

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

N° Réf :



Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

**Etude de l'effet protecteur de l'apigénine contre le
cancer : mécanismes d'action**

Présenté par :

- ABDELMOUMENE Salima
- SEDIRA Anfel
- SEDIRA Soumia

Devant le jury :

- | | | |
|-------------|---------------------------|------------------------------|
| • Président | : Dr .KHENNAOUI Badis | Centre universitaire de Mila |
| • Examineur | : Dr. KELLAB Rabeh | Centre universitaire de Mila |
| • Promoteur | : Dr. BOUHALI Imed Eddine | Centre universitaire de Mila |

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciement

Remerciant et louant d'abord Dieu Tout-Puissant pour la bénédiction de la patience et la capacité d'accomplir le travail, alors louange à Dieu pour ces bénédictions.

*Au **Dr .Bouhali Imed Eddine** pour avoir accepté immédiatement d'être superviseur de notre mémoire et de nous soutenir dans ce travail malgré un emploi du temps déjà bien chargé.*

Merci pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

*Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail, **Dr.KALLAB Rabeh** pour avoir accepté d'examiner le travail et **Dr. KHENNAOUI Badis** d'avoir accepté de présider le jury*

DEDICACES

Me voilà donc au terme de cette mémoire qui représente un chapitre important de ma vie, avec ses hauts et ses bas, ses rires et ses larmes, ses souffrances et ses satisfactions, ses rencontres et ses départs. Ce chemin, jamais linéaire, aux embranchements multiples et aux détours nombreux, est celui d'un apprentissage professionnel, mais surtout personnel. J'ai la chance d'avoir été accompagnée à chaque étape de ce périple et d'avoir avancé avec les personnes que j'aime.

Je dédie cette mémoire à Mes Très Chers PARENTS qui tiennent une place immense dans mon cœur. PAPA *Nadjib*, MAMAN *Linda*, Vous resterez la plus importante école de ma vie, je ne cesse d'apprendre tous les jours avec vous. Vous avez toujours été là pour moi, et à aucun moment vous n'avez cessé de me couvrir d'amour et d'encouragements dans les différentes étapes de ma vie personnelle et professionnelle. Pour votre patience dans les moments difficiles et votre amour constant, Recevez cette thèse en guise de remerciement et témoignage de ma plus profonde gratitude.

A mes frère qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mon parcours *Chouaib* et *Mohammed*, en particulier le dernier cluster *Souhail*

Mes sentiments les plus sincères d'amitié s'adressent à mes amies *Soumia, Salima et Hiba* pour votre présence, votre soutien moral et tous les moments inoubliables que nous avons passés ensemble.

Dans cette épreuve où seuls le courage et la maîtrise des connaissances ne suffisent pas, la force qui donne l'impulsion ne peut provenir que du DIEU. Comme toute production scientifique exécutée pour la gloire. Ce modeste travail a été réalisé grâce à la volonté du , DIEU.

DEDICACES

Me voilà donc au terme de cette mémoire qui représente un chapitre important de ma vie, avec ses hauts et ses bas, ses rires et ses larmes, ses souffrances et ses satisfactions, ses rencontres et ses départs. Ce chemin, jamais linéaire, aux embranchements multiples et aux détours nombreux, est celui d'un apprentissage professionnel, mais surtout personnel. J'ai la chance d'avoir été accompagnée à chaque étape de ce périple et d'avoir avancé avec les personnes que j'aime.

Je dédie cette mémoire à Mes Très Chers PARENTS qui tiennent une place immense dans mon cœur. PAPA *Djamel*, MAMAN *Chourouk* Vous resterez la plus importante école de ma vie, je ne cesse d'apprendre tous les jours avec vous. Vous avez toujours été là pour moi, et à aucun moment vous n'avez cessé de me couvrir d'amour et d'encouragements dans les différentes étapes de ma vie personnelle et professionnelle. Pour votre patience dans les moments difficiles et votre amour constant, Recevez cette thèse en guise de remerciement et témoignage de ma plus profonde gratitude.

A celle qui m'a toujours aidée, écoutée, soutenue et encouragée tout au long de mon parcours : celle qui a toujours été présente pour moi, ma très chère sœur *Zineb* et mon beau-frère *Aïssame* et ma nièce *Anfel* et mon neveu *Achraf* et mes frères *Amine*, *ANIS*

Mes sentiments les plus sincères d'amitié s'adressent à mes amies *Anfel* et *Soumia*, *Youssef*, *Aya* et *Imane* pour votre présence, votre soutien moral et tous les moments inoubliables que nous avons passés ensemble.

Dans cette épreuve où seuls le courage et la maîtrise des connaissances ne suffisent pas, la force qui donne l'impulsion ne peut provenir que du DIEU. Comme toute production scientifique exécutée pour la gloire. Ce modeste travail a été réalisé grâce à la volonté du, DIEU.

DEDICACES

Me voilà donc au terme de cette mémoire qui représente un chapitre important de ma vie, avec ses hauts et ses bas, ses rires et ses larmes, ses souffrances et ses satisfactions, ses rencontres et ses départs. Ce chemin, jamais linéaire, aux embranchements multiples et aux détours nombreux, est celui d'un apprentissage professionnel, mais surtout personnel. J'ai la chance d'avoir été accompagnée à chaque étape de ce périple et d'avoir avancé avec les personnes que j'aime.

Je dédie cette mémoire à Mes Très Chers PARENTS qui tiennent une place immense dans mon cœur. PAPA *Noureddine*, MAMAN *Fatiha*, Vous resterez la plus importante école de ma vie, je ne cesse d'apprendre tous les jours avec vous. Vous avez toujours été là pour moi, et à aucun moment vous n'avez cessé de me couvrir d'amour et d'encouragements dans les différentes étapes de ma vie personnelle et professionnelle. Pour votre patience dans les moments difficiles et votre amour constant, Recevez cette mémoire en guise de remerciement et témoignage de ma plus profonde gratitude.

A celle qui m'a toujours aidée, écoutée, soutenue et encouragée tout au long de mon parcours : celle qui a toujours été présente pour moi, ma très chère sœur *Sirine*, mes frères *Amine* et *Khaled*, ma tante maternelle *Siham* et ma grand – mère *Rime*

Mes sentiments les plus sincères d'amitié s'adressent à mes amies *Anfel* et *Salima* a pour votre présence, votre soutien moral et tous les moments inoubliables que nous avons passés ensemble.

Dans cette épreuve où seuls le courage et la maîtrise des connaissances ne suffisent pas, la force qui donne l'impulsion ne peut provenir que du DIEU. Comme toute production scientifique exécutée pour la gloire. Ce modeste travail a été réalisé grâce à la volonté du, DIEU.

ملخص

الأبجينين هو فلافونويد غذائي شائع موجود بكثرة في العديد من الفواكه والخضروات والأدوية العشبية الصينية ويؤدي وظائف فسيولوجية متعددة ، مثل الأنشطة القوية المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة ومضادات البكتيريا والفيروسات وخفض ضغط الدم. لذلك ، تم استخدام الأبجينين كدواء تقليدي لعدة قرون. في الآونة الأخيرة، تمت دراسة الأبجينين على نطاق واسع لأنشطته المضادة للسرطان وسميته المنخفضة. تم الإبلاغ عن الأبجينين لقمع العديد من السرطانات البشرية في المختبر وفي الجسم الحي من خلال تأثيرات بيولوجية متعددة ، مثل بدء موت الخلايا المبرمج والالتهام الذاتي ، وتحريض إيقاف دورة الخلية ، وقمع هجرة الخلايا وغزو وتحفيز الاستجابة المناعية. في هذه المراجعة ، نركز على أحدث التطورات في التأثيرات المضادة للسرطان للأبجينين وآلياتها الأساسية ، ونلخص مسارات الإشارات المعدلة بواسطة الأبجينين ، بما في ذلك β -catenin / Wnt ، NF- κ B ، JAK / STAT ، MAPK / ERK ، PI3K / AKT ، miRNA ، TRAIL. نناقش أيضًا الاستراتيجيات التجميعية لتعزيز التأثير المضاد للسرطان للأبجينين على أنواع السرطان المختلفة بواسطة النماذج التجريبية في الجسم الحي وفي المختبر ووظائف الأبجينين ضد الخلايا الجذعية السرطانية. توضح هذه البيانات أن الأبجينين هو كاشف واعد لعلاج السرطان. يبدو أن الأبجينين لديه القدرة على تطويره إما كمكمل غذائي أو كعامل علاج كيميائي مساعد لعلاج السرطان.

الكلمات المفتاحية: الأبجينين ، السرطان ، الأدوية المضادة للسرطان ، مسارات الإشارة ، موت الخلايا المبرمج ، الخلايا الجذعية السرطانية

Résumé

L'apigénine est un flavonoïde alimentaire commun qui est abondamment présent dans de nombreux fruits, légumes et herbes médicinales chinoises et remplit de multiples fonctions physiologiques, telles que de fortes activités anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes et antivirales et une réduction de la pression artérielle. Par conséquent, l'apigénine est utilisée comme médicament traditionnel depuis des siècles. Récemment, l'apigénine a été largement étudiée pour ses activités anticancéreuses et sa faible toxicité. Il a été rapporté que l'apigénine supprime divers cancers humains *in vitro* et *in vivo* par de multiples effets biologiques, tels que le déclenchement de l'apoptose cellulaire et de l'autophagie, l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire, la suppression de la migration et de l'invasion cellulaire et la stimulation d'une réponse immunitaire. Dans cette revue, nous nous concentrons sur les avancées les plus récentes dans les effets anticancéreux de l'apigénine et leurs mécanismes sous-jacents, et nous résumons les voies de signalisation modulées par l'apigénine, y compris le PI3K/AKT, MAPK/ERK, JAK/STAT, voies NF- κ B et Wnt/ β -caténine, miARN, TRAIL. Nous discutons également des stratégies combinatoires pour améliorer l'effet anticancéreux de l'apigénine sur divers cancers par des modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* et Les fonctions de l'apigénine contre les cellules souches cancéreuses. Ces données démontrent que l'apigénine est un réactif prometteur pour le traitement du cancer. L'apigénine semble avoir le potentiel d'être développée soit comme complément alimentaire, soit comme agent chimiothérapeutiques adjuvant pour le traitement du cancer.

Mots clés : Apigénine, Cancer, Anticancéreux, Voies de signalisation, Apoptose, Cellules souches cancéreuses

Abstract

Apigenin is a common dietary flavonoid that is abundantly present in many fruits, vegetables and Chinese herbal medicines and performs multiple physiological functions, such as strong anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial and antiviral activities and lowering blood pressure. . Therefore, apigenin has been used as a traditional medicine for centuries. Recently, apigenin has been widely studied for its anti-cancer activities and low toxicity. Apigenin has been reported to suppress various human cancers in vitro and in vivo through multiple biological effects, such as initiation of cell apoptosis and autophagy, induction of cell cycle arrest, suppression of cell migration and invasion and stimulation of an immune response. In this review, we focus on the most recent advances in the anticancer effects of apigenin and their underlying mechanisms, and we summarize the signaling pathways modulated by apigenin, including PI3K/AKT, MAPK/ ERK, JAK/STAT, NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways, miRNA, TRAIL. We also discuss combinatorial strategies to enhance the anticancer effect of apigenin on various cancers by in vivo and in vitro experimental models and the functions of apigenin against cancer stem cells. These data demonstrate that apigenin is a promising reagent for the treatment of cancer. Apigenin appears to have the potential to be developed either as a dietary supplement or as an adjuvant chemotherapeutic agent for the treatment of cancer.

Key words: Apigenin, Cancer, Anticancer, Signaling pathways, Apoptosis, Cancer stem cells

Sommaire

REMERCIEMENTS

DEDICACE

RESUME

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION..... 01

Partie 01 : Apigénine

1. Définition de l'Apigénine 03

2. Structure chimique et propriétés de l'apigénine..... 03

3. Conjugués d'apigénine dans les plantes..... 05

4. Solubilité et Stabilité de l'apigénine..... 07

5. Source d'apigénine.....08

6. Biosynthèse de l'apigénine 9

7. Pharmacocinétique de l'Apigénine..... 11

7.1. Absorption..... 11

7.2. Distribution..... 11

7.3. Métabolisme..... 11

7.4. Excretion..... 12

7.5. Biodisponibilité..... 13

8. Métabolisme et recyclage de l'apigénine et de ses métabolites.....15

9. Activités pharmacologiques de l'apigénine.....18

10. L'apigénine et la santé humaine..... 20

11. Utilisation de l'apigénine comme phytothérapie ou aliment fonctionnel..... 22

12. Apigénine et COVID-19.....	23
13. Essais cliniques avec l'apigénine.....	24
14. Effets secondaires possibles de l'apigénine.....	25

Partie 02 : Cancer

1. Histoire du cancer.....	27
1.1. Origine du mot cancer.....	27
2. Définition du cancer.....	27
3. Les origines du cancer.....	28
3.1. Naissance des cellules clones cancéreuses.....	28
3.1.1. Mutations génétiques et cancer.....	28
3.1.2. Autre mode d'acquisition de mutations : la fusion cellulaire.....	29
3.2. Progression de la tumeur et hétérogénéité tumorale.....	29
4. Mécanisme de La cancérogenèse.....	30
5. Les caractéristiques des cellules cancéreuses.....	32
6. Signalisation et cancer.....	35
6.1. Oncogène.....	35
6.2. Gene suppresseur de tumeur.....	36
6.3. Voie de signalisation.....	36
6.3.1. Les récepteurs tyrosine kinases (RTK).....	36
6.3.2. Voie RAS.....	37
6.3.3. Voie PI3K.....	38
7. Types du cancer.....	39
7.1. Cancer par type de cellule ou de tissu.....	39
7.1.1. Carcinome.....	40
7.1.2. Sarcome.....	40
7.1.3. Lymphome.....	40
7.1.4. Myélome.....	40

7.1.5. Leucémie.....	41
7.2. Cancer par partie du corps/système.....	41
7.2.1. Cancer du cerveau et du système nerveux central.....	41
7.2.2. Cancer de tête et de cou.....	41
7.2.3. Cancer du sein.....	42
7.2.4. Cancers respiratoires.....	42
7.2.4.1. Cancer du poumon.....	42
7.2.5. Cancers du système digestif.....	42
7.2.6. Cancers du système urinaire.....	43
7.2.6.1. Cancer du rein.....	43
7.2.6.2. Cancer de la vessie.....	43
7.2.6.3. Cancer de prostate.....	44
7.2.7. Cancers de l'appareil reproducteur.....	44
7.2.7.1. Cancer de l'ovaire.....	44
7.2.7.2. Cancer du col de l'utérus.....	44
7.3. Cancers professionnels.....	45
7.3.1. Définitions et généralités.....	45
7.3.2. Principaux facteurs de risque.....	46
7.3.3. Principes du dépistage.....	48
8. Statistique et Données épidémiologiques.....	49
8.1. Statistique.....	49
8.2. Données épidémiologiques.....	49
8.2.1. Dans le monde.....	49
8.2.1.1. Ampleur des cancers dans les pays développés.....	50
8.2.1.2. Ampleur du fardeau des cancers dans les pays en développement.....	51
8.2.2. Epidémiologie du cancer en Algérie.....	53
8.2.2.1. Incidence et mortalité liée au cancer en Algérie.....	55

8.2.2.2. Principaux cancers en Algérie.....	56
9. Facteurs de risque des cancers.....	57
9.1. Tabac.....	57
9.2. Alcool.....	58
9.3. Facteurs nutritionnels.....	58
9.4. Facteurs de risque environnementaux et expositions professionnelles.....	59
9.5. Facteurs de risque infectieux.....	59
10. inflammation et le cancer.....	60
11. Traitement du cancer.....	63
11.1. Chirurgie.....	63
11.2. Radiothérapie.....	63
11.3. Chimiothérapie.....	64
11.4. Traitements ciblés.....	65
11.5. Hormonothérapie.....	65
11.6. Immunothérapie.....	66
12. Diagnostic du cancer.....	66
12.1. Cliniques.....	66
12.1.1. Signe généraux d'appel.....	66
12.1.2. Signes d'appel par systèmes.....	66
12.2. Para clinique.....	67
12.2.1. Biologie.....	67
12.2.2. Imagerie.....	68
12.3. Diagnostic.....	69
12.3.1. Obtention d'un échantillon de tissu tumoral.....	69
12.3.2. Analyse anatomo-cytopathologique.....	69
12.3.3. Examen cytopathologique.....	70
12.3.4. Examen histopathologique.....	71

12.4. Evaluation du pronostic des cancers.....	71
12.4.1. Starification: notion de classification TNM, notion de stade et corrélation avec le pronostic.....	71
12.5. Les marqueurs tumoraux.....	72
13. Catégories de tumeur.....	74
13.1. Tumeur bénigne.....	74
13.2. Tumeur maligne.....	74
14. cancer et expérimentation	75

Partie 03 : Apigénine – cancer

1. Rôle de l'apigénine dans le cancer.....	77
2. Voies de signalisation modulées par l'apigénine dans le traitement du cancer.....	77
2.1. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.	77
2.2. Signalisation MAPK/ERK.....	80
2.3. Voie de signalisation NF- κ B.....	82
2.4. Signalisation JAK/STAT.....	83
2.5. Signalisation Wnt/ β -caténine.....	86
2.6. Modulation de la voie TRAIL par l'Apigénine.....	87
2.7. Interaction apigénine et miARN : une nouvelle voie potentielle pour le traitement du cancer.....	89
3. Mécanismes cellulaires de l'action de l'apigénine sur le cancer	91
3.1. Modulation du cycle cellulaire	91
3.2. Induction de la mort cellulaire programmée	92
3.2.1. Apoptose.....	92
3.2.2. Induction de l'autophagie.....	95
3.3. Inhibition de la métastase , l'angiogenèse migration et l'invasion des cellules cancéreuses.....	97
3.4. Induction de réponses immunitaires.....	98

3.5. Cytotoxicité sur les cellules souches cancéreuses	99
4. Le potentiel thérapeutique de l'apigénine dans le traitement du cancer.....	100
CONCLUSION ET PERSPECTIVE	109
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	110

LISTE DES FIGURES

Numéro du figure	Titre	Page
01	Source végétale et produits transformés d'APG (A et B). Structure chimique de l'APG (C)	3
02	Structure chimique de l'apigénine	3
03	Conjugués d'apigénine dans les plantes	5
04	Structures d'apigénine et de ses dérivés glycosidiques, glucuronides, acétylés et esters méthyliques	6
05	Principaux aliments contenant de l'apigénine	8
06	Structure chimique et biosynthèse de l'apigénine	10
07	Un modèle généralisé d'absorption et de distribution d'apigénine chez l'homme et d'autres modèles de mammifères	13
08	Propriétés pharmacologiques de l'apigénine	19
09	compliment alimentaire de l'Apigénine	20
10	les activités de l'apigénine contre différentes maladies	22
11	Naissance d'une « cellule souche cancéreuse » à partir des cellules souches, des cellules progenetrices ou des cellules différenciées ayant acquis une mutation.	29
12	Acquisitions de mutations et heterogeneite tumorale	30
13	Les étapes la cancérisation	31
14	La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant un grand nombre d'événements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes anti-métastases	32
15	Les 6 premières caractéristiques du cancer	33
16	Les 4 dernières caractéristiques du cancer ajoutées récemment suite aux dernières études et à une réflexion plus approfondie.	33
17	Les 10 caractéristiques de la cellule cancéreuse.	34
18	Les différentes thérapies existantes pour traiter le cancer basées sur les 10 caractéristiques du cancer	35
19	Voies de signalisation intracellulaires clés régulées par des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs	37

20	les types du cancer par type de cellule ou de tissu	39
21	Illustration du cancer colorectal	43
22	Incidence et mortalité des principaux cancer dans le monde en 2008	50
23	Incidence et mortalité par cancer dans le monde	51
24	Taux de mortalité par cancers chez le sexe féminin en Afrique	52
25	Taux d'incidence par cancers chez le sexe féminin en Afrique	53
26	Les 5 cancers masculins les plus fréquents en Algérie – 2017	55
27	Le tabac, facteur de risque dans la survenue de plusieurs cancers.	58
28	Facteurs de risque du cancer.	60
29	Immuno-édition tumorale	62
30	Traitement d'un cancer : plusieurs modalités thérapeutiques.	63
31	Modulation de la voie PI3K/AKT/MTOR par l'apigénine	78
32	Inhibition de la voie ERK/MAPK par l'apigénine.	81
33	Régulation à la baisse de la voie NF- κ B par l'apigénine	82
34	Inhibition de la voie JAK/STAT par l'apigénine	84
35	Une représentation schématique des différentes voies de signalisation cellulaire modulées par l'Apigénine.	88
36	mécanismes responsables de la réduction tumorale induite par l'Apigénine dans les modèles avec PC(cancer du pancréas)	90
37	L'effet de l'apigénine sur la voie extrinsèque de l'apoptose	93
38	effet de l'apigénine sur la voie intrinsèque de l'apoptose dans les cellules cancéreuses	94
39	Effet de l'apigénine sur l'autophagie dans le cancer.	96
40	Activité anticancéreuse de l'apigénine	102

LISTE DES TABLEAUX

Numéro du tableau	Titre	Page
01	propriétés physico-chimique de l'apigénine	4
02	Les meilleures et les plus puissantes sources alimentaires d'apigénine	9
03	Principaux CYP affectant le métabolisme de l'apigénine	17
04	Principaux facteurs de risque de cancers professionnels	46
05	Nouveaux cas de cancers enregistrés en Algérie de 2015 à 2017	54
06	Taux d'incidences annuels bruts par sexe – Algérie : 2015-2017	54
07	Les cancers les plus fréquents chez l'homme, Algérie 2014	56
08	Les cancers les plus fréquents chez la femme, Algérie 2014	57
09	marqueurs sériques tumoraux, synthèse des recommandations	73
10	Modèles expérimentaux de cancer	75
11	études in vitro et in vivo sur les effets du traitement à l'apigénine dans divers cancers	103

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMPK: AMP-activated protein kinase (AMPK).

AIF : Apoptosis inducing factor.

ACC : carcinome adénoïde kystique

AP-1 : Activator protein-1.

APC : polypose adénomateuse coli.

