD-KWWAWWYNWW	+1	59,26	Sein	MCF-7	IC <sub>50</sub> > 70	MTT pdt 19,17 (μM) min (397)
<b>pem-peptide 1</b>	IEL-LQARGGC-Pem	0	40	Poumon	NCI-H358	IC <sub>50</sub> = 4,63	MTT pdt 3 h (μM) (398)
<b>pem-peptide 2</b>	IEL-LQARGGC-Pem	0	40	Poumon	NCI-H358	IC <sub>50</sub> = 2,19	MTT pdt 3 h (μM) (398)
<b>P18</b>	KWK-FKKIPK-FLHLAKKF	+7	52,94	Sein	MDA-MB-361	IC <sub>50</sub> =8	MTT pdt 48 h (μM) (338)

<b>N-1</b>	WKLFFKIP KFLH- LAKKF	+6	58,82	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =9,5	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>N-2</b>	FKLFFKIP- KFLH- LAKKF	+6	58,82	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =11	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>N-3</b>	KWFFKIP- KFLH- LAKKF	+6	56,25	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =17	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>N-3L</b>	WFFKIPK- FLHLLKKF	+5	60	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =5	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>N-4</b>	WFFKIPK- FLHLAKKF	+5		Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =32	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>N-4L</b>	WFFKIPK- FLHLLKKF	+5	60	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =5	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (357)
<b>N-5</b>	WFKIPK- FLHLAKKF	+5	60	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> <100	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>N-5L</b>	WFKIPK- FLHLLKKF	+5	57,14	Sein	MDA- MB-361	IC <sub>50</sub> =17	MTT pdt 48 h ( $\mu$ M) (338)
<b>temporin-La</b>	LLRHVVK- ILEKYL	+2	53,85	Sein	MEC	24.15% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (399)
				Poumon	A-549	45.62% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	
<b>temporin-Las</b>	LLRHVVK- ILSKYL	+3	53,85	Sein	MEC	27.99% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (399)
				Poumon	A-549	50.64% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	
<b>RGD-tempo- rin-La</b>	RGDLL- RHVVK- ILEKYL	+2	43,75	Sein	MEC	19.76% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (399)
				Poumon	A-549	47.26% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	
<b>RGD-tempo- rin-Las</b>	RGDLL- RHVVKIL- SKYL	+3	43,75	Sein	MEC	29.33% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	MTT pdt 24 h ( $\mu$ M) (399)
				Poumon	A-549	52.50% d'inhi- bition à 50 $\mu$ g/ml	
<b>RGD-mda-7</b>		+1	47,83	Sein	MCF-7	Viabilité cellu- laire = 0,5 à 4	MTT pdt 48 h (à 4 $\mu$ g/ml) (400)

						µg/ml	
						Viabilité cellulaire (% du contrôle) = 0.5 à une concentration de 8 µg/ml	

**Annexe 8 : Tableau VIII : Liste des outils d'IA pour la prédiction de l'activité des PACs (401)**

Nom <sup>réf</sup>	Taille des ensembles de données	Méthode	Précision
<b>ACP-DL (402)</b>	Données d'entraînement : 376 PACs et 364 non PACs. Données de contrôle : 129 PACs et 111 non PACs	Deep Learning	81,48 % et 85,42 %
<b>ACP-DA (403)</b>	Données d'entraînement : 376 PACs et 364 non PACs. Données de contrôle : 129 PACs et 111 non PACs	Hybride	82,03 % et 88,33 %
<b>ACP-ESM (404)</b>	3 groupes de données comprenant données d'entraînement et de contrôle	Deep Learning	96,45 %, 97,66 % et 88,51 %
<b>ACP-GCN (405)</b>	Données d'entraînement : 332 PACs et 2878 non PACs. Données de contrôle : 250 PACs et 250 non PACs	Hybride	77,8 %
<b>ACP-MHCNN (406)</b>	3 groupes de données comprenant données d'entraînement et de contrôle	Deep Learning	>80 %
<b>ACNet (407)</b>	Données d'entraînement : 250 PACs et 250 non PACs. Données de contrôle : 82 PACs et 82 non PACs et 10 PACs et 10 non PACs	Deep Learning	91,13 %
<b>ACPP (408)</b>	Données d'entraînement : 217 PACs et 3979 non PACs. Données de contrôle : 40 PACs et 40 non PACs	Machine Learning	96 %
<b>ACPred (292)</b>	Données d'entraînement : 138 PACs et 205 non PACs. Données de contrôle : 250 PACs et 250 non PACs	Machine Learning	92,87 %
<b>ACPred-FL (293)</b>	Données d'entraînement : 250 PACs et 250 non PACs. Données de contrôle : 82 PACs et 82 non PACs	Machine Learning	91,4 %
<b>ACPred-LAF (294)</b>	Données d'entraînement : 558 PACs et 558 non PACs. Données de contrôle : 148 PACs et 148 non PACs	Deep Learning	81,15 %
<b>AntiCP 2.0 (355)</b>	Données d'entraînement : 861 PACs et 861 non PACs. Données de contrôle : 970 PACs et 970 non PACs	Machine Learning	72,81 % et 88,81 %
<b>ANNprob-ACPs (413)</b>	2 390 séquences	Machine Learning	93,72 % et 90,62 %
<b>CL-ACP (297)</b>	Données d'entraînement : 189 PACs et 350 non PACs. Données de contrôle : 7 autres groupes de données contenant PACs et non PACs	Deep Learning	85,15 %, 88,41 % et 78,46 %
<b>CpACpP (298)</b>	Inconnue	Machine Learning	Inconnue
<b>DeepACP (299)</b>	Données d'entraînement : 250 PACs et 250 non PACs. Données de contrôle : 82 PACs et 82 non PACs	Deep Learning	84,9 %
<b>DRACP (299)</b>	Données d'entraînement : 138 PACs et 206 non PACs. Données de contrôle : 150 PACs et 150 non PACs	Machine Learning	96 %
<b>Hajisharifi et al. (300)</b>	Données d'entraînement : 138 PACs et 206 non PACs. Données de contrôle : 22 PACs	Machine Learning	83,82 % et 89,7 %
<b>iACP (290)</b>	Données d'entraînement : 138 PACs et 206 non PACs. Données de contrôle : 150 PACs et 150 non PACs	Machine Learning	92,67 %
<b>iACP-GAEnsC (291)</b>	Données d'entraînement : 138 PACs et 206 non PACs. Données de contrôle : inconnues	Machine Learning	96,45 %
<b>Lv et al. (362)</b>	Données d'entraînement : 861 PACs et 861 non PACs. Données de contrôle : 970 PACs et 970 non PACs	Hybride	93,5 %
<b>MA-PEP</b>	8 groupes de données comprenant données d'entraîne-	Inconnue	Inconnue