Apaf-1 : facteur d'activation de la protéase apoptotique

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

Akt : protéine kinase B

AMP : Adénosine mono phosphate

ADH : hormone antidiurétique

ATP : Adénosine triphosphate

AFP : alphafoetoprotéine

ACE : antigène carcino-embryonnaire

BRCA1, 2: Breast cancer tumor suppressor genes 1 and 2.

Bad: Bcl-2-associated death promoter

Bax: Bcl-2-associated X factor

Bcl-xL: B-cell lymphoma extra large

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

Bid: BH3 interacting-domain death agonist

Bik: Bcl-2-interacting killer

BCS : Système de classification biopharmaceutique

BTP : bâtiment et travaux publique

BZ : benzodiazépines

CA : cancer antigen

4-CL : 4-coumaroyl coenzyme-A ligase

CSC : cellules souches cancéreuses

CHS: Chalone Synthase

3 CLpro: 3-chymotrypsin like protease

COX -2: Cyclooxygénase-2.

CYP: cytochrome p.

CK: Caséine Kinase

CAM-1 : Inter cellular Adhesion Molecule 1.

CDK1 : cycline-dependent kinase 1

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

CMR : cancérogènes mutagènes reprotoxiques

CHC : carcinome hépatocellulaire

CCR : cancer colorectal

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen -4

CXC : petites chimiokines qui contiennent la séquence cys-x-cys à leur extrémité C-terminale

CRP : protéine C réactive

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CHI : cellules d'E. Coli

DR4 : récepteur de mort 4

DFE : Facteur de fragmentation de l'ADN

DMSO : Dimethyl sulfoxide

DMF : Diméthylformamide

DMBA : diméthylbanz anthracène

DMH : Diméthylhydrazine

ERK : kinase régulée par un signal extracellulaire

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique

ErbB2: Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2.

ER : récepteur des œstrogènes.

E4P : l'érythrose-4-phosphate

EMT : transition épithéliale-mésenchymateuse

EGF : facteur de croissance épidermique

FYN: Cytoplasmic tyrosine kinase of the SRC family.

FAK : focal adhesion kinase

FGI : facteur de croissance analogue à l'insuline

FNS : enzymes flavone synthase

GABA: L'acide gamma-aminobutyrique

GI: Gastro-Intestinal

GST: Glutathion S-transférases.

GLUT1: Glucose transporter 1.

GADD: Growth Arrest DNA Damage.

GRP78: glucose-regulated protein 78 kDa.

GSK3 β : Glycogen synthase kinase 3.

GDP: guanine nucléotide diphosphate.

GTP: guanine nucléotide triphosphate.

GEF: Guanine nucleotide exchange factors.

GAP : protéines activatrices de GTPases.

GPL : gaz de pétrole liquéfié

HIF : facteur inductible par l'hypoxie.

HDAC: Histone deacetylases.

HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

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

HAM-D : Hamilton Depression Rating

HPV : papillomavirus humain

HGF : facteur de croissance des hépatocytes

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HCG : hormone chorionique gonadotrophique

INCa : Institut National du Cancer

IFN : interféron

IL : interleukine

IM : médiateur inflammatoire

Id1 : inhibiteur de différenciation ou protéine de liaison à l'ADN 1.

IGF1R: Insulin-like growth factor-I receptor.

IFNB1: Interferon beta 1.

IFN- γ : interféron gamma.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1.

IGFBP-3: Insulin-like growth factor binding protein 3.

IKK α : I-Kappa-B kinase alpha

I κ B: kinase alpha.

IL : Interleukine.

Identifiant : Inhibiteur de différenciation ou protéine de liaison à l'ADN.

IGFBP: Insulin-like growth factor-binding protein.

INOS : L'oxyde nitrique synthase inductible.

InVS : Institut de veille sanitaire

IARC: International Agency for Research on Cancer

JAK-STAT3: Janus kinase/signal transducers and activators of transcription 3.

JNK: kinase N-terminale c-Jun.

LKB: Serine-threonine kinase, enhancer of AMPK activity.

LEF : facteur activateur lymphoïde

LPS : les lipopolysaccharides

LDH : lactate déshydrogénase

LNH : lymphome non hodgkinien

LH : lymphome hodgkinien

LLC : leucémie lymphoïde chronique

MEK: Multi-specificity kinase activated by RAF.

mTOR: mechanistic target of rapamycin.

Myc : myelocytoamatosis viral oncogene homolog

MLL: Mixed-lineage Leukemia

MAPK: Mitogen-activated protein kinases (MAPK)

MDM2 : Mouse double minute 2 homolog.

MMP : Matrix metalloproteinase

Mpro : Main protease

MDSC : cellules suppressives myéloïdes

MNNG : N-méthyl-N-nitroN-nitrosoguanidine

NF- κ B: facteur nucléaire-kappaB

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Nrf2: Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2.

NSCLC: Non-small cell lung cancer.

NK : natural killer

NSE : Enolase neurospécifique

ODC : ornithine décarboxylase

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé

OXPHOS : oxydative phosphorylation

ONS : Office national des statistiques

PTP1B : Protein tyrosine phosphatase 1B

PARP : poly (ADP-ribose) polymérase

PEP : phosphoénol pyruvate

PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase

PMA: phorbol 12-myristate 13-acétate

PD-L1: Programmed death-ligand 1.

PGE2: Prostaglandin E2.

PIG3: p53-inducible gene 3.

PKC: Protein Kinase C.

PTEN: Phosphatase and tensin homolog.

PUMA: p53 upregulated modulator of apoptosis

PKC : protéine kinase C.

PCNA : Proliferating cell nuclear agent

PLpro : Papain-like protease.

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase

PTH-rp : parathyroid hormone -related protein

PSA : prostate specific antigen

pRB : protéine du rétinoblastome

RA : récepteur aux androgens.

RAS : Small guanine nucleotide binding protein. Rat sarcoma viral oncogene homolog

RB : Retinoblastoma tumor suppressor – transcriptional regulator.

RBI : inhibiteur bi fonctionnel de Ragi

RdRp : L'ARN polymérase dépendante de l'ARN.

RTK : Récepteur Tyrosine Kinase.

RAF : l'acronyme de Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

ROS : reactive oxygen species espèces réactives de l'oxygène

SRC : Cytoplasmic tyrosine kinase.

SLP : lipopolysaccharide.

SNC : système nerveux central

SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

SCC : squamous cell carcinoma

SUMER: Surveillance médicale des risques

SOD : Super Oxyde Dismutase

TAL : Tyrosine Ammoniac Lyase

TP53 : factor Tumor Protein 53

TNF: facteur de nécrose tumoral

TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand.

TNF : facteur de nécrose tumorale

TADC : cellules dendritiques associées aux tumeurs

TAM : macrophages associés aux tumeurs

TGF- β : facteur de croissance transformant β

TAP : scanner thoraco abdominopelvien.

TNM : Tumeur, Nodes (terme anglais pour les ganglions lymphatiques) , Métastases

TADC : cellules dendritiques associées aux tumeurs

TAM : macrophages associés aux tumeurs

UPAR : urokinase-type plasminogen activator receptor

UV : ultra-violet

VEGF : Vascular endothelial growth factor

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein .

Introduction

INTRODUCTION

L'incidence et la mortalité du cancer augmentent rapidement et c'est la principale cause de décès, avec 10 millions de décès dans le monde (**Sung et al., 2021**). De nos jours, les chercheurs en sciences de la santé se concentrent principalement sur les plantes médicinales ou les composés naturels aux propriétés anticancéreuses pour améliorer les problèmes de cancer. L'accumulation de preuves provenant d'études antérieures indique que les composants alimentaires peuvent modifier de manière significative l'histoire naturelle de la cancérogenèse et qu'il existe une corrélation inverse entre une consommation élevée de fruits et de légumes et l'incidence de certains cancers (**Knekt et al., 2002 ; Manson et al., 2003**). Parmi les herbes, les flavonoïdes sont un énorme sous-groupe de la famille des composés polyphénoliques naturels qui sont la conséquence du métabolisme secondaire des plantes (**Cermak et al., 2006**). Actuellement, les scientifiques ont prouvé que les flavonoïdes ont été efficaces dans la prévention ainsi que dans le contrôle des complexes de maladies courantes, y compris le cancer (**Chen et al., 2013**).

Les flavonoïdes ont été considérés comme ayant un intérêt scientifique, car ils présentent de nombreuses activités pharmacologiques telles que l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, anti-radicaux libres et anti-cancer, régulant la prolifération cellulaire, l'induction de l'apoptose, empêchant l'agrégation plaquettaire ainsi que réduire les taux plasmatiques de lipoprotéines de basse densité (**Yang et al., 2001**). Parmi les plus de 6000 flavonoïdes différents, l'apigénine, la myricétine, la quercétine, la lutéoline et le kaempférol sont les cinq flavonoïdes végétaux les plus omniprésents (**Tang et al., 2017**). L'apigénine (APG) est un flavonoïde consommable (4',5,7-trihydroxyflavone) qui a été popularisé en tant que médicament favorisant la santé ces dernières années en raison de sa faible toxicité intrinsèque et de ses activités distinctes sur la normale par rapport au cancer, par rapport à d'autres structurellement (**Gupta et al., 2001**). Les puissantes activités antioxydantes et anti-inflammatoires de l'apigénine sont une raison considérable de ses effets préventifs probables contre le cancer. Plus significativement, l'apigénine participe de manière significative à la prévention du cancer par l'induction de l'apoptose dans diverses lignées cellulaires ainsi que dans des modèles animaux (**Singh et al., 2012 ; Kaur et al., 2008**).

Dans le cadre de ces constatations scientifiques, nous avons élaboré une recherche bibliographique qui vise à étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires ainsi que les voies de signalisation de l'apigénine impliqués dans la prévention et la thérapie du cancer.

Partie 01
Apigénine

1. Définition de l'Apigénine

L'apigénine, qui a le nom chimique 4', 5, 7,-trihydroxyflavone est une substance naturelle de la classe des flavones qui est un aglycone de multiples glycosides naturels. L'Apigénine se trouve dans une variété de fruits et de légumes ainsi que certaines herbes médicinales (**figure 01**) (**Kim et al., 2019**). Des études ont montré que l'apigénine a une large gamme de potentiel thérapeutique, y compris anticancéreux, anti-inflammatoire, antioxydant, et bien plus (**Salehi et al., 2019 ; Imran et al., 2020**). Apigénine a une très faible solubilité dans l'eau et une lipophilie élevée, il a une gamme limitée d'applications cliniques (**Xu et al., 2021**). C'est une poudre cristalline jaune à un petit poids moléculaire (MW 270,24).



Figure 01. Source végétale et produits transformés d'APG (A et B). Structure chimique de l'Apigénine (C) (**Bi et al., 2023**).

2. Structure chimique et propriétés de l'apigénine

Le nom chimique de l'apigénine, un flavonoïde dans la classe structurale des flavones, est 4', 5, 7-trihydroxyflavone (**Figure 02**).

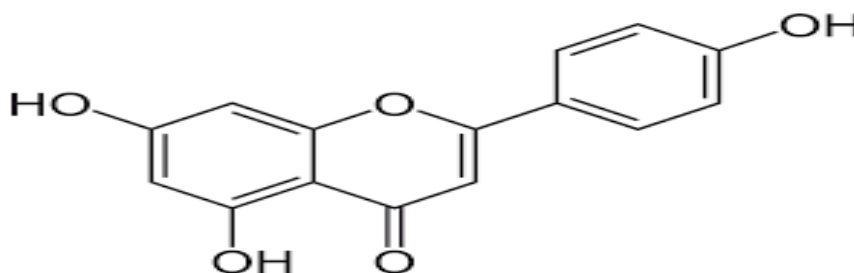


Figure 02. Structure chimique de l'apigénine (**Bhagwhat et al., 2011**).

Apigénine flavonoïde de faible poids moléculaire. Les aiguilles jaunes avec une formule structurale de (MW 270.24) sont de forme pure. L'apigénine a un point de fusion de 347,5°C, est essentiellement insoluble dans l'eau, et légèrement soluble dans l'alcool chaud et est soluble dans des solutions faibles de hydroxyle de potassium (KOH) et de Diméthylsulfoxyde (DMSO). Il ne peut pas être utilisé avec des agents oxydants puissants. L'apigénine pure étant extrêmement fragile, il est conseillé de la conserver à -20 °C (**Budavari, 1997**). L'apigénine est un constituant majeur de la camomille, qui est reconnue pour ses effets antispasmodiques et antibactériens. De plus, les préparations de camomille sont largement utilisées dans la peau produits de soin pour réduire l'inflammation cutanée et autre maladies dermatologiques (**Graf , 2000**). La teinture alcoolique de toutes plantes à fleurs de camomille a été utilisée par voie topique comme rinçage, gargarisme, crème, pommade ou additif pour le bain. Il a aussi été utilisé comme inhalant de vapeur. Ces dernières années, l'apigénine est de plus en plus reconnu comme un agent chimiopréventif du cancer.

Tableau 01. Propriétés physico-chimique de l'apigénine (**Chemichcalbook ,2017 ; Manger, 2003**).

Propriétés	
Classification international (CASA)	000520-36-5.
Formule brute	C ₁₅ H ₁₀ O ₅ .
Nom chimique	5 , 7 ,4'trihydroxyflavan-2-one.
Poids moléculaire	270,2 g /mol.
Potentiel de lipophile	3,02.
Solubilité	Soluble dans le DMSO et dans l'éthanol.
Absorption dan ultraviolet (uv)	Aux longueurs d'ondes $\lambda = 268,335\text{nm}$.
Point de fusion	300°
Point d'ébullition	333,35 (estimation approximative)
Densité	1,2319 (estimation approximative)
Indice de réfraction	1.6000 (estimation)
Température de stockage	2-8°C
Solubilité DMSO	27mg /ml
Forme	Poudre
Couleur	Jaune

3. Conjugués d'apigénine dans les plantes

De nombreux glycosides naturels dans les plantes sont créés lorsque l'apigénine et les sucres sont combinés (**Figure 03 ; Figure 04**)

- Apiine (apigénine 7-O-apioglucoside), isolée du persil et du céleri (**Meyer et al., 2006**).
- L'apigetrine (apigénine 7-glucoside), présente dans *Teucrium gnaphalodes* (**Barberan et al., 1985**) et dans les racines de café de pissenlit.
- Vitexine (apigénine 8-C-glucoside), présente dans le haricot mungo (**Peng et al., 2008**) et dans les feuilles de bambou,
- Isovitexine (apigénine 6-C-glucoside), trouvée dans le haricot mungo, (**Peng et al., 2008**).

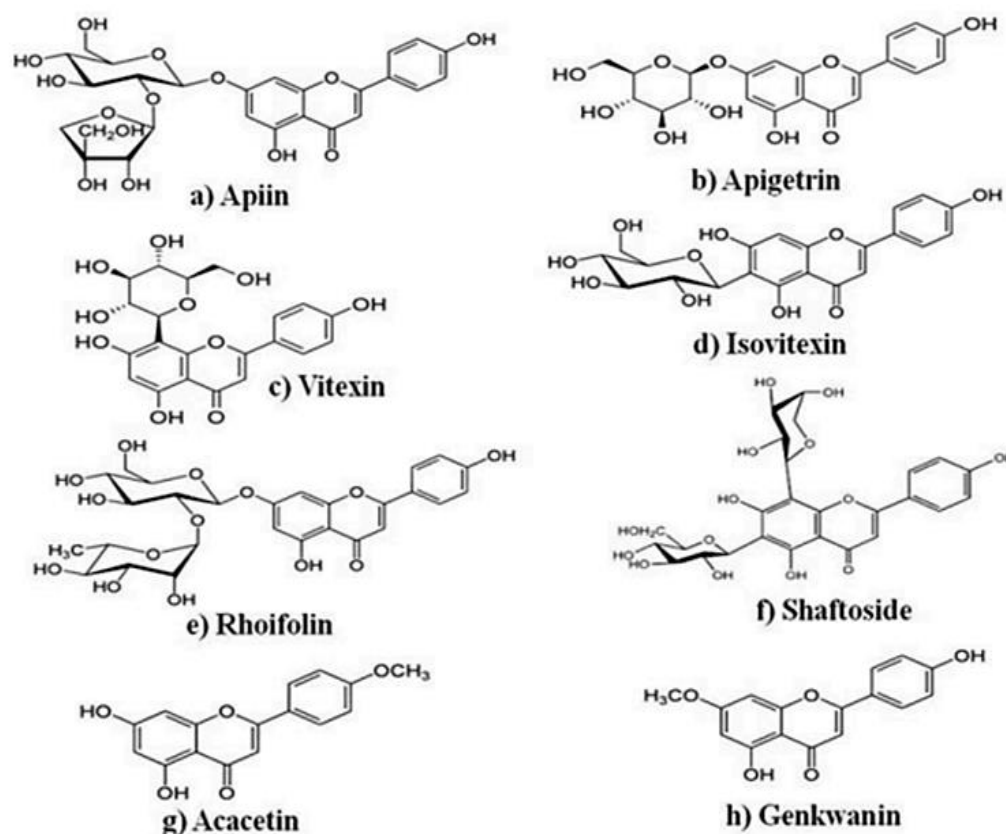


Figure 03. Conjugués d'apigénine dans les plantes (**Li et al., 2013**).

- Rhoifoline (apigénine 7-O-néohespéridoside), isolée des feuilles de *Rhus succedanea*, *Citrus grandis*. (**Rao et al., 2011**).
- Schaftoside (apigénine 6-C-glucoside 8-C-arabinoside), isolé d'*Arisaema heterophyllum*. (**Chen & Liu, 2009**).

- Acacétine (4'- méthoxy 5,7-dihydroxyflavone), trouvée dans *Turnera diffusa*, (Zhao et al.,2008) *Chrysanthème morifolium*. (Hu et al.,1994).
- Genkwanine (4',5-Dihydroxy-7-méthoxyflavone), elle est synthétisée dans *Daphne genkwa*, graines d'*Alnus glutinosa*. (O'Rourke et al., 2005).

Apigénine-6-C- β -fucopyranoside et apigénine-6-C-(2''-O- α -rhamnopyranosyl)- β -fucopyranoside obtenu à partir d'Averrhoa carambole, la cosmosine de *Citrus grandis*, apigénine 7-O (6-malonyl β -Dglucoside) sont parmi de nombreux autres dérivés de l'apigénine.

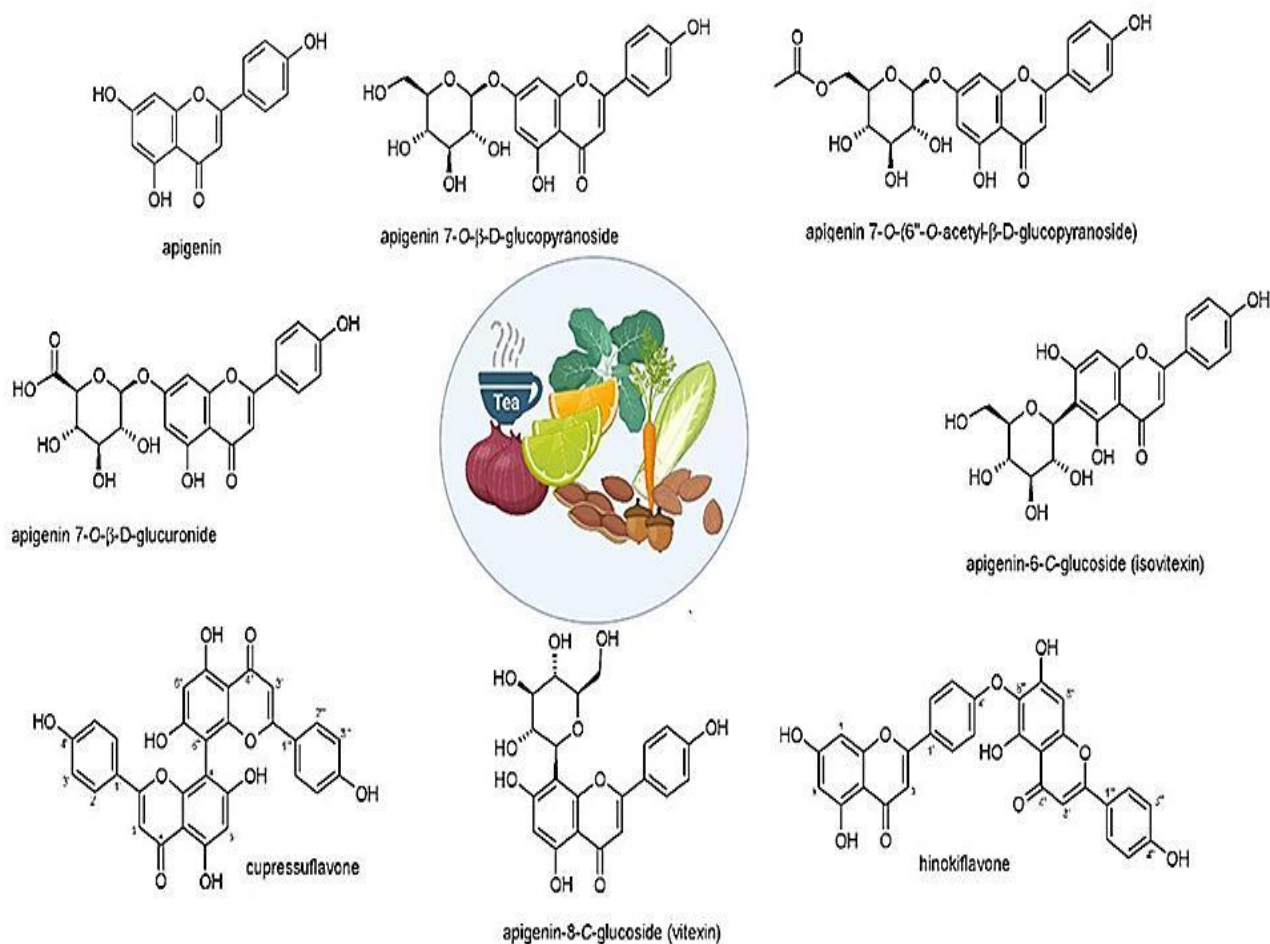


Figure 04. Structures d'apigénine et de ses dérivés glycosidiques, glucuronides, acétylés et esters méthyliques (Salehi et al., 2019).

4. solubilité et stabilité de l'apigénine

La compréhension de la solubilité et de la stabilité de l'apigénine est la condition préalable des expériences qui étudient les effets antimicrobiens de l'apigénine dans des solutions aqueuses. La substance apigénine est essentiellement insoluble dans les solvants hautement polaires comme l'eau (0,00135 mg/mL) et les solvants non polaires comme le liquide de silice et l'huile de carthame (0,00317 mg/mL) (**Lakshmanan et al., 2015 ; Li et al., 1997**).

D'autres études sur la solubilité de l'apigénine dans les solutions aqueuses montrent qu'elle varie de 0,001 à 1,63 mg/mL dans des solvants non polaires (**Nabavi et al., 2015**). et 2,16 g/mL dans un tampon phosphate à pH 7,55 (**Zhang et al., 2012**). Dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'apigénine est librement soluble. Une source a estimé la solubilité à être supérieure à 100 mg/mL, cependant une autre source a démontré que la solubilité approximative de l'apigénine dans l'éthanol, le DMSO et le Diméthylformamide (DMF) purifiés avec un gaz inerte était entre 0,03 et 25 mg/ml (**Li et al., 1997**).

Par conséquent, pour augmenter la solubilité, des solvants organiques comme le DMSO (**Wang et al., 2017**) et le Tween 80 sont utilisés pour dissoudre l'apigénine avant de l'ajouter à une solution aqueuse.

Selon le Système de classification biopharmaceutique (BCS), qui présente des caractéristiques telles qu'une faible solubilité et une perméabilité élevée, l'apigénine est classée comme médicament de classe II en raison de sa perméabilité élevée (**Zhang et al., 2012 ; Telange et al., 2017**).

L'apigénine pure est généralement considérée comme instable pour un stockage à long terme à température ambiante et nécessite un stockage à -20°C (**Patel et al., 2007**). Il est conseillé de préparer des solutions fraîches lorsque c'est nécessaire pour les utiliser dans des expériences. Les chercheurs ont examiné la stabilité de l'apigénine dans diverses circonstances. Après 30 minutes de chauffage à reflux dans l'eau, 24 heures de macération, ou 5 minutes de radiation de micro-onde sous 500 W, 93 à 95 % d'apigénine a été récupéré pour chaque condition (**Beisaga, 2011**). Pourtant, seulement 86 % du produit ont été récupérés après extraction par ultrasons, ce qui a provoqué la dégradation du produit. Une autre étude a révélé que dans le plasma de rat l'apigénine était stable dans trois conditions : 24 heures à température ambiante, au moins 4 semaines lorsqu'elle était conservée congelée à -

20°C et après au moins trois cycles de congélation-décongélation (Duan *et al.*, 2011 ; Shi *et al.*, 2011).

5. Source d'apigénine

L'apigénine se présente naturellement sous forme d'apigénine-7-O-glucoside et d'autres dérivés acylés obtenue à partir de fleurs séchées de *Matricaria chamomilla*, une herbe annuelle originaire de l'Asie occidentale et de l'Europe et naturalisée en Australie, Grande-Bretagne et États-Unis, l'apigénine se trouve comme ingrédient spécial dans le thé à la camomille. Les boissons à base de camomille contiennent entre 0,8 % et 1,2 % d'apigénine ainsi que des huiles essentielles aux propriétés aromatiques, aromatisantes et colorantes. De plus, l'apigénine peut être trouvée dans la bière et le vin rouge. L'apigénine est abondante dans un large éventail de sources naturelles, y compris les fruits et les légumes (Figure 05).

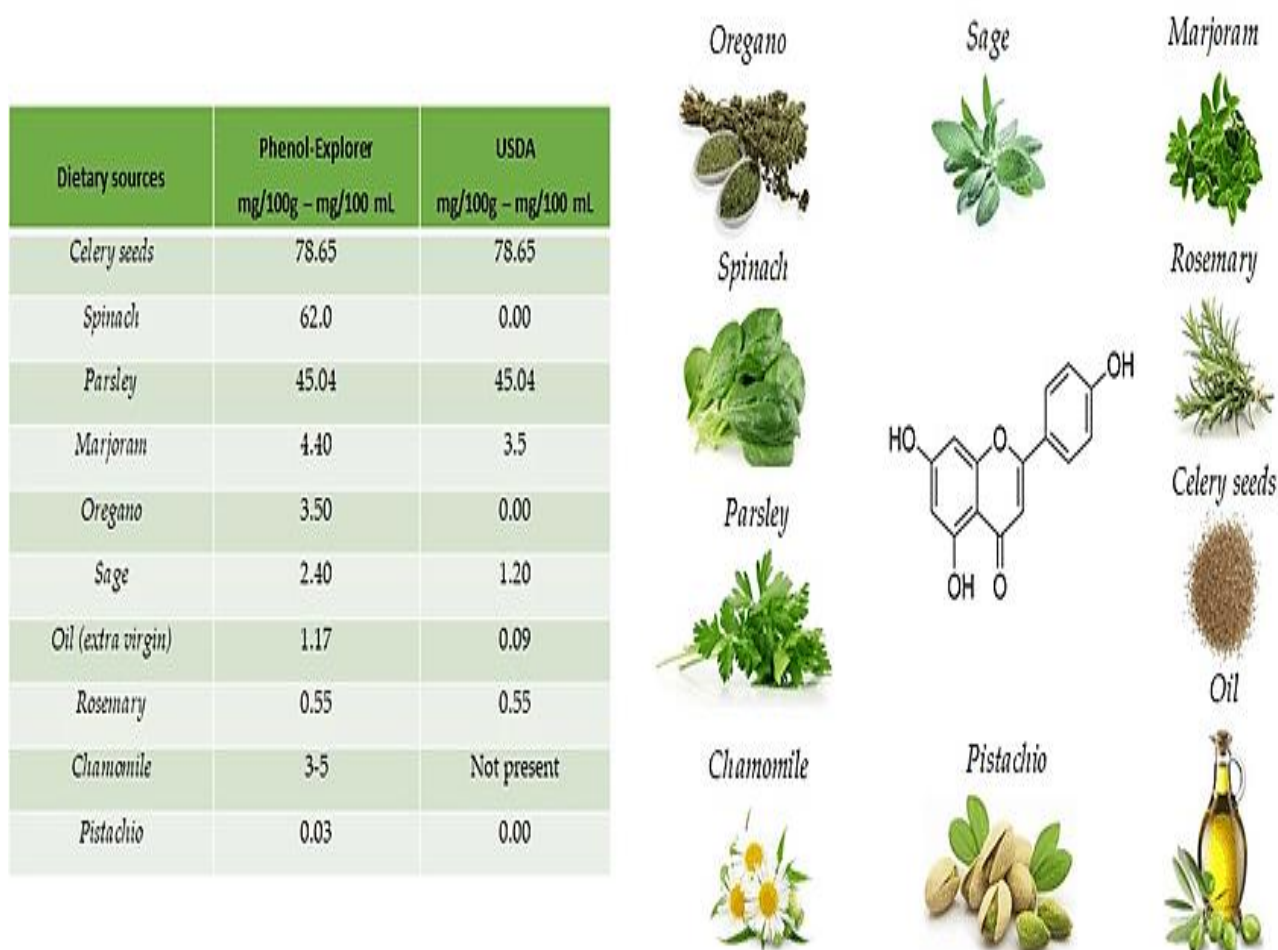


Figure 05 : Principaux aliments contenant de l'apigénine, selon la base de données Phenol Explore (<http://phenol-explorer.eu/>) et USDA Database pour la teneur en flavonoïdes de certains aliments (<https://www.ars.usda.gov/>) (Cannataro *et al.*, 2021).

Les meilleures sources d'apigénine incluent le persil, la camomille, le céleri, les épinards, les artichauts et l'origan, et les sources les plus riches se trouvent dans les formes séchées (Mckay & blumberg, 2006 ; Shukla & Gupta, 2010). La quantité maximale d'apigénine dans le persil séché était de 45 035 g/g. D'autres sources d'apigénine incluent les fleurs de camomille séchées, qui contiennent entre 3 000 et 5 000 g par gramme, les grains de cactus, qui contiennent 786,5 g par gramme, et la vigne chinoise et les baies de cactus, qui contiennent entre 622 g et 240,2 g par gramme (Tableau 02) (Sung *et al.*, 2016).

Tableau 02. Les meilleures et les plus puissantes sources alimentaires d'apigénine (Shankar *et al.*, 2017).

Plante	Teneur en apigénine
Persil séché	45035 (µg/g)
Fleur de camomille séchée	3000 à 5000 (µg/g)
Graines de céleri	786.5 (µg/g)
Epinards de la vigne	622 (µg/g)
Céleri chinois	240.2 (µg/g)

6. Biosynthèse de l'apigénine

De nombreuses plantes produisent de l'apigénine en tant que métabolite secondaire. Il existe de nombreuses plantes connues pour synthétiser l'apigénine et ses dérivés, y compris le persil, le céleri, les oignons, les oranges, la camomille, le maïs, le riz, le thé, les germes de blé, certaines herbes, ...etc. (Haytowitz *et al.*, 2006 ; Yan *et al.*, 2014). Essentiellement, les plantes créent tous les flavonoïdes à partir d'un voie de base unique appelée voie de l'acide shikimique.

Cette voie convertit l'érythrose-4-phosphate (E4P) et le phosphoénol pyruvate (PEP) du précurseur des glucides simples en acides aminés aromatiques. L'E4P et le PEP agissent comme des molécules d'initiation qui fusionnent sous l'influence de la dihydroarabino heptulosonate-7-phosphate synthase (DAHP synthase) pour former la dihydroarabino heptulosonate-7-phosphate. Le produit est ensuite transformé en déhydroquinate, déhydro shikimate, acide shikimique et anneau aromatique contenant des acides aminés (phénylalanine et tyrosine) sous l'influence des enzymes respectives illustrées à la (Figure 06). Les classes de flavonoïdes les plus abondantes dans les plantes sont dérivées de la désamination de la phénylalanine et tyrosine en acide cinnamique. L'acide cinnamique subit plusieurs étapes de

biosynthèse en aval produisant de la naringénine. Le principal intermédiaire dans la voie des flavones/anthocyanes, la naringénine sert de précurseur commun pour de nombre des flavonoïdes (Wen *et al.*, 2014 ; Wang *et al.*, 2011).

La voie hypothétique pour l'apigénine et ses dérivés est complète et bien définie par le processus de biosynthèse. La O- ou C-glycosylation, la méthylation et l'hydroxylation de l'apigénine pour produire ses dérivés sont considérées comme étant effectuées par des glycosyl transférases, des hydroxyl transférases et des méthyl transférases spécifiques.

Des études récentes ont démontré que six gènes d'origine végétale, y compris la tyrosine ammoniac lyase (TAL), la 4-coumaroyl coenzyme-A ligase (4-CL), la chalone synthase (CHS) et la chalone isomérase, peuvent être utilisés pour synthétiser l'O-méthyl les dérivés de l'apigénine, comme la genkwanine, dans les cellules d'E. Coli (CHI), ils contiennent les enzymes flavone synthase (FNS) et l'apigénine 7-O-méthyl transférase (POMT7). La genkwanine (7-O-méthyl apigénine) pourrait être produite à un taux de 41 g/L par la souche recombinante d'E. Coli.

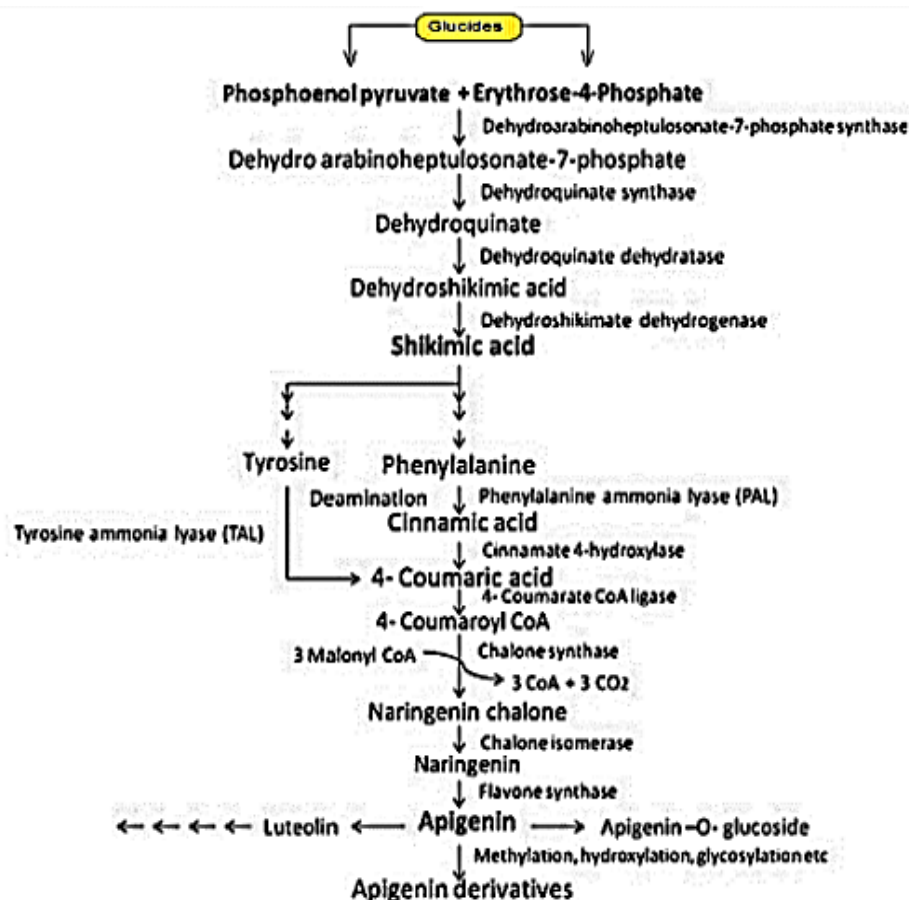


Figure 06. Biosynthèse de l'apigénine et de ses dérivés (Ali *et al.*, 2017).

7. Pharmacocinétique de l'Apigénine

En raison de sa faible solubilité dans les lipides et dans l'eau, l'apigénine a une disponibilité systémique limitée ; il est soit expulsé dans l'urine ou les fèces non absorbé ou est rapidement dégradé après absorption.

7.1. Absorption

L'ensemble du tractus gastro-intestinal, du côlon (non déglycosylé) à l'estomac (déglycosylé), est où l'apigénine est absorbée. l'apigénine est ingérée sous une forme glycosylée. Ces glucosides d'apigénine doivent être métabolisés en forme aglycone par des enzymes dans l'estomac et/ou l'intestin grêle, comme les β -glucosidases épithéliales, ou dans la microflore endogène du côlon, avant l'absorption systémique. Dans le duodénum et le jéjunum, l'apigénine est transportée par transport actif et diffusion passive, alors que dans l'iléon et le côlon, l'apigénine n'est que transportée par diffusion passive (**Zhang et al., 2012 ; Pforte et al., 1999**). L'apigénine absorbée via le tractus gastro-intestinal était sous une forme conjuguée (**Chen et al., 2003**). Il administrée par voie topique et absorbée dans les tissus cutanés localisés malgré le flux sanguin transdermique (**Li et al., 1996**).

7.2. Distribution

La présence d'apigénine n'a pas été retrouvée dans les reins et la lumière gastro-intestinal après 12 h d'administration de glycosides d'apigénine (extrait de flavonoïde). Il a été découvert dans le foie après 1,5 et 12 heures (**Pforte et al., 1999**). Après 10 jours, l'apigénine radiomarquée qui avait été administrée par voie orale a présenté une radioactivité de 0,4 % dans les reins, 1,2 % dans le foie, 9,4 % dans l'intestin, 12 % dans les selles et 51 % dans l'urine (**Gradolatto et al., 2005**). Les globules rouges du sang humain contiennent également de l'apigénine, se lie au site de liaison Fe^{3+} sur la glycoprotéine transferrine sérum humaine (**Zhang et al., 2013**). L'apigénine a un large volume de distribution in vivo et une bonne distribution dans les tissus grâce à sa capacité élevée de liaison au plasma.

7.3. Métabolisme

En raison de la faible biodisponibilité de l'apigénine, un métabolisme complet de l'apigénine se produit. Le métabolisme de l'apigénine se produit par réaction de conjugaison de phase II du métabolisme (sulfatation et glucuronidation).

Les cycles entériques et entérohépatiques sont tous deux impliqués dans la biotransformation de phase II de l'apigénine (**Tang *et al.*, 2012**), le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et le cytochrome P450 sont impliqués dans la phase I du métabolisme de l'apigénine dans le foie de rat. Le processus de phase II est venu après cette phase I. Après le processus de glucuronidation, le 3 -monoglucuronides et un métabolite de sulfatation ont été observés (**Gradolatto *et al.*, 2005**). Le plasma contenait les métabolites des deux processus. Dans les expériences *in vitro* et *in vivo*, d'autres enquêtes ont constaté que l'apigénine était sulfatée moins fréquemment qu'elle était glucuronidée (**Griffiths & Smith , 1972**).

Les réactions de conjugaison décomposent l'apigénine. L'apigénine subit une conjugaison importante dans le système gastro-intestinal avant d'être absorbée dans le sang et le foie (**Galijatovic *et al.*, 1999**). Selon certaines recherches, le foie et les intestins hydrolysent également l'apigénine pour un usage métabolique. Les glucosidases épithéliales sont responsables de la déglycosylation des glucosides d'apigénine. L'apigénine est également décomposé par les microsomes du foie (**Day *et al.*, 1998**).

7.4. Excretion

La majorité de l'apigénine est éliminée dans l'urine et les matières fécales. En particulier, 51,0 % et 12,0 % d'apigénine ont été trouvés dans l'urine et les fèces après une administration par voie unique du médicament. L'apigénine est principalement éliminée sous une forme non absorbée après l'administration (**Figure 07**) (**Gradolatto *et al.*, 2005**).

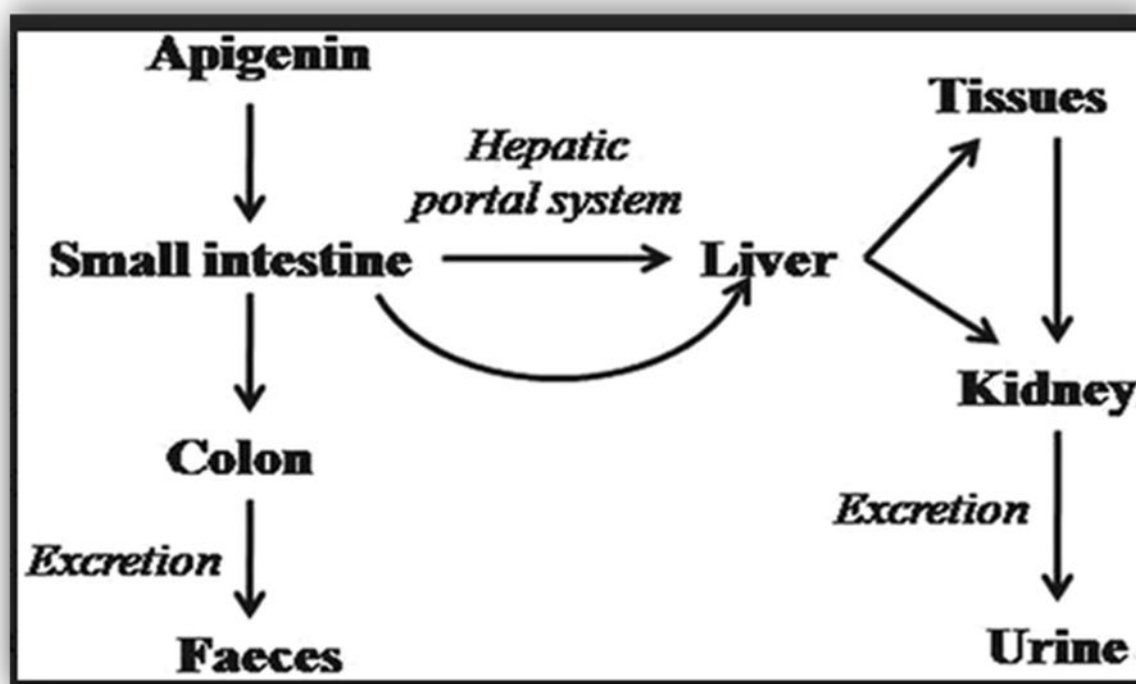


Figure 07. Un modèle généralisé d'absorption et de distribution d'apigénine chez l'homme et d'autres modèles de mammifères (Scalbert & Williamson, 2000).

7.5. Biodisponibilité

Selon le Système de classification biopharmaceutique, l'apigénine est classée comme un médicament de classe II avec une perméabilité de membrane intestinale élevée et une faible solubilité. L'apigénine a une faible solubilité dans les solvants non polaires (0,001-1,63 mg/mL), mais elle est complètement soluble dans le diméthylsulfoxyde à des concentrations supérieures à 100 mg/mL. À un pH de 7,5, la solubilité dans le tampon phosphate était de 2,16 g/mL. La biodisponibilité de l'apigénine est améliorée grâce à l'utilisation de méthodes de pointe (Zhang *et al.*, 2012 ; Li *et al.*, 1997). Par exemple, il a été découvert que l'utilisation de nanopoudres de carbone avec un système d'apigénine augmentait la solubilité de l'apigénine d'environ 275 % par rapport à l'apigénine pure en 60 minutes, entraînant une augmentation de la biodisponibilité de l'apigénine de 183 % (Ding *et al.*, 2014). Selon des tests *in vitro*, les nanocristaux d'apigénine se dissolvent plus rapidement que la poudre grossière. Ceux-ci sont préparés par un procédé antisolvant supercritique.