<b>(363)</b>	ment et de contrôle		
<b>mACPPred (364)</b>	Données d'entraînement : 266 PACs et 266 non PACs. Données de contrôle : 157 PACs et 157 non PACs	Machine Learning	91,7 %
<b>MLACP (372)</b>	Données d'entraînement : 187 PACs et 398 non PACs. Données de contrôle : 422 PACs et 422 non PACs	Machine Learning	88,72 %
<b>MLACP 2.0 (380)</b>	Données d'entraînement : 1084 PACs et 1084 non PACs. Données de contrôle : 769 PACs et 1287 non PACs	Machine Learning	83,5 %
<b>PEPred-Suite (387)</b>	Données d'entraînement : 250 PACs et 250 non PACs. Données de contrôle : 82 PACs et 82 non PACs	Machine Learning	Inconnue
<b>PTPD (388)</b>	Données d'entraînement : 225 PACs et 2250 non PACs. Données de contrôle : 138 PACs et 206 non PACs	Deep Learning	96 %
<b>SAP (390)</b>	Données d'entraînement : 138 PACs et 206 non PACs. Données de contrôle : inconnues	Machine Learning	91 %
<b>xDeep-AcPEP (396)</b>	Données d'entraînement : Modèle STL : 511 PACs. Modèle MTL : 158 PACs. Données de contrôle : 19 PACs	Hybride	Inconnue



# Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



## LES PEPTIDES ANTIMICROBIENS DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

**RÉSUMÉ :** Le cancer est une maladie connue depuis l'Antiquité, avec des descriptions remontant à 3000 ans avant notre ère. Aujourd'hui, il représente la première cause de mortalité prématurée en France et la deuxième dans le monde. Les traitements actuels, comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie présentent encore des limitations importantes. Ces traitements peuvent provoquer d'importants effets indésirables.

Cette maladie est complexe. Elle est capable de développer des résistances aux traitements. De plus chaque cancer est différent, ce qui rend la prise en charge difficile. À l'avenir, les traitements devraient être encore plus personnalisés. Une meilleure compréhension des aspects physico-chimiques du cancer apparaît alors comme indispensable.

Des peptides naturels, connus pour leurs propriétés antimicrobiennes, ont également montré des activités anticancéreuses. Appelés peptides anticancéreux (PACs), ils offrent des avantages par rapport aux chimiothérapies traditionnelles. Ils ont présenté une spécificité accrue envers les cellules cancéreuses tout en ayant une faible toxicité systémique.

Cependant, les thérapies basées sur les PACs sont presque absentes du marché en raison de plusieurs obstacles. Ils ont une faible biodisponibilité orale et une demi-vie courte. De plus, leur grande flexibilité conformationnelle peut entraîner un manque de sélectivité et des interactions non spécifiques.

Pour améliorer ces propriétés, des stratégies comme l'utilisation d'acides aminés D, des modifications chimiques ou l'incorporation dans des nanoparticules ont été explorées. La combinaison des PACs avec des peptides cytotoxiques ou facilitant la pénétration cellulaire peut renforcer leur effet pro-apoptotique. De plus, certaines combinaisons de PACs avec d'autres thérapies, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, montrent des effets synergiques prometteurs pour surmonter les résistances.

De nouveaux modèles d'intelligence artificielle peuvent permettre aujourd'hui de prédire l'efficacité des PACs avant les tests précliniques, réduisant ainsi les coûts de recherche pour le développement de nouvelles thérapies. Néanmoins, le développement de thérapies peptidiques reste coûteux avec un taux d'échec élevé. Il sera essentiel d'optimiser les techniques de synthèse et la production à grande échelle de peptides pour permettre le développement de ces nouvelles thérapies.

**MOTS CLÉS :** Peptides antimicrobiens, Peptides anticancéreux, aspects physico-chimiques du cancer, traitements actuels du cancer, perspectives thérapeutiques.

**SPÉCIALITÉ :** Industrie