Selon des rapports, l'apigénine et d'autres plantes médicinales peuvent affecter de manière significative à la prévention et la progression de maladies comme le cancer (Zhang *et al.*,

2021 ; Almatroodi *et al.*, 2020). Il est conseillé que toutes les techniques préventives et thérapeutiques actuelles pour la gestion des maladies incorporent des composés naturels produits à partir de plantes. Les bénéfices thérapeutiques des plantes médicinales seraient provoqués par une variété de composés photochimiques, y compris des flavonoïdes ou des substances actives (**Anwar *et al.*, 2021).**

En d'autres termes, la biodisponibilité est une mesure de la vitesse et de la quantité de la dose initiale d'un médicament atteignant réellement le site d'action ou le domaine physiologique fluide où les cibles prévues du médicament peuvent y accéder sans restriction (**Currie, 2018 ; Herkenne *et al.*, 2008).**

En raison de leur faible capacité d'absorption, les composés hydrophobes présentent généralement une faible biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés à des animaux. Par conséquent, seules de petites concentrations du médicament atteignent la tumeur cible et sont plus toxiques pour les tissus sains (**Darakhshan, 2015).** Elle peut également être décrite avec exactitude d'un point de vue nutritionnel comme la quantité d'une substance absorbée, digérée, transformée métaboliquement et excrétée après l'ingestion d'aliments (**Rein *et al.*, 2013).** Les polyphénols alimentaires sont généralement absorbés et transformés en large dans l'intestin grêle lorsque les médicaments sont pris par voie orale et seulement une infime quantité est absorbée dans l'estomac (**Crespy *et al.*, 2002).**

En raison de sa faible solubilité aqueuse (2,16 g/mL dans l'eau), la biodisponibilité orale de l'apigénine est comparable à restreinte, ce qui a sérieusement entravé ses futures recherches et le développement clinique. L'apigénine est lentement absorbée et excrétée par le corps, comme en témoigne sa demi-vie de 91,8 heures dans le sang, son volume de distribution de 259 mL et sa clairance plasmatique de 1,95 mL/h (**Gradolatto *et al.*, 2005).**

La solubilité limitée de l'apigénine empêche son utilisation clinique. Divers composants du système d'administration de médicaments tels que les liposomes, un système d'administration de médicaments auto-microémulsifiant chargé d'apigénine, une micelle polymère chargée d'apigénine, une nanopoudre de carbone, une nanosuspension et un nanocristal fabriqué à l'aide d'un processus antisolvant supercritique ont été suggérés par les chercheurs. Il a été démontré que ce système d'administration de médicaments aide à augmenter la biodisponibilité de l'apigénine. En outre, la dispersion solide a été fréquemment utilisée pour améliorer la solubilité et la dissolution de médicaments peu solubles dans l'eau ainsi que pour résoudre les problèmes de stabilité et de dosage. La solubilité, la dissolution et

la biodisponibilité orale de l'apigénine sont toutes améliorées par un nouveau support de médicament à base de nanoparticules de silice mésoporeuses (Huang *et al.*, 2019).

8. Métabolisme et recyclage de l'apigénine et de ses métabolites

La forme aglycone de l'apigénine est ensuite convertie par glucuronidation et sulfatation en métabolites de phase II après le métabolisme intestinal, ce qui est également une étape nécessaire pour le recyclage entérohépatique de cette flavone (Liu *et al.*, 2003 ; Srinivas, 2015). Le métabolisme de phase II de l'apigénine dans des modèles microsomaux de rat résulte en trois espèces distinctes monoglucuronidées et une espèce monosulfonée (Gradolatto *et al.*, 2004). Le métabolisme du jéjunum est 5,5 fois plus rapide que le côlon, et les microsomes du foie et de l'intestin sont saturés à une concentration de 100 mol/L d'apigénine (Chen *et al.*, 2003). La glucuronidation de l'apigénine semble se produire beaucoup plus rapidement dans les microsomes du foie humain que dans la sulfonation, et cela peut se traduire par des taux différents de métabolisme de phase II *in vivo*. De plus, le tissu intestinal subit plus de métabolisme des espèces de glucuronide et de sulfonide que le tissu hépatique (Cai *et al.*, 2007).

Le métabolisme de phase I de l'apigénine se produit également par le biais du CYP1A2 (Le cytochrome P450 1A2) et, dans une moindre mesure, du CYP3A4 (Le Cytochrome P450 3A4), et du CYP2B (Le cytochrome P450 2B), ce qui donne le produit la lutéoline 3'-hydroxylé (Breinholt *et al.*, 2002). La création de lutéoline a été considérablement réduite en limitant l'activité métabolique du CYP2E1 (Le cytochrome P450 2E1), du CYP3A (Le cytochrome P450 3A), du CYP2B et du CYP2C9, selon des modèles *in vitro* où la stimulation du CYP1A (Le cytochrome P450 1A), et du CYP2B (Le cytochrome P450 2B), a entraîné une augmentation de 39 % de la production de lutéoline (Tableau 03) . Les conjugués de lutéoline de phase II des rats comprennent deux monosulfoconjugués et quatre formes monoglucuronidées (Gradolatto *et al.*, 2004). Les conjugués d'apigénine de phase II sont excrétés dans tout le tractus gastro-intestinal, mais principalement dans le jéjunum (Chen *et al.*, 2003).

Environ 33 % de l'apigénine totale sécrétée dans les modèles de rat est éliminée par l'intestin, tandis que 7 % sont éliminés par la bile. L'apigénine a la capacité de se concentrer dans la bile, comme le montrent par des essais de concentration de bile à l'état d'équilibre qui montrent des valeurs substantiellement plus élevées que celles utilisées à l'origine pour la perfusion. L'apigénine est capable de recyclage entéro-hépatique, tout comme de nombreux

flavonoïdes végétal (**Chen et al., 2003**). La bile ou les entérocytes sont responsables de l'excrétion des métabolites glucuronide et sulfonate dans les intestins lors du recyclage entéro-hépatique. Les métabolites peuvent ensuite être retransformés en aglycones dans le côlon au moyen de glucuronidases ou sulfatases (**Min et al., 2017**). De faibles niveaux d'apigénine ont provoqué l'excrétion de métabolites sulfonés par voie apicale à un niveau concentré par transport de haute affinité et de faible capacité dans des modèles monocouches de cellules Caco-2 (est une lignée cellulaire immortalisée de cellules d'adénocarcinome colorectal humain). Une plus basolatérale excrétion de métabolites glucoronidés a été observée à des doses d'apigénine plus élevées (**Hu et al., 2003**).

Tableau 03. Les principaux CYP affectant le métabolisme de l'apigénine (Breinholt *et al.*, 2002 ; Gradolatto *et al.*, 2004).

Apigenin metabolizer	Common inducers	Common inhibitors
CYP1A2	Nafcillin, Rifampin, Primaquine, Carbamazepine, Secobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Phenytoin, Nelfinavir, Ritonavir*, Lansoprazole, Omeprazole, Antipyrine, Coffee, Cruciferous vegetables, Insulin, Sulfapyrazone, St. John's Wort, Teriflunomide	Ciprofloxacin*, enoxacin*, Norfloxacin, Macrolides, Duloxetine, Fluvoxamine*, Acyclovir, efavirenz, Peginterferon- α -2a, Amiodarone, Mexiletine, Propafenone, Ticlopidine, Verapamil, Rofecoxib, Tolfenamic acid, Allopurinol, Cimetidine, Disulfiram, Famotidine, Grapefruit juice, Methoxsalen, Oral contraceptives, Zafirlukast*
CYP2B6	Artemisinin antimalarials, Rifampin, Carbamazepine*, Phenobarbital, Phenytoin, Antiretrovirals, Efavirenz, Nelfinavir, Nevirapine, Ritonavir, Cyclophosphamide, Metamizole, St. John's Wort, Statins, Vitamin D	17- α -ethynylestradiol, Clopidogrel, Clotrimazole, Mifepristone (RU-486), Phencyclidine, Sertraline, Tenofovir, ThioTEPA, Ticlopidine, Voriconazole
CYP2C9	Rifampin, Rifapentine, Amobarbital, Carbamazepine, Pentobarbital, Phenobarbital, Phenytoin, Secobarbital, Nelfinavir, Nevirapine, Ritonavir*, Dexamethasone, Prednisone, Aminoglutethimide, Antipyrine, Aprepitant, Avasimibe, Bosentan, Smoking, Cyclophosphamide, Enzalutamide, Glutethimide, Nifedipine, St. John's Wort, Statins	Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin, Isoniazid*, Metronidazole*, Rifampin, Sulfamethoxazole, Trimethoprim, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Felbamate, Valproic acid, Fluconazole*, Itraconazole, Ketoconazole, Miconazole, Sulfaphenazole, Voriconazole, Efavirenz, Ritonavir*, Fluvastatin, Lovastatin, Amiodarone, Cimetidine, Disulfiram, Grapefruit juice
CYP2C19	Analgesics, Antipyrine, Salicylates, Antibiotics, Artemisinin antimalarials, Rifampin*, Rifapentine*, Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz, Nelfinavir, Ritonavir*, Dexamethasone, Prednisone, Enzalutamide, St. John's Wort	Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin, Chloramphenicol, Isoniazid, Citalopram, Fluoxetine*, Fluvoxamine*, Moclobemide*, Paroxetine, Sertraline, Antiepileptics, Felbamate, Oxcarbazepine, Topiramate, Valproic acid, Fluconazole*, Ketoconazole, Voriconazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole*, Pantoprazole, Rabeprazole, Cimetidine, Clopidogrel, Grapefruit juice, Indomethacin, Oral contraceptives, Ritonavir*, Ticlopidine*
CYP2E1	Acetone, ATRA, Ethanol, Isoniazid, Smoking, St. John's wort, Styrene, Toluene	Clomethiazole, Diethyldithiocarbamate, Disulfiram, 4-Methylpyrazole, Orphenadrine
CYP3A4	Nafcillin, Rifabutin, Rifampin*, Rifapentine, Troleandomycin, Amobarbital, Carbamazepine*, Felbamate, Oxcarbazepine, Pentobarbital, Phenobarbital, Phetharbital, Phenytoin*, Rufinamide, Topiramate, Valproic acid, Amprenavir, Efavirenz, Etravirine, Nelfinavir, Nevirapine, Ritonavir*, Tipranavir, Bexarotene, Enzalutamide*, Imatinib, Mitotane*, Vinblastine, Dexamethasone, Methylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Alitretinoin, Antipyrine, Aprepitant, Armodafinil, Artemisinin antimalarials, Avasimibe, Bosentan, Ethanol, Ginkgo biloba, Metamizole, Miconazole, Modafinil, Organochlorine compounds, Phenylbutazone, Pioglitazone, St. John's Wort*, Statins, Sulfapyrazone, Troglitazone	Clarithromycin*, Erythromycin, Telithromycin*, Troleandomycin*, Azithromycin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Isoniazid, Norfloxacin, Fluoxetine, Fluvoxamine, Nefazodone*, Norfluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Amiodarone, Dronedarine, Quinine, Clotrimazole, Fluconazole Itraconazole*, Ketoconazole*, Miconazole, Posaconazole*, Voriconazole*, Cimetidine, Ranitidine, Amprenavir, Atazanavir*, Cobicistat*, Danoprevir*, Elvitegravir*, Fosamprenavir, Indinavir*, Lopinavir*, Nelfinavir*, Paritaprevir*, Ritonavir*, Saquinavir*, Tipranavir*, Amlodipine, Diltiazem*, Nicardipine, Nifedipine, Verapamil, Ergotamines, Ticagrelor, crizotinib, Idelalisib*, Imatinib, Irinotecan, Boceprevir*, Telaprevir*, Cyclosporine, Tacrolimus, Aprepitant, Chlorzoxazone, Cilostazol, cocaine, Conivaptan*, Ethinylestradiol, Felbamate, Fosaprepitant, Grapefruit Juice*, Istradefylline, Ivacaftor, Lomitapide, Mifepristone (RU-486), Nicotine, Olanzapine, Propofol, Ranolazine, Tofisopam, Zileuton

9. Activités pharmacologiques de l'apigénine

L'un des cinq principaux flavonoïdes trouvés dans les plantes, l'apigénine, a subi une recherche substantielle sur la manière dont elle affecte les processus biologiques. Il existe plusieurs évaluations sur les bioactivités de l'apigénine qui se concentrent sur divers éléments, tels que son fonctionnement de la santé et un potentiel chimique de cancer (**Lefort & Blay , 2013**). L'apigénine est un agent anti-inflammatoire très efficace par rapport aux autres flavonoïdes. L'apigénine était l'inhibiteur le plus puissant de l'activation transcriptionnelle de la cyclooxygénase inductible (COX-2) et de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) dans les cellules RAW 264.7 (les cellules RAW 264.7 sont des lignées cellulaires de type monocyte / macrophage , provenant d'une lignée cellulaire transformée par le virus de la leucémie d'Abelson dérivée de souris BALB/c) activées par les lipopolysaccharides (LPS). Les flavonoïdes tels que la wogonine, la lutéoline, la tectorigénine, le kaempférol et la quercétine , etc., réduisant la production d'oxyde nitrique (**Kim et al., 1999 ; Liang et al., 1999**). L'apigénine a également supprimé la production d'oxyde nitrique dans les cellules d'astrocytes C6 stimulées par le LPS/gamma-interféron (IFN- γ) de manière dose-dépendante avec une IC₅₀ (Concentration Inhibitrice semi-maximale inférieure) à 10–3M (**Soliman & Mazzio , 1998**). L'apigénine inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , Interleukine 8 (IL-8) et Tumor Necrosis Factors (TNF) dans les monocytes humains et les macrophages de souris stimulés par les lipopolysaccharides in vitro (concentrations 0,1-25 μ M ou 0,027-6,756 μ g/mL) (**Nicholas et al., 2007**). Il a également inhibé l'activation transcriptionnelle de NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) induite par le (TNF) dans les cellules NIH/3T3 (concentrations 10-30 μ M ou 2,702-8,107 μ g/mL) L'apigénine a montré un effet anti-inflammatoire sur la lignée cellulaire de la microglie murine en réduisant la production d'oxyde nitrique et de prostaglandine E₂ et s'est avérée protectrice contre l'ischémie dans les cellules neuronales (concentrations 1-10 μ M ou 0,270-2,702 μ g/mL) (**Ha et al., 2008**). L'apigénine a présenté les effets protecteurs de l'ADN les plus élevés contre les radicaux libres générés par le Fe²⁺ parmi la lutéoline et la quercétine à la concentration de 1 μ M in vitro, ce qui indique sa fonction d'antioxydant (concentration à 10 μ M ou 2,702 μ g/mL) (**Romanova, 2001**).

L'apigénine s'est avérée protectrice contre plusieurs types de cancer dont le cancer du sein (**Lee et al., 2008**), le cancer du col de l'utérus, le cancer du côlon, la leucémie (concentrations 0-200 μ M ou 0,0-54,048 μ g/mL) , cancer du poumon, cancer de la prostate (concentrations 0,0-80 μ M ou 0,0-21,619 μ g/mL) (**Shukla & Gupta , 2008**), cancer de la peau, cancer de la

thyroïde, cancer de l'endomètre, neuroblastome et cancer surrénal. Dans les lignées cellulaires humaines de cancer du poulmon, du col de l'utérus, du foie et du sein, les composés dérivés à base d'apigénine ont montré plus d'activité antiproliférative que l'apigénine elle-même (concentrations 62,5 à 2 000 g/mL) (**Figure 08**) (**Liu *et al.*, 2013**).

Les concentrations utilisées dans la recherche sur les activités pharmacologiques de l'apigénine doivent être basées sur les concentrations systémiquement atteintes après l'apport alimentaire du flavonoïde. Alors que les chercheurs peuvent utiliser des concentrations beaucoup plus élevées dans les expériences, les résultats obtenus à partir des concentrations plus élevées peuvent ne pas décrire avec précision les effets dans la vie réelle lorsque la source d'apigénine provient de l'alimentation. Sur la base des informations disponibles selon lesquelles l'apport alimentaire d'apigénine variait de 0 à 4,23 mg / jour, les concentrations utilisées dans les recherches susmentionnées ont tendance à être plus élevées que ce qui peut être atteint de manière réaliste après l'apport d'apigénine par l'alimentation.

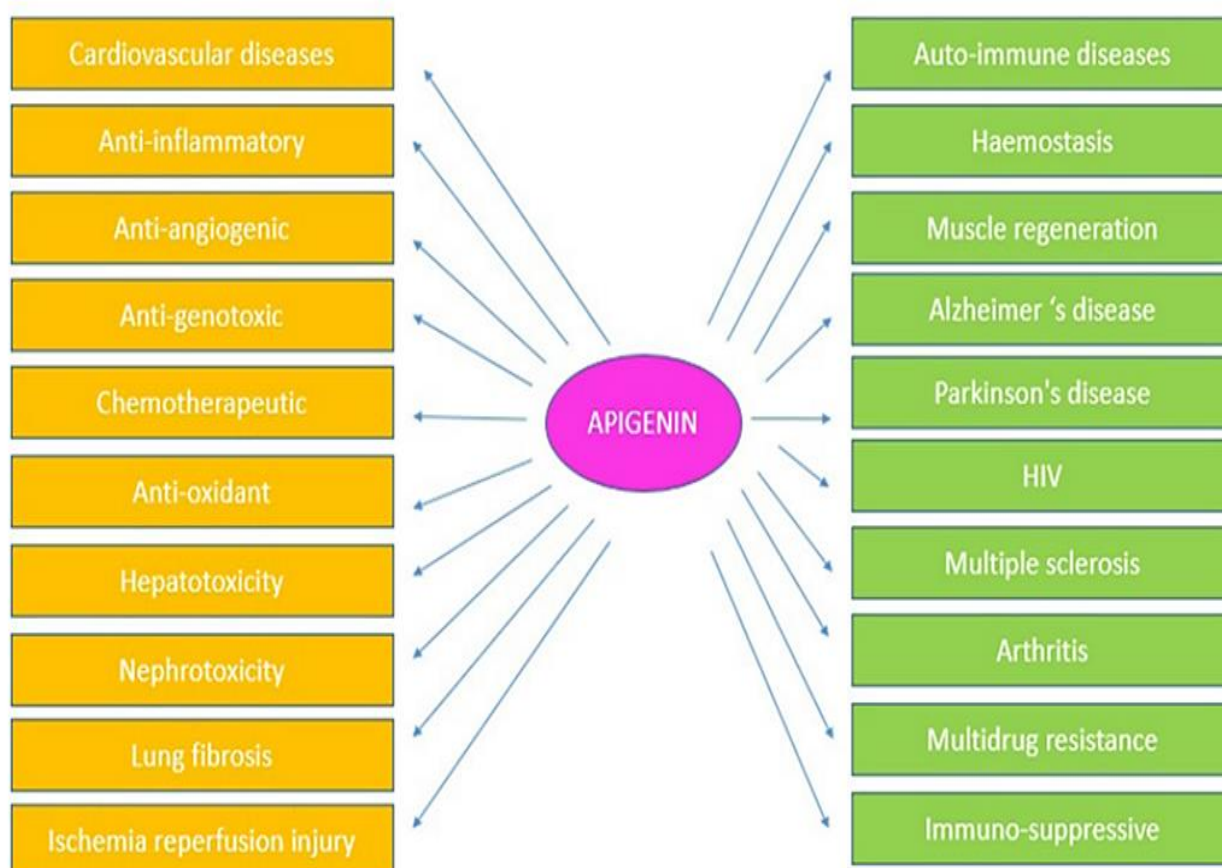


Figure 08. Propriétés pharmacologiques de l'apigénine (**Thalluri & Srinu, 2018**).

L'apigénine peut également être utilisée comme complément alimentaire en association avec des inhibiteurs de petites molécules pour améliorer l'efficacité thérapeutique de l'iode radioactif sur les bords tumoraux invasifs, réduisant ainsi le risque de métastases supplémentaires (**Figure 09**) (**Lakshmanan et al., 2015**).



Figure 09. complément alimentaire de l'Apigénine (**Naturitas , 2022**).

10. L'apigénine et la santé humaine

L'apigénine a suscité un intérêt particulier ces dernières années en tant qu'agent bénéfique et favorisant la santé en raison de sa faible toxicité intrinsèque et de ses effets frappants sur les cellules normales par rapport aux cellules cancéreuses, par rapport à d'autres flavonoïdes structurellement apparentés (**Gupta et al., 2001**). Il existe très peu de preuves à ce jour suggérant que l'apigénine favorise les réactions métaboliques indésirables *in vivo* lorsqu'il est consommé dans le cadre d'un régime alimentaire normal. Ces dernières années, l'apigénine a été de plus en plus reconnue comme un agent chimiopréventif du cancer. L'intérêt pour la possible prévention du cancer de l'apigénine a augmenté en raison de rapports faisant état de puissantes activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Cette hypothèse est confirmée indirectement par une étude qui a découvert que manger un régime dépourvu de flavonoïdes réduit les niveaux sanguins de marqueurs de stress oxydatif chez les volontaires humains en santé, y compris les vitamines antioxydantes plasmatiques, l'activité de la Super Oxyde Dismutase (SOD) des érythrocytes et tout l'ADN lymphocytaire, les dommages qui sont

connus pour augmenter le risque de maladie. Cela suggère que les flavonoïdes ont des propriétés favorisant la santé **(Kim et al., 2003)**. Les propriétés antioxydantes de l'apigénine et la fonction de piégeage des radicaux libres sont liées à une multitude de conséquences biologiques dans les systèmes de mammifères *in vitro* et *in vivo*. De plus, il a des propriétés purgatives, antivirales, anti-inflammatoires et antimutagènes **(Yang et al., 2001)**. L'apigénine a une gamme d'effets très restreinte, y compris la capacité à bloquer la progression du cycle cellulaire, réduire le stress oxydatif, augmenter l'efficacité des enzymes détoxifiantes, déclencher l'apoptose et activer le système immunitaire **(Thiery et al., 2003)**. Une autre étude transversale menée au Japon confirme en constatant qu'après correction pour l'âge, la consommation totale de flavonoïdes chez les femmes était inversement liée avec le cholestérol total plasmatique et la concentration de lipoprotéines de faible densité **(Figure 10)**. Les effets des flavonoïdes sur les systèmes hématologiques ont été réalisés, une étude de 7 jours sur 18 hommes et femmes en bonne santé examinant les effets d'un complément alimentaire quotidien fournissant de la quercétine (377 ± 10 mmol d'oignons) et de l'apigénine (84 ± 6 mg de persil) sur l'agrégation plaquettaire et d'autres variables hémostatiques. Ils n'ont observé aucun changement significatif dans le nombre de plaquettes induites par le collagène ou l'ADP (L'adénosine diphosphate), le facteur VII (appelé facteur antihémophilique A est une des nombreuses protéines qui agissent en cascade pour favoriser la coagulation du sang) l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène1 PAI-1 ou les concentrations de fibrinogène **(Janssen et al., 1998)**. Ces propriétés inhérentes aux flavonoïdes les classent dans une classe de composés bénéfiques qui possèdent des effets diététiques favorables à la santé et préventifs des maladies.



Figure 10. les activités de l'apigénine contre différentes maladies (Ahmed *et al.*, 2021).

11. Utilisation de l'apigénine comme phytothérapie ou aliment fonctionnel

L'utilisation de plantes contenant de l'apigénine comme aliments fonctionnels ou médicaments à base de plantes dans diverses cultures peut refléter son potentiel pharmacologique. Plusieurs cultures ont utilisé des plantes qui contiennent de l'apigénine et d'autres flavonoïdes pour combattre la maladie. L'apigénine a été identifiée comme ingrédient actif dans *Scutellaria barbata* D. Don (Lamiaceae) (Sato *et al.*, 2000) a majorité d'entre eux sont des médicaments traditionnels à base de plantes ou des médecines complémentaires, comme *Castanea sativa* Mill. (Fagaceae) *Portulaca oleracea* L, *Marrubium globosum* ssp. *Libanoticum*, *Combretum erythrophyllum* (Combretaceae) (Martini *et al.*, 2004), *Aquilegia oxysepala* et propolis (Koru *et al.*, 2007).

Le thé à la camomille riche en apigénine a été utilisé comme médicament traditionnel pour traiter la gastrite ou l'indigestion. Afin de diminuer l'inflammation, la camomille est également utilisée dans les bains de bouche, les produits de soin de la peau et les inhalateurs

de vapeur (**Patel et al., 2007**). La camomille allemande et la camomille romaine sont les deux variétés de camomille, la première étant plus fréquemment utilisée comme complément nutritionnel (**Vogiatzoglou et al., 2015**). Un complément diététique contenant de la camomille peut être bénéfique pour traiter le trouble d'anxiété généralisée, selon certains essais préliminaires.

Malgré le fait que les chercheurs spéculent que d'autres espèces, préparations et formulations de camomille pourraient produire divers résultats. Il a été démontré que l'apigénine et d'autres composants de la camomille se lient aux récepteurs de benzodiazépines (BZ), inhibent l'activité activée par le gamma amino butyrique (GABA) et ont peut-être des effets anxiolytiques (**Amsterdam et al., 2009**).

12. Apigénine et COVID-19

Les nouvelles variantes de la COVID-19 se sont propagées rapidement dans le monde entier, et jusqu'à présent, les scientifiques s'efforcent de trouver des antiviraux spécifiques au virus pour son traitement. Une protéine structurale (responsable de la réplication, la transcription et la reconnaissance de la cellule hôte) et trois protéines non structurales, L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp), Papain-like protease (PLpro) et 3-chymotrypsin like protease (3 CLpro) sont les principales cibles du severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pour la thérapeutique (**Andersen et al., 2020**). Récemment, il a été découvert que l'expression et la réplication des gènes du SARS-CoV sont significativement influencées par la principale protéase de ce virus (Mpro) (**Yuan et al., 2020**). De plus, l'analyse de la séquence du génome a montré que la COVID-19 et le SARS-CoV et le MERS-CoV ont beaucoup en commun en termes de similitudes de séquence (**Aiping et al., 2020**). De nombreux inhibiteurs ont été créés, surtout en tenant compte de la réutilisation des inhibiteurs existants MERS et SARS Mpro, démontrant que Mpro a été vérifié comme une cible attrayante pour la conception de médicaments anti-SARS-CoV les patients avec COVID-19 (**Hongbo et al., 2021 ; Xueting et al., 2020**), les sources naturelles telles que les algues 13 et les plantes (**Tianyu & Liying , 2021**) doivent être explorées pour produire de nouveaux traitements pharmaceutiques contre le SRAS-CoV2. Les constituants actifs naturels ont joué un rôle crucial dans la découverte de médicaments pour traiter diverses maladies en raison de leurs caractéristiques naturelles, de leur faible toxicité et du nombre réduit de restes de médicaments dans le corps (**Ben Halima et al., 2014**). L'Apigénine (4',5,7-trihydroxyflavone), un glycoside de la classe des flavones, se trouve dans de nombreux

fruits et légumes, plus particulièrement dans les plantes il produite à partir de plantes a des activités antioxydantes, anticancéreuses , anti-inflammatoires et anti-hyperglycémiques et étaient auparavant utilisées comme composés dans la découverte de médicaments. Des études récentes ont également montré l'efficacité antivirale de l'Apigénine contre plusieurs virus (Villa *et al.* 2018 ; Hakobyan *et al.*, 2016).

Les analogues de l'apigénine à la liaison de la protéase principale de la COVID-19 ont été évalués. Les interactions détaillées entre les analogues de l'apigénine et les inhibiteurs du SARS-CoV-2 Main protease (Mpro) ont été déterminées sous forme de liaisons hydrogène, de liaisons électroniques et d'interactions hydrophobes. Les énergies de liaison obtenues à partir de l'amarrage moléculaire de Mpro avec le bocéprévir, l'apigénine, l'apigénine 7-glucoside-4'-p-coumarate, l'apigénine 7-glucoside-4'-trans-caféate et l'apigénine 7-O-bêta-d-glucoside (Cosmosiin) se sont avérés être -6,6, -7,2, -8,8, -8,7 et -8,0 kcal/mol, respectivement.

13. Essais cliniques avec l'apigénine

Les premiers essais cliniques avec l'apigénine étaient basés sur des études épidémiologiques démontrant que l'apport alimentaire de flavonols et de flavones était inversement associé au risque de maladie cardiovasculaire. Une étude alimentant 18 volontaires sains avec 220 g d'oignons et 5 g de persil séché fournissant 114 mg de quercétine et 84 mg d'apigénine, respectivement, ou un placebo pendant 7 jours chacun pour déterminer leur effet sur l'agrégation plaquettaire. Bien que la consommation d'oignon ait élevé les concentrations plasmatiques moyennes de quercétine à 1,5 mol/L, l'apigénine plasmatique n'a pas pu être mesurée. Aucun effet significatif des oignons ou du persil n'a été trouvé sur l'agrégation plaquettaire, la production de thromboxane B2, le facteur VII ou d'autres variables hémostatiques . Hoensch *et al.*, (2008) ont étudié les effets préventifs d'un mélange alimentaire de flavonoïdes de 20 mg d'apigénine et 20 mg d'épigallocatechine-3-gallate sur le risque de récurrence chez 31 patients atteints d'un cancer colorectal résectionné ou d'une polypectomie d'adénome. Dans le groupe témoin non traité, 20 % des patients ont développé une récurrence et 27 % ont développé des adénomes, ce qui suggère qu'une supplémentation continue à long terme du mélange de flavonoïdes peut réduire la récurrence de la néoplasie colique. Amsterdam *et al.*, (2012) ont examiné l'action anxiolytique et antidépressive de 220 mg d'extrait oral de camomille (*Matricaria recutita*) standardisé à 1,2 % d'apigénine chez des participants présentant des symptômes d'anxiété et de dépression comorbides évalués par les scores du questionnaire Hamilton Depression Rating (HAM-D) parmi les sujets

traités. groupes. Une réduction significative au fil du temps des scores HAM-D totaux pour la camomille par rapport au placebo chez tous les participants a été notée.

Une tendance cliniquement significative mais non significative a été notée pour une plus grande réduction des scores HAM-D totaux pour la camomille par rapport au placebo chez les participants souffrant de dépression comorbide actuelle. **Choi et al. (2016)** ont démontré l'efficacité clinique de l'apigénine sur les peaux âgées, en utilisant une crème contenant de l'apigénine sur quarante femmes, âgées de plus de 30 ans, à travers un essai clinique randomisé en double aveugle avec quatre semaines de traitement. L'application d'une crème contenant de l'apigénine a augmenté la densité et l'élasticité du derme, réduit la longueur des rides fines et amélioré l'uniformité de la peau, la teneur en humidité et la perte d'eau transépidermique, par rapport au groupe placebo. Ces résultats suggèrent que l'apigénine a des propriétés anti-âge, mais aucune étude chez l'homme n'a été menée avec l'apigénine seule en ce qui concerne le cancer solide.

14. Effets secondaires possibles et la toxicité de l'apigénine

Selon **Shubaky et al. (2016)**, l'évaluation de la toxicité aiguë de l'apigénine n'a entraîné aucun décès ou toxicité chez les souris/rats à des doses orales allant jusqu'à 5000 mg / kg. De plus, l'évaluation dans des tests a démontré que l'apigénine n'a aucun effet toxique ou mutagène. (**Czeczot et al., 1990**).

A partir du test de toxicité aiguë , on suppose que la DL50 du rat est supérieure à 8000 mg/kg, ce qui indique que les rats ont une tolérance élevée à l'apigénine. D'autre part, des rats ont reçu de l'apigénine aux doses de 0, 2, 4 et 8 g /kg. n'y a-t-il eu aucun changement significatif observé dans les schémas de la biochimie du sang , y compris l'alanine aminotransférase (l'ALT) et l'aspartate aminotransférase (L'AST) est les rats traités à l'apigénine pendant 13 semaines n'ont pas non plus affecté significativement le poids et les apports alimentaires , confirmant en outre que les rats ne sont pas à risque de l'utilisation d'apigénine (**Sui , 2019**).

En général, la consommation intentionnelle de doses plus élevées de flavonoïdes alimentaires, comme l'apigénine, est considérée comme sûre et peut même avoir des effets bénéfiques sur la santé et le risque toxicologique est minime. Il est extrêmement improbable que le régime d'un individu contienne suffisamment d'apigénine pour être nocif (**Shao et al., 2013**).

Il existe un risque légèrement plus élevé d'effets secondaires lorsqu'une personne prend intentionnellement des doses plus élevées d'un complément alimentaire. Les effets secondaires potentiels de l'apigénine peuvent inclure :

- Maux d'estomac
- Relaxation musculaire
- Sédation

Si une personne éprouve des malaises gastriques après avoir consommé de l'extrait de camomille, qui est parfois pris pour ses niveaux élevés d'apigénine, elle doit cesser immédiatement de l'utiliser. Les topiques contenant le nutriment peuvent provoquer des irritations cutanées chez certaines personnes. Une personne doit contacter son fournisseur de soins de santé avant de prendre des suppléments d'apigénine si elle prend des médicaments sur ordonnance. L'apigénine comporte un risque élevé d'interactions médicamenteuses, en particulier si quelqu'un prend également de la warfarine, de la cyclosporine ou des types spécifiques de traitements chimiothérapeutiques (**Pham *et al.*, 2012**).

Partie 02

Cancer

1. Histoire du cancer

Après les maladies cardiovasculaires, le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde. Aux États - Unis, un tiers des femmes et la moitié des hommes développeront un cancer à un moment donné de leur vie. Aujourd'hui, la détection précoce et le traitement du cancer prolongent la vie de millions de patients. Partout dans le monde, des personnes ont été touchées par le cancer, qui n'est pas une maladie nouvelle. Le mot cancer vient d'un mot grec *karkinos* pour décrire les tumeurs carcinomateuses par un médecin *Hippocrate* (460-370 av. J.-C.), mais il n'était pas le premier à découvrir cette maladie. Certaines des premières preuves de cancer des os humains ont été trouvées dans des momies de l'Égypte ancienne et dans des manuscrits anciens datant d'environ 1600 av. JC. Le plus ancien cas enregistré de cancer du sein au monde provient de l'Égypte ancienne en 1500av. J.-C .le seul traitement palliatif selon les inscriptions, les tumeurs de surface ont été enlevées chirurgicalement de la même manière qu'aujourd'hui (**Contran *et al.*, 1989 ; Devita & Rosenberg, 2012 ; Diamandopoulus, 1996; Hajdu, 2011).**

1.1. Origine du mot " cancer"

L'origine du mot cancer est attribuée au médecin grec *Hippocrate* (460-370 av. J.-C.), considéré comme le « père de la médecine ». *Hippocrate* a utilisé les termes *carcinos* et *carcinome* pour décrire les tumeurs non ulcéreuses et ulcéreuses. En grec, ces mots font référence à un crabe, très probablement appliqués à la maladie parce que les projections en forme de doigt d'un cancer rappelaient la forme d'un crabe. Le médecin romain *Celsus* (28-50 av. J.-C.), traduisit plus tard le terme grec en cancer, le mot latin désignant le crabe. *Galien* (130-200 après J.-C.), un autre médecin romain, a utilisé le mot *oncos* (grec pour gonflement) pour décrire les tumeurs. Bien que l'analogie du crabe d'*Hippocrate* et de *Celse* soit toujours utilisée pour décrire les tumeurs malignes, le terme de *Galen* est maintenant utilisé comme une partie du nom des spécialistes du cancer - les oncologues (**Hajdu, 2011 ; Hajdu ,2012 ; Kardinal, 1979).**

2. Définition du cancer

Le cancer, généralement appelé néoplasme ou tumeur maligne, est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme : "un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme". Les cellules qui subissent une transformation et deviennent anormales et prolifèrent de manière excessive sont à l'origine du cancer. Le cancer est le processus par lequel une cellule saine commence à adopter les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. Il s'agit d'un processus progressif en plusieurs étapes qui peut prendre des années, voire des décennies, avant d'être cliniquement détectable. Ces cellules finissent par se regrouper pour former une masse appelée tumeur, qui peut ou non être cancéreuse (tumeur maligne). Des

cellules peuvent être détachées de la tumeur, migrant à travers les systèmes sanguin et lymphatique, éliminant les infections des tissus et provoquant une infection (**Weinberg, 2014**).

3. Les origines du cancer

Les mutations génétiques provoquent la prolifération incontrôlée de cellules normales, entraînant la maladie connue sous le nom de cancer. Ces mutations peuvent être qualifiées de mutations spontanées ou de mutations qui apparaissent à la suite d'agressions causées par des facteurs environnementaux spécifiques. Si l'organisme ne les élimine pas ou si elles parviennent à éviter la mort cellulaire programmée (apoptose), ces cellules auront la capacité d'envahir à la fois l'organe dans lequel elles sont initialement apparues et l'ensemble de l'organisme (**Mahé, 2015**).

3.1. Naissance des cellules clones cancéreuses

3.1.1. Mutations génétiques et cancer

L'accumulation de mutations génétiques entraîne la transformation maligne de la cellule cancéreuse. La capacité d'une seule cellule transformée à propager la maladie dans tout le corps commence par un processus cyclique d'acquisition de nouvelles mutations, telles que la substitution de paires de bases dans l'ADN et les modifications épigénétiques pures. Dans ce sens, Le cancer peut se développer et se propager en raison de deux types différents de mutations: les mutations spontanées et les mutations provoquées par l'environnement cellulaire (**Watson et al., 2013**)

Les recherches récentes utilisant des statistiques sur le cancer ont montré que la probabilité de développer un cancer est corrélée au nombre de divisions cellulaires à l'intérieur d'un tissu et que l'apparition d'un cancer à la suite de ce processus n'est pas prévisible. Le maintien de l'homéostasie est rendu possible par le renouvellement des cellules contenues dans les tissus et organes, ce qui se produit plus souvent chez certains d'entre eux (**Tomasetti & Vogelstein, 2015**).

Une mutation "pilote" donnera un avantage sélectif et contribuer à l'initiation de la progression tumorale (**Vogelstein et al., 2013**). La cellule souche cancéreuse est le terme utilisé pour décrire une cellule qui développe des caractéristiques tumorigènes et déclenche la croissance de la tumeur. La **figure 11**, illustre l'émergence d'une « cellule souche cancéreuse » à partir de l'acquisition d'une mutation non intentionnelle ou de l'apparition d'une mutation

environnementale dans l'un des trois types de cellules décrites ci-dessus comme étant à l'origine du début de progression tumorale :

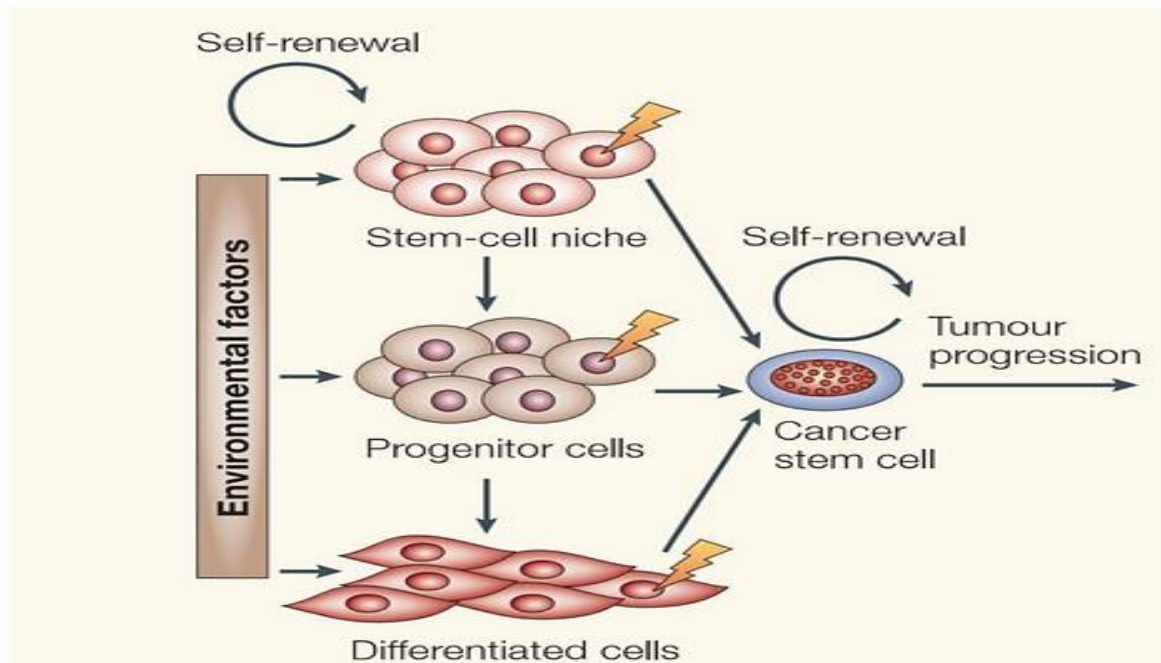


Figure 11. Naissance d'une « cellule souche cancéreuse » à partir des cellules souches, des cellules progénitrices ou des cellules différenciées ayant acquis une mutation (**Bjerkvig et al., 2005**).

3.1.2. Autre mode d'acquisition de mutations : la fusion cellulaire

Au sein d'un tissu, les cellules différenciées qui le composent côtoient des « niches » ou « réservoirs » de cellules souches. Lors du développement et de la réparation tissulaire, les cellules souches et les cellules différenciées peuvent fusionner pour donner naissance à de nouvelles cellules différenciées. Or si une cellule souche et une cellule différenciée ayant acquis des mutations génétiques, l'une ou l'autre ou les deux, fusionnent, le mélange de leur matériel génétique altéré peut donner naissance à des clones cellulaires transformés (**Bjerkvig et al., 2005**).

3.2. Progression de la tumeur et hétérogénéité tumorale

L'hétérogénéité tumorale est une progression fréquente des tumeurs. Une mutation A se manifestera dans une cellule d'un tissu sain et elle permettra à la cellule de proliférer et de donner naissance à de nouvelles cellules. Les cellules porteuses des mutations A, B, C ou A, B, D seront distinguées et une tumeur peut être constituée de clones cellulaires provenant de la même cellule

de départ mais ne présentant pas exactement les mêmes mutations génétiques. Cependant un autre cas de figure peut avoir lieu, la cellule d'origine au sein de laquelle est apparue la mutation A peut acquérir une mutation F. Cette seconde mutation peut conférer à la cellule la capacité à envahir tout l'organisme sous forme de métastases. Cette mutation F peut aussi bien apparaître dans les clones cellulaires, porteurs des mutations A et B. Mais elle peut aussi apparaître dans les cellules porteuses des mutations A, B, C ou A, B et D qui composent les deux « régions » de la tumeur (**figure 12**) (**Watson et al., 2013**).

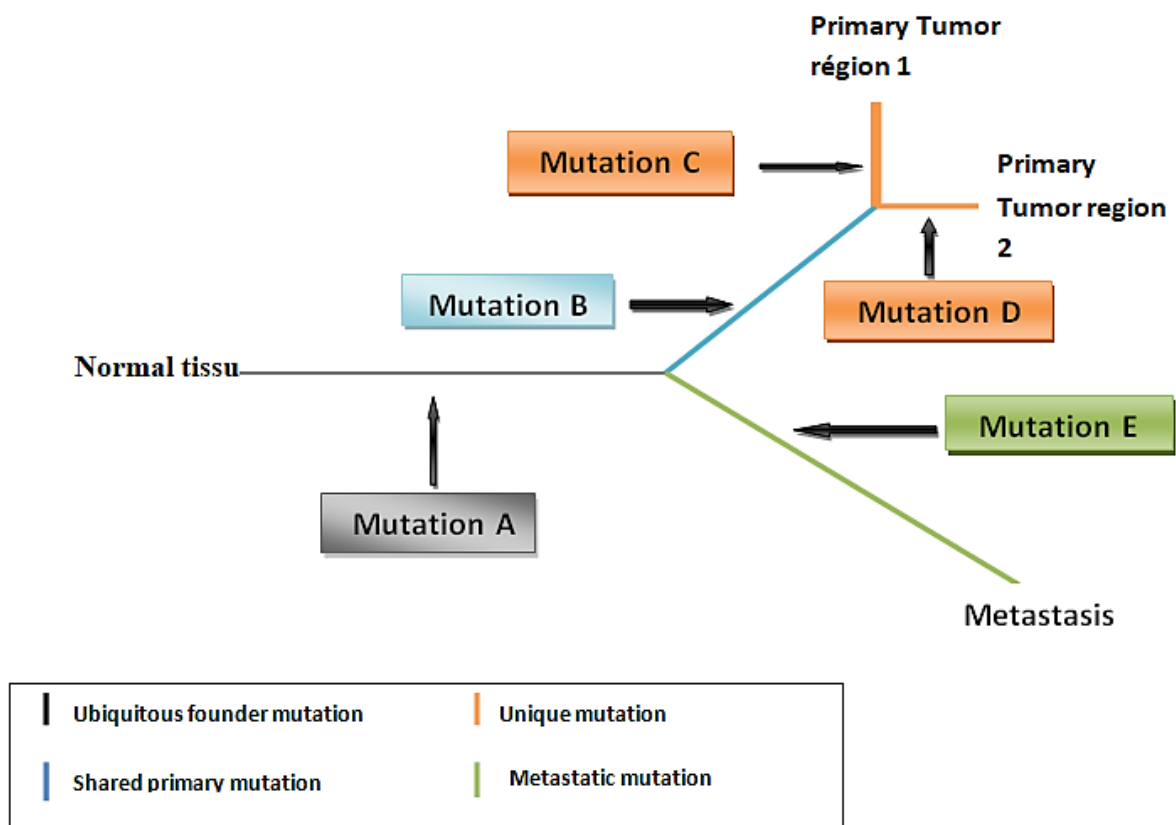


Figure 12. Acquisitions de mutations et hétérogénéité tumorale (**watson et al., 2013**).

4. Mécanisme de La cancérogenèse

Le mécanisme de cancérisation est divisé en trois grandes phases : l'initiation, la Promotion et l'invasion/dissémination cancéreuse (**figure13**) (**Mongis, 2017**). Suite à l'apparition d'une première cellule présentant de nombreuses mutations provoquées par des facteurs physiques, chimiques ou biologiques, un cancer se forme ; c'est la première étape de sa genèse. Ces mutations peuvent entraîner l'activation d'oncogènes ou, à l'inverse, la suppression de gènes suppresseurs de tumeurs si elles surviennent sur des gènes qui jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité d'un type particulier de cellule (**figure 14**). Une cellule ainsi altérée peut

acquérir la capacité de se développer de manière autonome, avoir une capacité de reproduction illimitée, être immunisée contre les signaux antiprolifératifs, résister à l'apoptose et se multiplier à l'infini (Mongis, 2017).

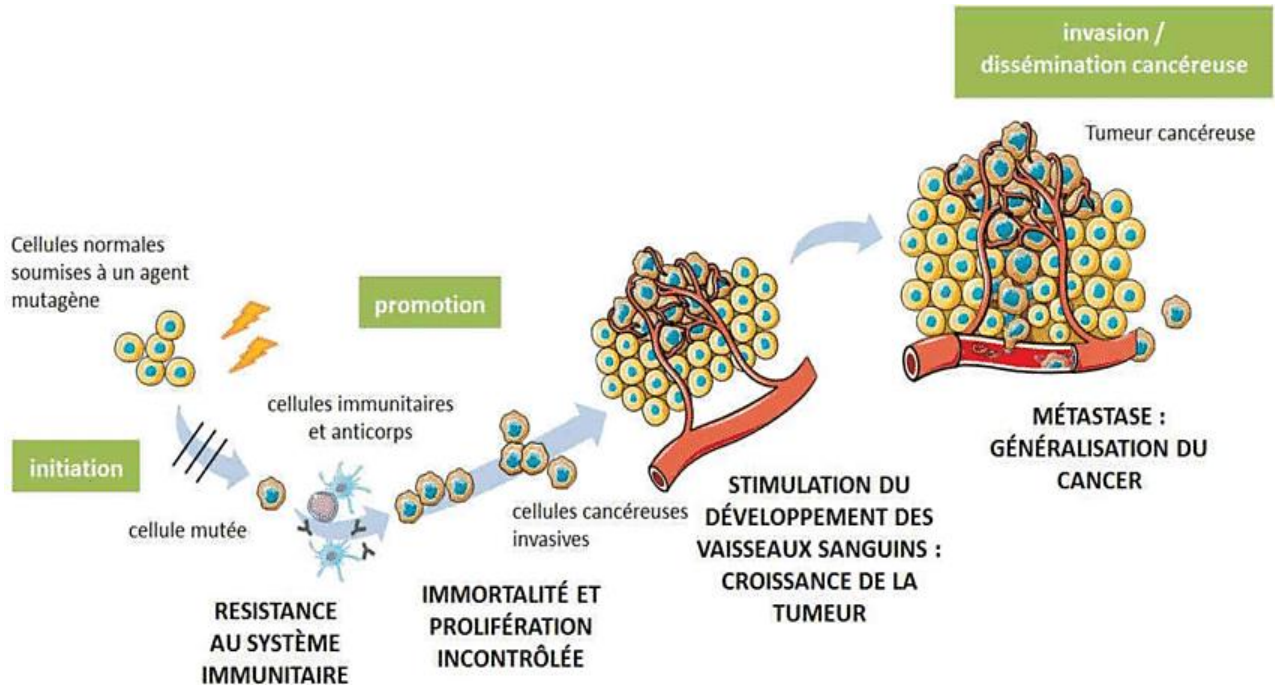


Figure 13. Les étapes la cancérisation (Mongis, 2017).

Au cours des divisions, les cellules filles vont conserver ces anomalies génétiques et en accumuler également de nouvelles. La promotion se caractérise ainsi par une grande instabilité génomique et par une augmentation de la perte d'homéostasie (processus physiologique de régulation). Par ailleurs, ces cellules échappent à l'immunosurveillance malgré la présence d'antigènes spécifiques des cellules tumorales. Le microenvironnement de la tumeur, également connu sous le nom de stroma, peut continuer à être défavorable aux cellules tumorales, ce qui ralentit la progression de la maladie. Si cela est autorisé, cela aidera le cancer à se propager plus largement. Lorsque la tumeur grossit de plus en plus, un réseau capillaire tumoral se développe pour oxygéner efficacement la tumeur, lui fournir les nutriments dont elle a besoin pour se développer et éliminer les déchets (Mongis, 2017).

Quelques cellules tumorales peuvent ainsi parvenir à franchir la membrane basale des vaisseaux fragilisés sous l'action d'enzymes essentiellement les métallo protéinases de la matrice, les cathepsines et les glycosidases et envahir d'autres tissus pour former des métastases (Méjean & Lebret, 2008). Les cellules tumorales présentent ainsi de nouvelles propriétés, un pouvoir métastatique et une angiogenèse accrue. Ces cellules vont facilement se disséminer dans

le corps par les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, la tumeur devient alors maligne et forme un cancer.

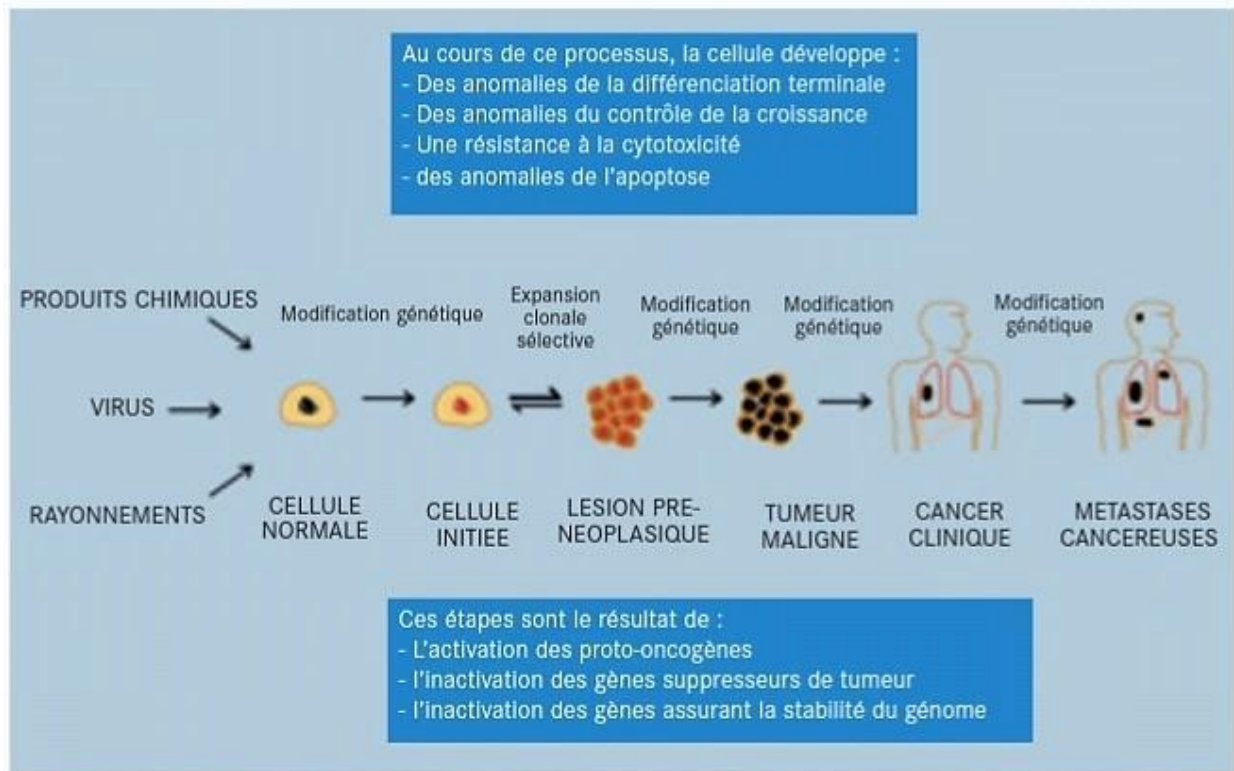


Figure 14. La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant un grand nombre d'événements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes anti-métastases (Riscal, 2016).

5. Les caractéristiques des cellules cancéreuses

Initialement proposées étaient six caractéristiques spécifiques aux cellules cancéreuses (Hanahan & Weinberg, 2000). Ces caractéristiques comprennent :

- l'indépendance vis-à-vis des signaux prolifératifs
- la résistance aux signaux de suppression de la croissance
- la capacité d'envahir l'organe où la tumeur apparaît pour la première fois avant de se propager à d'autres parties du corps via des métastases
- l'induction de l'angiogenèse
- la résistance à la mort cellulaire (apoptose)
- capacité illimitée de prolifération (figure15)

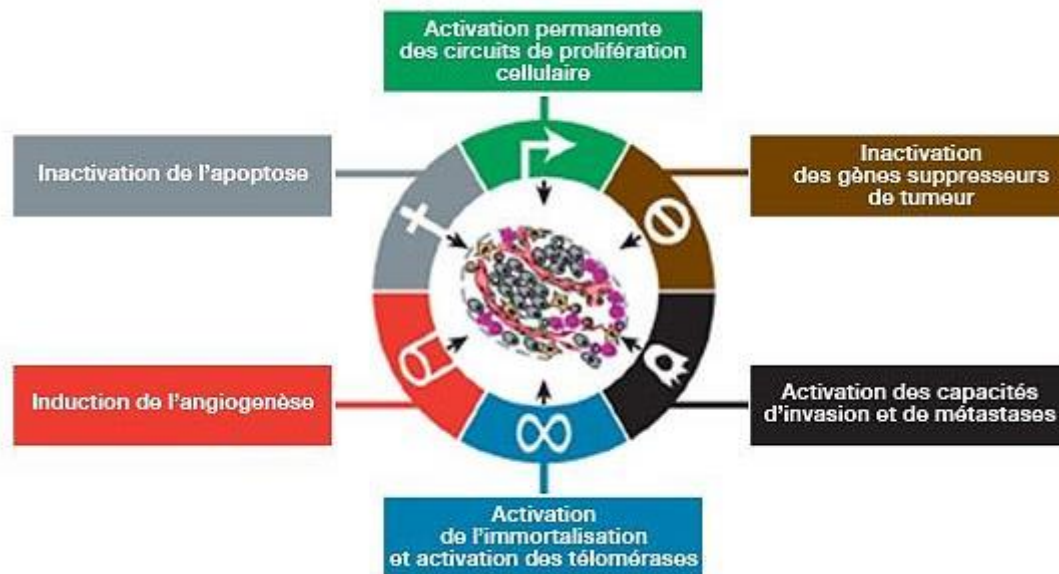
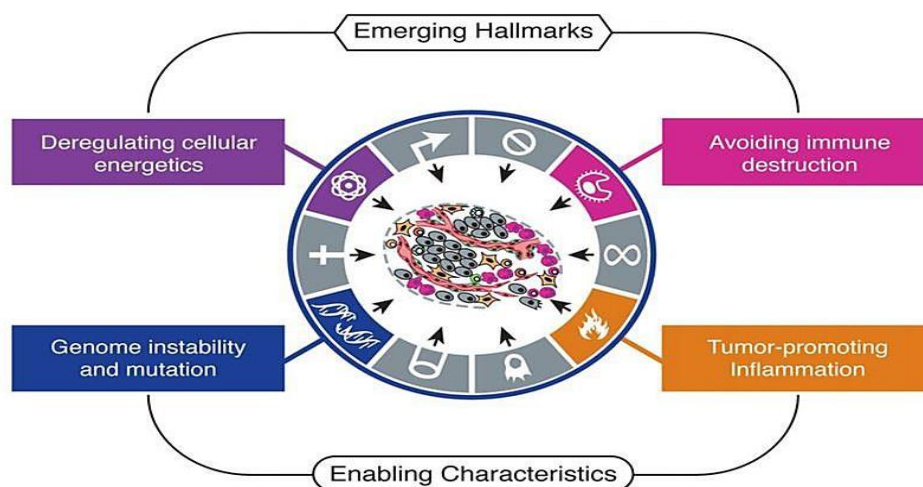


Figure 15. Les 6 premières caractéristiques du cancer (Hanahan & Weinberg, 2011)

Une réflexion plus approfondie et des recherches et découvertes récentes sur le cancer ont permis l'ajout de quatre caractéristiques supplémentaires :

- la dérégulation des voies métaboliques (l'effet Warburg)
- l'instabilité génétique et les mutations génétiques
- le rôle de l'inflammation dans la promotion de la croissance tumorale
- la capacité à échapper au système immunitaire (Figure16) (Hanahan & Weinberg, 2011).



Hanahan and Weinberg, Cell 2011

Figure 16. Les 4 dernières caractéristiques du cancer ajoutées récemment suite aux dernières études et à une réflexion plus approfondie (Hanahan & Weinberg, 2011).

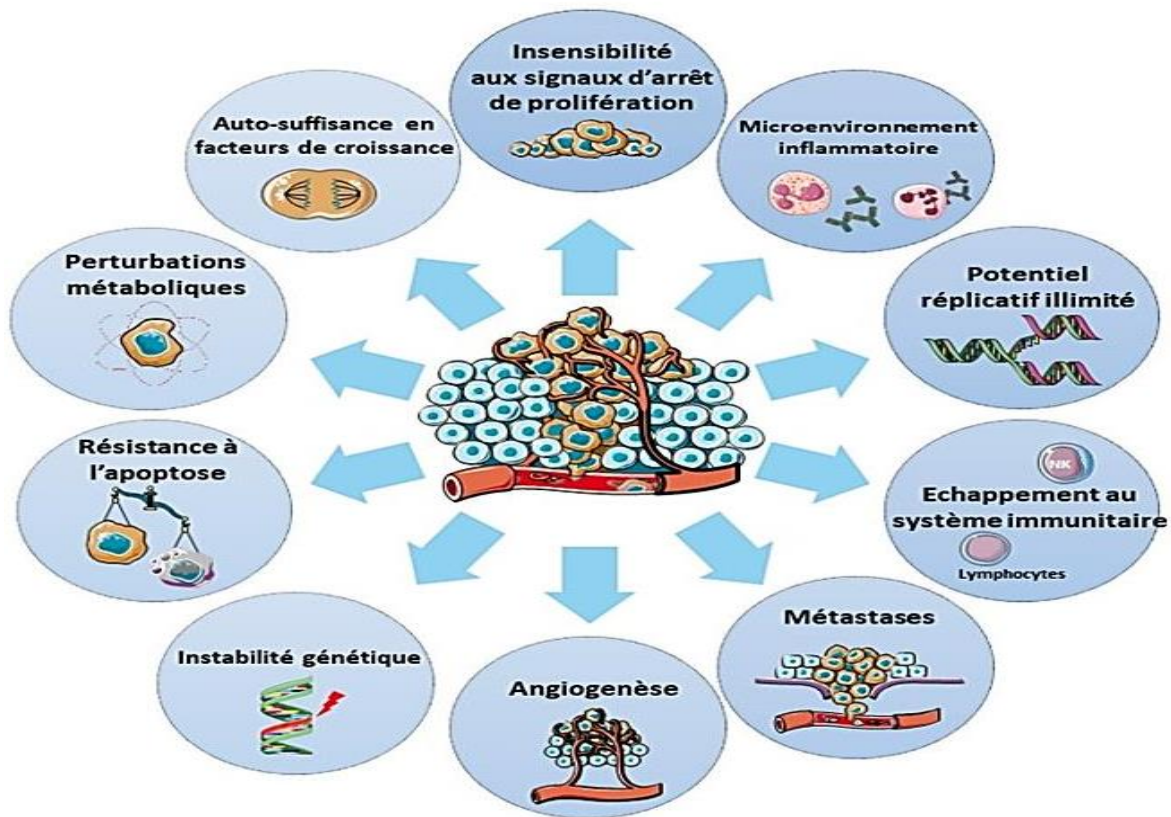


Figure 17. Les 10 caractéristiques de la cellule cancéreuse (Lemaire *et al.*, 2020)

La compréhension des mécanismes impliqués dans la progression tumorale a permis d'identifier les différentes caractéristiques des cellules cancéreuses et créer différents types de médicaments adaptés à l'angiogenèse, inflammation, résistance à la mort cellulaire et le système immunitaire. Voici une représentation des caractéristiques des cellules cancéreuses ciblées par ces différents médicaments (**figure 18**) :

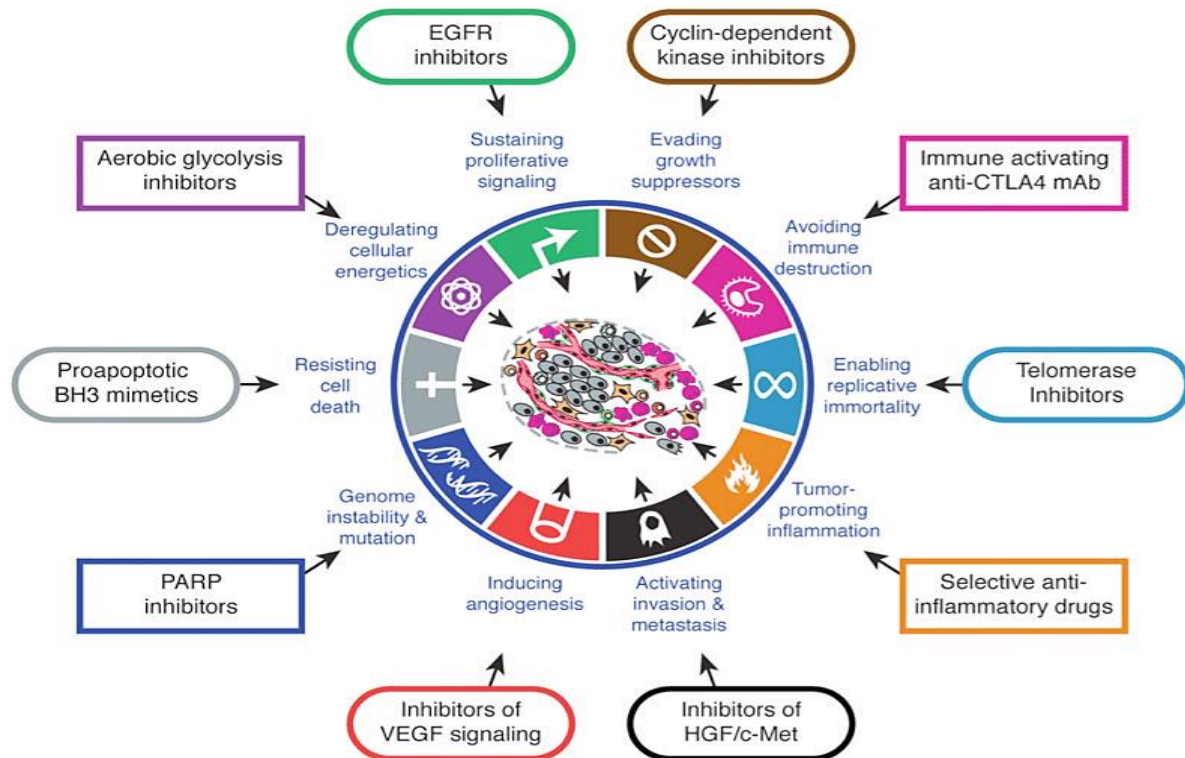


Figure 18. Les différentes thérapies existantes pour traiter le cancer basées sur les 10 caractéristiques du cancer (Hanahan & Weinberg, 2011).

6. Signalisation et cancer

Les gènes responsables de la tumeur porte deux termes, les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur.

6.1. Oncogène

Forme activée d'un gène (gain de fonction) qui code pour des protéines induisant la prolifération et/ou la survie cellulaire (par extension: favorise le processus oncogénique):

Activation peut être quantitative (surexpression due à une amplification, une translocation ou à d'autres mécanismes...) ou qualitative (mutation faux sens, micro-délétion ou insertion conservant le cadre de lecture. translocation avec fusion de gènes différents).le gène normal (non activé) correspondant est appelé proto-oncogène. I 'allèle active suffit (effet dominant au niveau du phénotype cellulaire).L'oncogène peut être codé par un génome viral ayant infecté la cellule.

Les proto-oncogènes codent des protéines impliquées dans les signaux de prolifération et de survie cellulaire (facteurs de croissance et leurs récepteurs, protéines de la signalisation intracellulaire, facteurs de transcription, etc.) (Philippe& jean ,2017).

6.2. Gene suppresseur de tumeur

Gènes dont la perte de fonction favorise la prolifération et/ou la survie cellulaire (par extension: favorise le processus oncogénique):l'inactivation peut être due à une délétion totale ou partielle du gène, à une méthylation du promoteur du gène conduisant à une perte d'expression du gène, une mutation (mutation non-sens, décalage du cadre de lecture) .l'inactivation est généralement bi-allélique. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent des protéines contrôlant la prolifération et la survie cellulaire (RBI codant pour la protéine du rétinoblastome, TP53, PTEN, etc..) et la différenciation (APC) ou pour des protéines contrôlant la stabilité du génome (gènes impliqués dans les processus de réparation des dommages à l'ADN).La plupart des syndromes de prédisposition génétique au cancer impliquent des gènes suppresseurs de tumeur : un allèle est inactivé au niveau germinale (dans toutes les cellules de l'individu), le deuxième allèle est inactivé dans les cellules tumorales **(Philippe & jean ,2017)**.

6.3. Voies de signalisation

Les voies majeurs en signalisation de cancer sont représentées par une voie extracellulaire, les récepteurs tyrosinekinases (RTK), et deux voies intracellulaires (voies RAS et PIK3).

6.3.1. Les récepteurs tyrosine kinases (RTK)

Une classe de ces récepteurs, les récepteurs tyrosinekinases (RTK), engage spécifiquement des ligands, tels que les facteurs de croissance polypeptidiques, les cytokines et les hormones, avec une haute affinité et transmet des signaux qui en dépendent se liant à l'intérieur des cellules, initiant ainsi une cascade de réactions biochimiques (voies) qui contrôlent la réponse à son environnement **(Hubbard &Miller, 2007)**.

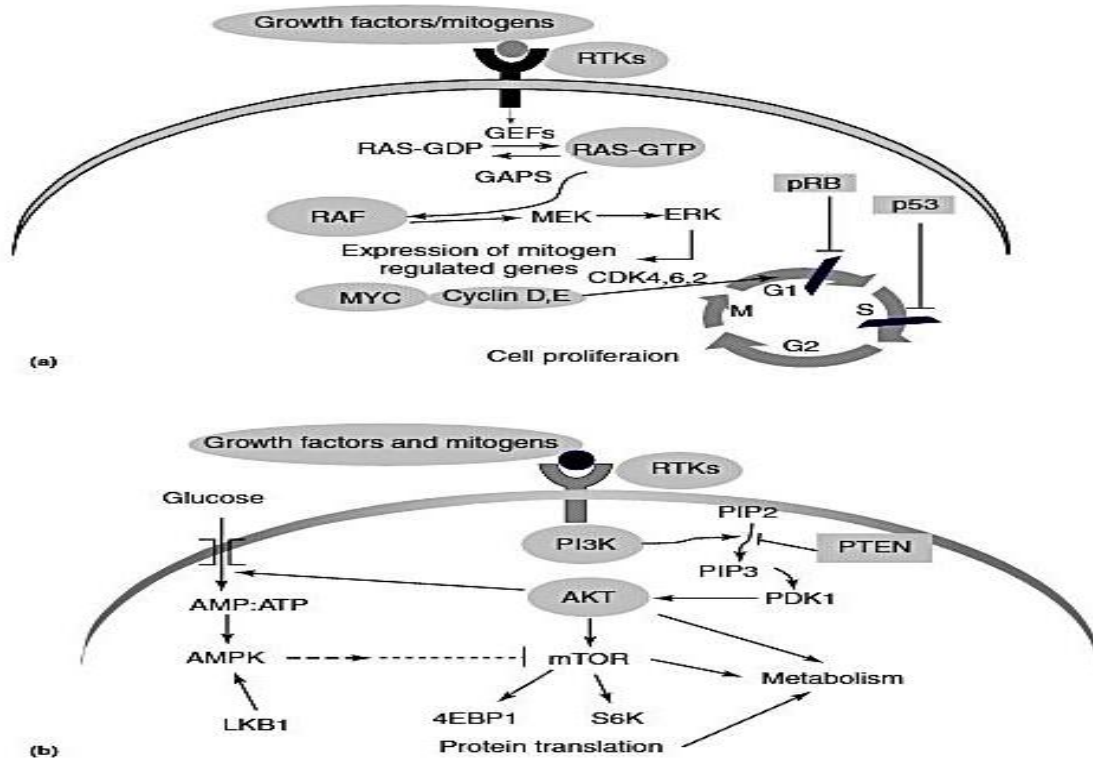


Figure 19. Voies de signalisation intracellulaires clés régulées par des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs. (a) La liaison du facteur de croissance / mitogène aux récepteurs de surface cellulaire (RTK) conduit à l'activation intracellulaire de la voie RAS-RAF-MEK-ERK qui aboutit à la stimulation transcriptionnelle des gènes nécessaires à la progression des cellules dans le cycle cellulaire. La progression dans le cycle cellulaire dépend des activités des cyclines-CDK qui sont nécessaires pour se déplacer à travers les points de « restriction ». De nombreuses voies qui stimulent la cellule à se diviser sont peuplées d'oncogènes dont les actions sont contrecarrées par des suppresseurs de tumeurs (notamment pRB et p53) (voir le texte pour plus de détails). L'équilibre entre ces deux classes de régulateurs du cycle cellulaire détermine si une cellule termine sa division. (b) La liaison du facteur de croissance/mitogène aux RTK stimule également la voie PI3K, ce qui conduit à l'activation de AKT-mTOR et à la stimulation de la synthèse des protéines. AKT et mTOR jouent également un rôle majeur dans le métabolisme en régulant les niveaux intracellulaires de glucose et les rapports AMP/ATP. Les ovales pleins désignent les oncogènes et les rectangles pleins représentent les suppresseurs de tumeurs (**Parsons et al., 2016**)

6.3.2 .Voie RAS

La voie RAS est une voie de signalisation intracellulaire majeure dans les cellules normales et cancéreuses de l'organisme l'adulte et embryons en développement (**Bos, 1989**). C'est activé en aval des RTK (Récepteur Tyrosine Kinase) par échange de nucléotide guanine protéines

(GEF), qui interviennent dans l'échange de guanine nucléotide diphosphate (GDP) contre guanine nucléotide triphosphate (GTP) sur la petite protéine G, RAS (**Bos et al., 2007**). Une fois activé par le GTP, le RAS stimule l'activité catalytique de la sérine/thréonine protéine kinase RAF (l'acronyme de R apidly A ccelerated F ibrosarcoma) (**Dhillon et al., 2007**). Les GAP (protéines activant la GTPase) favorisent le retour du RAS à l'état inactif lié au PIB (**McCormick, 1989**). RAF activé conduit à la stimulation d'une multi-spécificité kinase, MEK, qui à son tour phosphoryle et active la sérine/thréonine kinase, ERK. ERK activé transfère au noyau, où il catalyse la phosphorylation d'une myriade de substrats nucléaires, y compris les facteurs de transcription, protéines régulatrices de la transcription et d'autres substrats impliqués dans Réplication de l'ADN et division cellulaire. Les protéines RAS faisaient partie les premiers oncogènes à être identifiés, et RAS muté est trouvé dans environ 15 % des cancers humains (**Davies et al., 2002**). Mutation de la RAF survient dans 60 à 70 % des mélanomes malins et à une fréquence plus faible dans un large éventail d'autres cancers humains (**Davies et al., 2002**). Fait intéressant, peu de mutations, voire aucune, dans MEK ou ERK ont été identifiées dans des cancers humains.

6.3.3 .Voie PI3K

Une deuxième voie de signalisation importante couplée à l'activation de RTK (Récepteur Tyrosine Kinase) activation est la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) (**Cantley, 2002**) ; Les PI3K sont des kinases lipidiques qui jouent rôles centraux dans la progression du cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, et le métabolisme cellulaire. Les PI3K transduisent les signaux de la cellule récepteurs de surface en générant des phosphatidylinositols, qui à leur tour activent les voies effectrices kinases, principalement ceux impliquant AKT et mTOR. Ces voies jouent un rôle clé dans la promotion des cellules cancéreuses survie et prolifération (**Osaki et al., 2004**). L'activité de la voie PI3K dans les cellules normales est étroitement régulé par le phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate 3-phosphatase, PTEN (homologue de la phosphatase et de la tensine supprimé du chromosome 10). PTEN déphosphorylates phosphatidylinositol-3, 4,5-trisphosphate, ainsi négativement régulation de la signalisation à travers toutes les cibles en aval de PI3K, dont AKT et mTOR (**Chalhoub & Baker, 2009 ; Di Cristofano & Pandolfi, 2000 ; Osaki et al., 2004**). Dans cancers humains la dérégulation de la voie de signalisation PI3K est liée au développement d'environ un tiers des cancers humains (**Samuels & Waldman, 2010**). Somatique les mutations du gène PTEN sont parmi les plus répandues ces modifications génétiques (**Yin & Shen, 2008**).

7.Types du cancer

Il existe plus de 200 types de cancer différents, chacun étant regroupé dans une catégorie de cancer plus large comme les carcinomes, les myélomes, les leucémies, etc. Certains cancers sont regroupés en fonction de la cellule, du tissu ou de la région du corps où ils commencent. D'autres types de cancer sont décrits par leur profil génétique, leur grade tumoral ou leur stade de cancer. Le cancer primitif fait référence à la tumeur d'origine dans le corps, tandis que le cancer métastatique est nommé d'après le type de cellule ou d'organe cancéreux dans lequel il a commencé, et non la région du corps dans laquelle il s'est propagé. Par exemple, si le cancer du sein commence dans le sein et se propage ensuite au poumon, il ne sera pas appelé cancer du poumon. Il sera appelé cancer du sein primitif métastatique aux poumons. (VerywellHealth, 2022).

7.1. Cancer par type de cellule ou de tissu

Le nom de nombreux cancers dérive du type de cellules dans lesquelles le cancer commence. Par exemple, on vous a peut-être dit que vous aviez un cancer du rein, mais les cancers du rein peuvent différer considérablement en fonction du type de cellule rénale dans laquelle une tumeur se forme (Figure 20) (VerywellHealth, 2022).

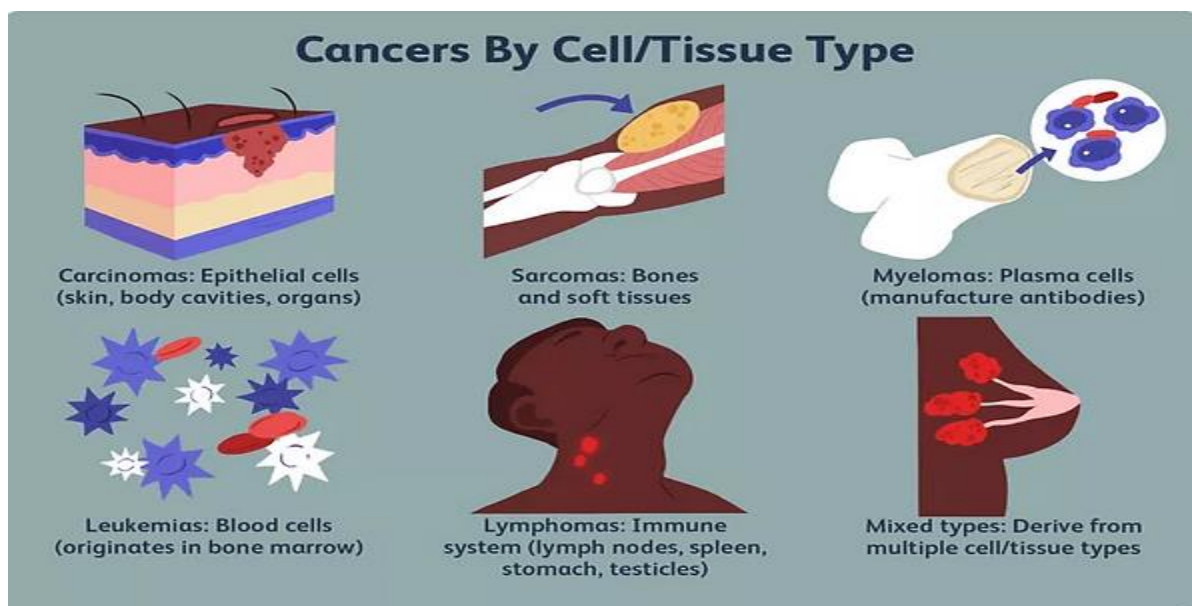


Figure 20. Les types du cancer par type de cellule ou de tissu (VerywellHealth, 2022).

Il existe des principaux types de cancer en fonction du type de cellule :

7.1.1. Carcinome

Les carcinomes sont le type de cancer cellulaire le plus courant, représentant 80 à 90 % des cancers. Ces cancers surviennent dans les cellules épithéliales, qui comprennent les cellules de la peau et celles qui tapissent les cavités corporelles et recouvrent les organes (NIH National Cancer Institute). Il peut se produire dans la peau et les seins et les organes internes tels que les reins, les poumons, le pancréas et le côlon. Les prestataires de soins de santé classent les carcinomes en fonction de leur degré de propagation, comme un carcinome in situ qui ne s'est pas propagé, un carcinome invasif qui s'est propagé aux tissus voisins et un carcinome métastatique qui s'est propagé à des parties éloignées du corps (**VerywellHealth, 2022**).

7.1.2. Sarcome

Les sarcomes sont des tumeurs malignes constituées de tissus cancéreux osseux, cartilagineux, adipeux, musculaires, vasculaires ou hématopoïétiques. Les sarcomes des os et des tissus mous sont les principaux types de sarcomes. L'ostéosarcome (sarcome osseux) peut présenter des symptômes précoces évidents, tels que des douleurs intermittentes dans l'os affecté, un gonflement et une boiterie. Les facteurs de risque de sarcome ne sont pas bien connus, mais ils peuvent être héréditaires, en raison d'un trouble osseux, d'un trouble génétique ou d'une exposition aux radiations. Il est parfois curable par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, mais environ la moitié du temps, ils sont totalement résistants à toutes ces approches (**Dancsok et al., 2016 ; Mitsis et al .,2016 ; Hui ,2016**).

7.1.3. Lymphome

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique, qui est un réseau complexe de tubes, de glandes et d'autres organes. Il existe deux principaux types de lymphome : le lymphome non hodgkinien (LNH) et le lymphome hodgkinien (LH). Le lymphome de Hodgkin contient des cellules de Reed-Sternberg, qui sont de grosses cellules cancéreuses présentes dans les tissus du lymphome de Hodgkin (**Mathas et al., 2016 ; Küppers ,2009 ; Smith, 1996**).

7.1.4. Myélome

Le myélome est un cancer provenant des plasmocytes, un type de globule blanc fabriqué dans la moelle osseuse. Il a plusieurs formes : myélome multiple, plasmocytome, myélome localisé et myélome extramédullaire. Le myélome multiple affecte plus d'une zone de votre corps. Dans le plasmocytome, un seul site de cellules myélomateuses évident dans le corps,

comme une tumeur dans les os, la peau, les muscles ou les poumons, est affectée. Un myélome localisé est retrouvé sur un site avec exposition aux sites voisins. Le myélome extramédullaire a une atteinte des tissus autre que la moelle, comme la peau, les muscles ou les poumons (**Morgan et al., 2012**).

7.1.5. Leucémie

La leucémie est une maladie hétérogène initiée par les cellules souches hématopoïétiques qui entraîne une prolifération anormale des cellules sanguines dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Elle est divisée en quatre types principaux : la leucémie lymphoïde aiguë, la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie myéloïde chronique. Il implique généralement des globules blancs, mais les globules rouges et les plaquettes peuvent également devenir cancéreuses. Dans la leucémie, les cellules sanguines immatures deviennent cancéreuses et évincent les cellules sanguines saines de la moelle osseuse (**Schnatter et al., 2005**).

7.2. Cancer par partie du corps/système

Les types de cancer sont également souvent décrits par les organes ou les systèmes d'organe dans lesquels ils commencent.

7.2.1. Cancer du cerveau et du système nerveux central

Les cancers du cerveau et du système nerveux central (SNC) sont des croissances de cellules anormales dans les tissus du cerveau ou de la moelle épinière. Ils peuvent être bénins (pas de cancer) ou malins (cancer). Les signes et symptômes des tumeurs du cerveau et de la moelle épinière dépendent de l'endroit où la tumeur forme sa taille et de sa croissance rapide et de l'âge du patient chez l'adulte, les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes font jusqu'à environ un tiers des tumeurs cérébrales chez les enfants, les astrocytomes sont le type de tumeur cérébrale le plus courant (**Wilson, 1979 ; Fathallah et al., 2000**).

7.2.2. Cancer de tête et de cou

Le cancer de la tête et du cou est le sixième cancer en termes d'incidence dans le monde, avec 0,5 million de nouveaux cas par an. Le système de stadification tumeur, nœud, métastase (TNM) est utilisé pour classer les patients atteints. Les cellules cancéreuses de la région de la tête et du cou peuvent devenir métastatiques et se propager à des organes ou tissus distants (**Van der Schroeff & Baatenburg de Jong, 2009 ; Popescu et al., 2013**).

7.2.3. Cancer du sein

Le cancer du sein est une croissance incontrôlée des cellules mammaires et est le cancer le plus courant chez les femmes. Le type de cancer du sein le plus courant est le carcinome canalaire, qui prend naissance dans les cellules des lobules et dans d'autres tissus du sein. Le cancer du sein invasif est le cancer du sein qui s'est propagé depuis son point d'origine dans les canaux ou les lobules jusqu'aux tissus environnants (**Smalley & Ashworth, 2003**).

7.2.4. Cancers respiratoires

7.2.4.1. Cancer du poumon

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus répandu dans le monde (Song et al., 2015) , est un type de cancer qui commence dans la trachée, les voies respiratoires principales ou le tissu pulmonaire. Il est divisé en deux types principaux : le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du poumon à petites cellules. Le cancer du poumon non à petites cellules est plus fréquent que le cancer du poumon à petites cellules, tandis que le cancer du poumon à petites cellules a tendance à se propager rapidement. Moins de 5 % des cancers du poumon sont des tumeurs carcinoïdes pulmonaires, qui se développent lentement et se propagent rarement. (**Slowikowski et al., 2016 ; Derman et al ., 2015**).

7.2.5. Cancers du système digestif

Les cancers du tube digestif peuvent survenir n'importe où, de la bouche à l'anus. La plupart de ces cancers sont des adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïde survenant dans la partie supérieure de l'œsophage et la partie la plus éloignée de l'anus. Comme le cancer de l'œsophage et de l'estomac, le foie, le pancréas, le colon et le cancer colorectal (**Figure 21**).

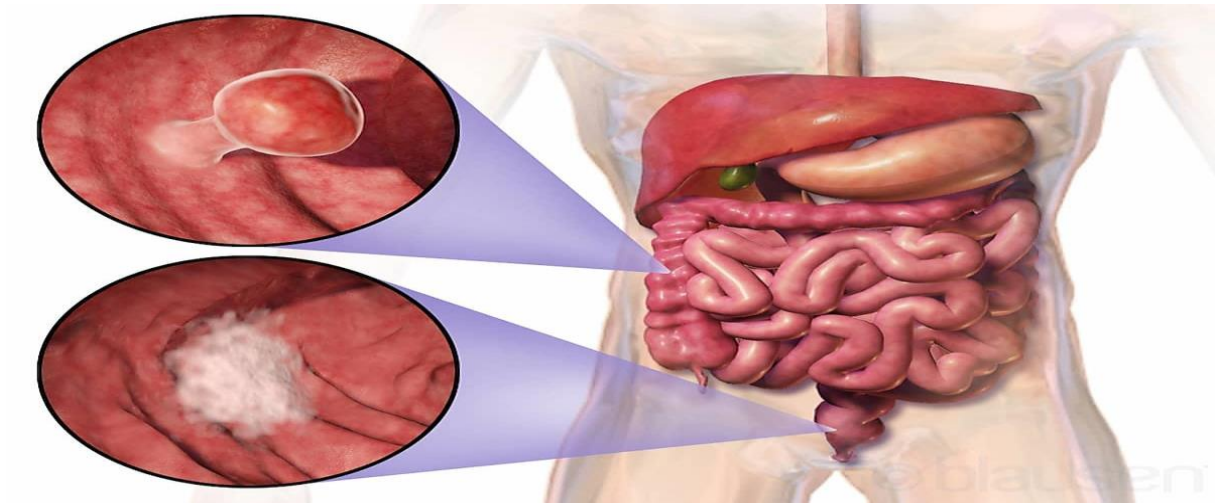


Figure 21. Illustration du cancer colorectal (recomedicale, 2021).

7.2.6. Cancers du système urinaire

Le système génito-urinaire comprend les reins, la vessie, les tubes reliant les reins et la vessie (appelés les uretères) et l'urètre (le passage sortant de la vessie). Ce système comprend également des structures telles que la prostate. Les types incluent :

7.2.6.1. Cancer du rein

Le cancer du rein est aussi appelé cancer du rein. C'est l'un des 10 cancers les plus fréquents chez les hommes et les femmes. Presque tous les cancers du rein apparaissent d'abord dans la muqueuse de minuscules tubes (tubules) dans le rein. Ce type de cancer du rein est appelé carcinome à cellules rénales. D'autres types moins courants de cancer du rein peuvent également survenir. Les jeunes enfants sont plus susceptibles de développer un type de cancer du rein appelé tumeur de Wilms (Cairns ,2010 ; Sudarshan & Linehan 2006 ; Sidana & Srinivasan ,2016).

7.2.6.2. Cancer de la vessie

Le cancer de la vessie est un type de cancer qui commence dans la vessie, un ballon : organe en forme dans la région pelvienne qui stocke l'urine. Il est le plus fréquent dans le carcinome à cellules transitionnelles, qui commence dans les cellules urothéliales. D'autres types de cancer de la vessie comprennent le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Le signe le plus courant du cancer de la vessie est la présence de sang dans les urines (Morrison, 1978 ; Koroltchouk *et al.*, 1987)

7.2.6.3. Cancer de prostate

Le cancer de la prostate est une maladie qui ne touche que les hommes. Le cancer commence à se développer dans la prostate, une glande du système reproducteur masculin. Le cancer de la prostate contenu à l'intérieur de la prostate (appelé cancer localisé de la prostate ou cancer précoce de la prostate) ne provoque généralement aucun symptôme. Presque tous les cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (cancers qui commencent dans les cellules qui fabriquent et libèrent du mucus et d'autres liquides) (Hatakeyama *et al.*, 2016).

7.2.7. Cancers de l'appareil reproducteur

7.2.7.1. Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire fait référence à toute croissance cancéreuse qui se produit dans l'ovaire. La majorité des cancers de l'ovaire proviennent de l'épithélium (revêtement extérieur) de l'ovaire. Le type le plus courant de cancer de l'ovaire est le cancer épithélial de l'ovaire, qui commence dans le tissu qui recouvre les ovaires et se propage à l'ovaire. Un autre type de cancer de l'ovaire est la tumeur des cellules germinales de l'ovaire, qui prend naissance dans les cellules germinales (ovules) de l'ovaire. La tumeur ovarienne à faible potentiel malin (OLMPT) est un type de maladie ovarienne dans laquelle des cellules anormales se forment dans le tissu qui recouvre les ovaires, mais deviennent rarement cancéreuses (Konecny *et al.*, 2016 ; Bai *et al.*, 2016).

7.2.7.2. Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est causé par des cellules anormales du col de l'utérus, la partie inférieure de l'utérus. Les principaux types de cancer du col de l'utérus sont le carcinome épidermoïde (représentant 80 % des cas) et l'adénocarcinome (moins fréquent). Les modifications précoces des cellules cervicales provoquent rarement des symptômes, mais les signes les plus courants sont des saignements vaginaux entre les règles, des saignements menstruels plus longs ou plus abondants que d'habitude, des saignements après les rapports sexuels, des douleurs pendant les rapports sexuels, des pertes vaginales inhabituelles, des saignements vaginaux après la ménopause, une fatigue excessive, douleur ou gonflement des jambes et douleurs lombaires (Burghardt , 1973 ; Hofmeister , 2016).

7.3. Cancers professionnels

7.3.1. Définitions et généralités

Les cancers professionnels correspondent à des cancers primitifs de divers organes, qui résultent d'une exposition professionnelle à certains produits ou procédés du milieu de travail. Sur le plan épidémiologique, des fractions de risque attribuable ont été calculées pour divers sites de cancer, et permettent d'estimer la fraction de l'ensemble des cancers qui ne serait pas survenue en l'absence des expositions professionnelles. Ainsi Santé publique France (auparavant: Institut de Veille Sanitaire) estime que 4 à 8,5 % des cancers sont d'origine professionnelle (soit 15 000 à 30 000 nouveaux cas par an actuellement). Des estimations plus récentes effectuées par le centre international de recherche sur le cancer ont rapporté des fractions de risque attribuable un peu plus faibles.

La fraction de risque attribuable aux facteurs de risque professionnels varie largement d'un site de cancer à un autre (chez l'homme, elle est estimée de 13 à 29 % pour le poumon, 85 % pour le mésothéliome, 8 à 14 % pour la vessie, 24 à 41 % pour les cancers naso-sinusiens, 5 à 18 % pour les leucémies), et est très généralement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, reflétant des expositions professionnelles antérieures nettement plus fréquentes chez les hommes **(Philippe & jean ,2017)**.

Sur le plan médico-administratif, certains cancers peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle donnant droit à réparation lorsque les patients ont été exposés au cours d'une période d'activité salariée (reconnaissance avec application d'un principe de présomption d'imputabilité pour certains agents étiologiques lorsqu'il existe un tableau spécifique; mais une reconnaissance est également possible en cas d'exposition antérieure à des cancérogènes certains non mentionnés dans les tableaux, après passage devant un Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles, sans application de la présomption d'imputabilité).

Il est actuellement connu que les statistiques annuelles des cas reconnus en maladie professionnelle (environ 2000 cas par an) sous-estiment largement le nombre réel des cas de cancers professionnels (cela résultant de multiples facteurs intriqués, notamment : absence d'identification des expositions antérieures, sous-déclaration par les patients, refus de reconnaissance lié à l'absence de confirmation de l'exposition par la sécurité sociale, en particulier en cas d'exposition très ancienne survenue plusieurs dizaines d'années auparavant) **(Philippe & jean ,2017)**.

7.3.2. Principaux facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont résumés dans le **Tableau 4**.

Les cancers professionnels touchent préférentiellement les hommes, en particulier les ouvriers. Des études menées par le ministère du travail (étude SUMER: surveillance médicale des risques) ont permis d'établir qu'en 2010 près de 10% des salariés (soit environ 2,2 millions) avaient une exposition professionnelle à un agent cancérigène chimique certain (groupe 1) ou probable (groupe 2A) défini par le centre international de recherche sur le cancer. Les principaux secteurs d'activités où les personnels sont le plus fréquemment exposés sont les activités de maintenance, le secteur de la construction-BTP, le mécanisme travail des métaux, le secteur des matériaux souples-bois-industries graphiques, et l'artisanat. Des estimations de prévalence d'exposition cumulée vie entière ont été réalisées par Santé publique France, aboutissant à la conclusion que 20 à 25% des hommes de plus de 60 ans ont eu au moins un emploi exposé à l'amiante au cours de leur carrière (**Philippe & Jean, 2017**).

Tableau 04. Principaux facteurs de risque de cancers professionnels (CIRC: Centre international de recherche sur le cancer. HAP: hydrocarbures aromatiques polycycliques. UV: Ultra-violets) (**Philippe & Jean, 2017**).

Types/Sites cancers	de	Principaux facteurs de risque professionnels identifiés, faisant l'objet de tableaux de maladie professionnelle	Exemples d'autres agents ou situations d'exposition professionnelles hors tableaux mais cancérogènes certains selon le CIRC
Cancers du poumon		• amiante (nombreuses situations d'exposition antérieures, notamment dans les métiers du bâtiment) • gaz et poussières radioactives (radon) (travaux au fond des mines de fer) • certains métaux: arsenic, cadmium, certains dérivés du chrome et du nickel, cobalt associé au carbure de tungstène (industrie des	• Béryllium fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel • fumées de soudage

	métaux durs) ● silice cristalline (en cas de silicose) ● goudron de houille, brais de houille, suies(HAP) ● bischlorométhyéther, chlorométhylméthyléther (rare++)	
Cancers de la vessie et des voies excrétrices supérieures	● certaines amines aromatiques expositions anciennes : 4-aminobiphényl, benzidine et dérivés, textile, imprimerie, industrie du cuir et papetière, caoutchouc). ● certains travaux exposant à des HAP: production d'aluminium (ancien procédé Söderberg), travaux en cokerie, ramonage-entretien de chaudières/chauffages ou charbon, goudrons routiers (avant 1985)	
Cancers nasosinusiens	● poussières de bois ● certains dérivés du nickel. ● certains dérivés du chrome	● poussières de cuir
Cancer du naso pharynx	● formaldéhyde	● poussières de bois
Leucémies	● radiations ionisantes (radiologues, radiographies industrielles, utilisation de radioéléments) ● benzène (uniquement leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques) ● butadiène (leucémies myéloïdes chroniques, industrie des caoutchoucs synthétiques, gaz de pétrole liquéfié/GPL)	
Cancers cutanés	● arsenic, HAP (goudrons, brais de houille, huiles minérales peu raffinées, huiles de moteur usagées, suies de combustion)	● irradiation solaire (UV) ● rayons X ou gamma

7.3.3. Principes du dépistage

La priorité des actions à entreprendre vis-à-vis des cancers professionnels est la prévention de ces cancers en milieu de travail. Afin de renforcer la prévention des cancers professionnels, un ensemble de mesures ont été prises dans le cadre des Plans cancers 2009-2013, puis 2014-2019. Ces mesures consistent à :

- améliorer le recensement des cancers d'origine professionnelle;
- effectuer des campagnes de contrôles renforcés de l'application des réglementations auprès de toutes les entreprises en ciblant sur les cancérogènes les plus utilisés;
- élaborer, à l'attention des médecins du travail et des médecins traitants, des recommandations de bonnes pratiques pour améliorer la surveillance médicale des travailleurs exposés à des agents CMR (cancérogènes - mutagènes - « reprotoxiques »);
- expérimenter et évaluer l'intérêt de la mise en place de consultations spécifiques «cancer professionnel pour améliorer le diagnostic des étiologies et la déclaration des cancers professionnels.

L'accent doit être prioritairement mis sur la prévention primaire, avec un repérage et une maîtrise des situations d'exposition potentielle aux cancérogènes sur le lieu de travail. Les employeurs ont l'obligation d'évaluer les risques (exposition aux substances CMR), de limiter au maximum cette exposition par la mise en œuvre de moyens de protection collectifs (substitution si possible, système clos, sinon captage à la source), de mettre en œuvre les moyens de protection individuels adaptés, d'en informer les salariés et de mettre en œuvre une surveillance médicale renforcée des sujets exposés.

Sur le plan de la surveillance médicale, il convient de s'assurer que les travailleurs sont informés et portent le cas échéant des équipements de protection adaptés. Les dossiers médicaux doivent être conservés 50 ans. Une surveillance post-exposition (c'est-à-dire pendant que le sujet est encore en activité), assurée par le médecin du nombre travail, et une surveillance post professionnelle (après la cessation d'activité, en particulier à la retraite), assurée limité de recommandations de bonnes pratiques proposées par les Sociétés savantes concernées et validées par le médecin traitant, sont proposées aux personnes antérieurement exposées (**Philippe & jean ,2017**).

8. Statistique et Données épidémiologiques

8.1. Statistique

A l'échelle mondiale, le cancer est un problème de santé publique. Elle touche tous les segments de la population mondiale, quel que soient leur âge, leur sexe ou leur statut socio-économique. 12 % de la population mondiale, soit 5,3 millions d'hommes et 4,7 millions de femmes, ont reçu un diagnostic de cancer en 2000, et 6,2 millions de personnes en sont mortes **(CIRC, 2003)**. Dans Les pays industrialisés, ce pourcentage dépasse les 25% **(CIRC, 2003)**. La fréquence de ces cancers pourrait encore augmenter de 50 % dans les vingt prochaines années, avec 20 millions de nouveaux cas par an en 2020 et 10 millions de morts compte-tenu des tendances actuelles de la prévalence du tabagisme et de l'adoption de modes de vie malsains **(INCa, 2009)**.

Selon le rapport du centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de 2005, 2,9 millions de nouveaux cas de cancer et plus de 1,7 million de décès liés au cancer sont survenus en Europe en 2004 (dont, respectivement, 2 millions et 1,2 million dans les 25 États membres de l'Union européenne). Les hommes représentaient 54 % de ces nouveaux cas (1 534 700) et 56 % des décès (962 600) en Europe. Par exemple, en France, le taux de cancer a été multiplié par 4 en 10 ans chez les femmes âgées de 35 à 45 ans, les cancers de la vessie et de l'utérus étant respectivement le premier et le deuxième cancer à faire des victimes féminines **(INCa, 2009)**.

Plus de 1050 000 nouveaux cas de cancer du sein surviennent chaque année, dont plus de 580 000 dans les pays développés (Europe de l'ouest et Amérique du nord) où il est plus fréquent qu'en Afrique ou en Asie. Il est responsable chaque année de plus de 400 000 décès de femmes. De même, selon les données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus de l'Institut de Veille Sanitaire en 2008, le cancer du col de l'utérus est le 2ème cancer féminin dans le monde en termes d'incidence avec 493 000 nouveaux cas et de mortalité avec 274 000 décès estimés en 2003. Il représente 10% des décès féminins par cancer et atteint essentiellement la femme non ménopausée (40 à 50 ans) **(InVS, 2008)**.

8.2. Données épidémiologiques

8.2.1. Dans le monde

Le monde dans son ensemble souffre énormément de la maladie du cancer, à la fois en termes de souffrance humaine et de coûts des soins de santé. C'est une cause majeure de décès dans le monde, avec plus de 70 % des cas survenant dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

(OMS, 2006). Il est à l'origine de 7,4 millions de décès en 2004, soit 13% de la mortalité mondiale. Ce nombre devrait augmenter pour atteindre, 12 millions en 2030 à l'échelle mondiale (OMS, 2009) ; 27 millions de nouveaux cas, et 17,5 millions de décès en 2050. De même, selon le rapport Globocan 2008, l'incidence des pathologies cancéreuses sur le globe pour l'an 2008 est estimée à 12,7 millions de nouveaux cas, et une mortalité mondiale de 7,6 millions (Figure 22) (IARC, 2010).

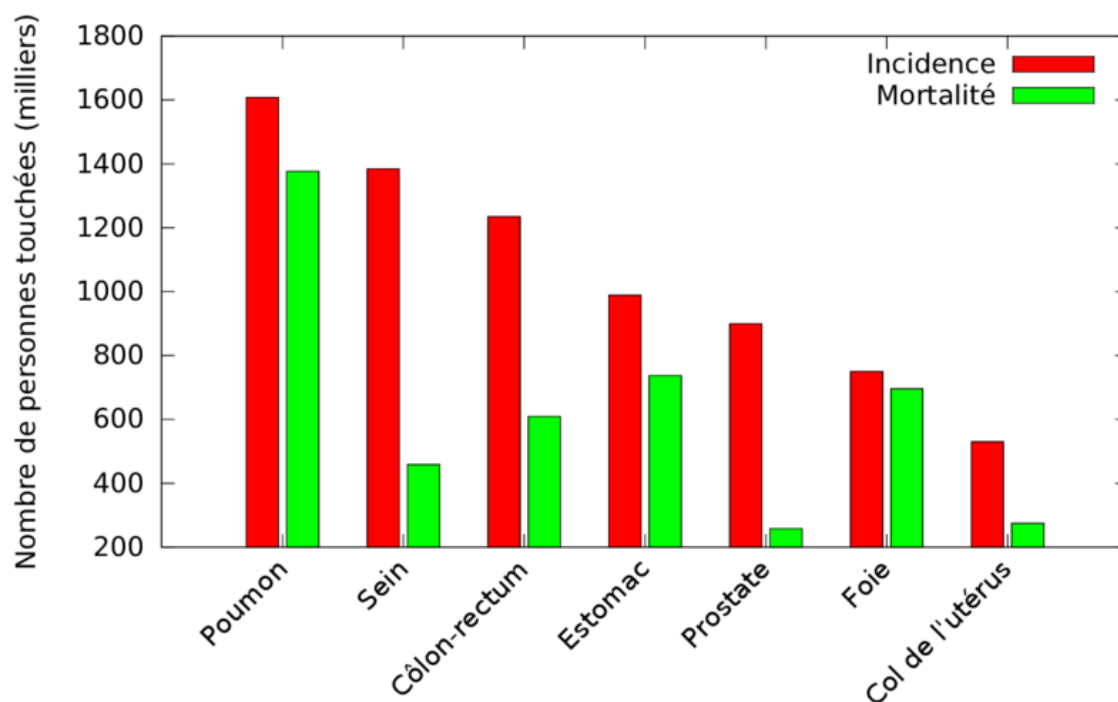


Figure 22. Incidence et mortalité des principaux cancers dans le monde en 2008 (Delmon, 2013).

8.2.1.1. Ampleur des cancers dans les pays développés

Selon Globocan (2008), il y a environ 1 437 200 nouveaux cas de pathologies cancéreuses aux États-Unis chaque année, et 565 600 personnes en décèdent (CIRC, 2010). Le cancer de la prostate (25 % des cas), le cancer du poumon (15,4 %), qui a le taux de mortalité par cancer le plus élevé, soit 30 %, et le cancer colorectal (10,6 %) sont les trois cancers les plus prévalents chez l'homme (IARC, 2010). Le cancer du sein est le type de cancer le plus courant chez les femmes (26,4 %), suivi du cancer du poumon (14,5 %), qui a également le taux de mortalité le plus élevé (26,2 % chez les hommes), et du cancer colorectal (10,8 %).

Au Canada en 2008, les études estiment un taux d'incidence des cancers aux alentours de 166 100, et un taux de mortalité de 72 500 (IARC, 2010). Le cancer masculin est plus répandu (86 300 versus 79 800). Les cancers de la prostate, de la colo rectum et du poumon sont les plus

fréquents chez l'homme, soit respectivement 31,6%, 14,5% et 13% (IARC, 2010). Chez la femme, on trouve le cancer du sein (28,8%), le cancer colorectal (13,4%), puis le cancer du poumon à égalité avec l'homme soit 13% (IARC, 2010). Le cancer du poumon engendre le plus grand taux de mortalité aussi bien chez l'homme (27%) que chez la femme (24%).

8.2.1.2. Ampleur du fardeau des cancers dans les pays en développement

La situation est accentuée pour les pays en développement : 7,1 millions sur les 12,7 millions de nouveaux cas de cancer sur le globe, soit (56%) ; et 4,8 millions sur l'ensemble des 7,6 millions de décès associés au cancer dans le monde (soit 63%), sont survenus dans les pays en développement comme illustré dans la figures 23(IARC, 2010).

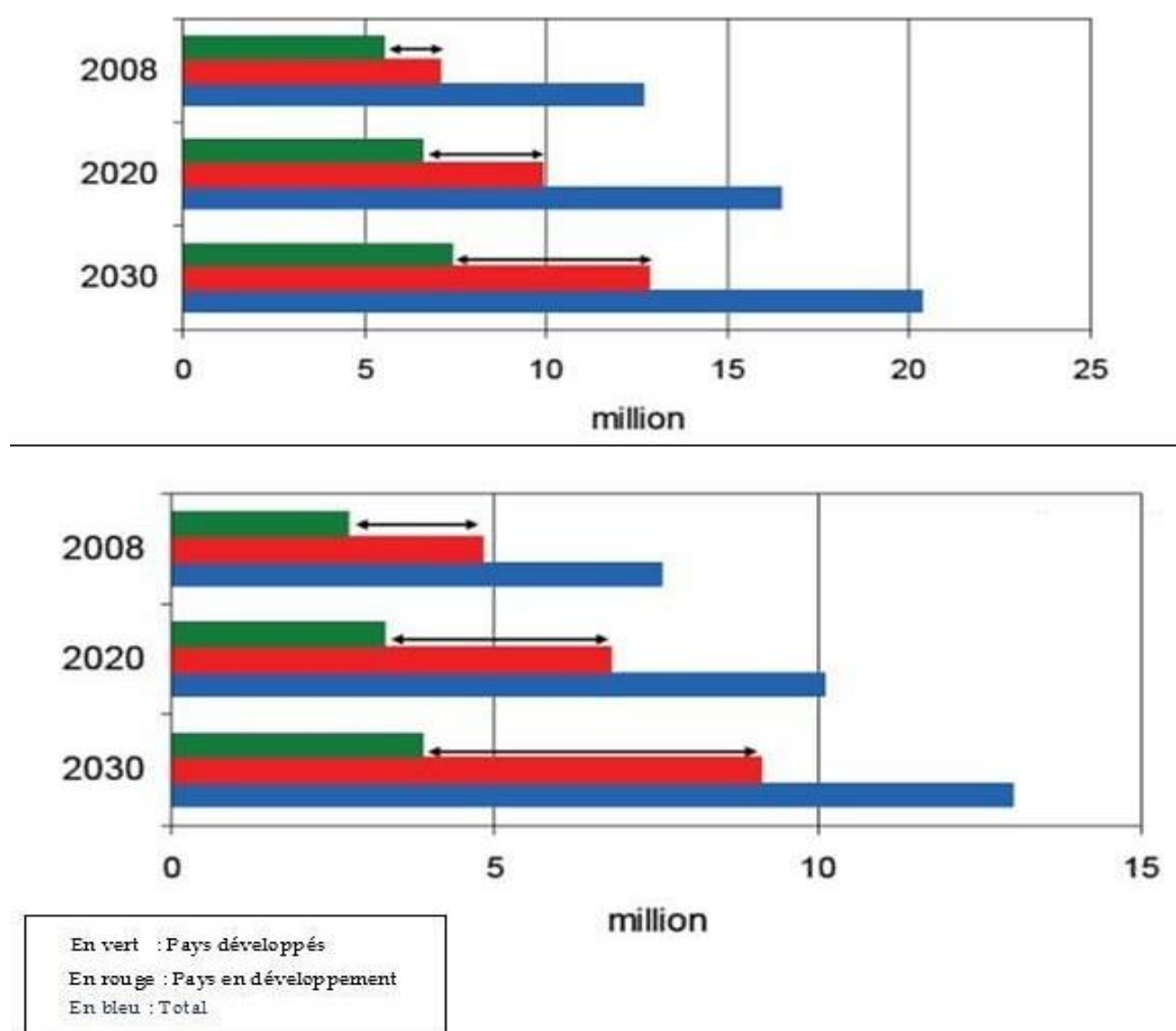


Figure 23. Incidence et mortalité par cancer dans le monde (MAAMRI, 2015).

En Afrique, en 2002, il y avait 582 000 cas de cancer ; Au cours de la même période, il y a eu 412 300 morts. Des études épidémiologiques prévoient que d'ici 2020, il y aura entre 800 000 et 1 million de nouveaux cas de cancer, avec plus de 500 000 décès si des mesures de prévention appropriées ne sont pas rapidement mises en œuvre. Il est important de noter que 25 à 30% des cas de cancer en Afrique sont dus à des infections chroniques.

Selon le rapport Globocan (2008), le nombre de nouveaux cas en Afrique est estimé à 681 100, avec 378 300 cas chez les femmes et 302 800 cas chez les hommes (**Figure 24**), et un taux de mortalité pour les deux sexes de 512 400, avec 264 300 cas du décès chez les femmes (**Figure 25**) (CIRC, 2010). Les cancers les plus fréquents chez la femme sont le cancer du sein (24,5%), puis le cancer du col (21,3%).

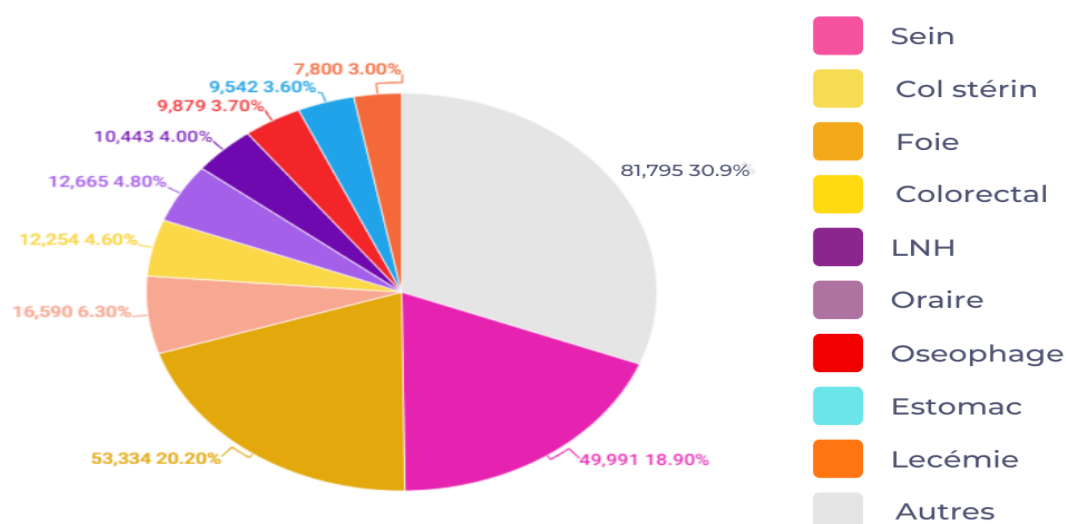


Figure 24. Taux de mortalité par cancers chez le sexe féminin en Afrique (MAAMRI, 2015).

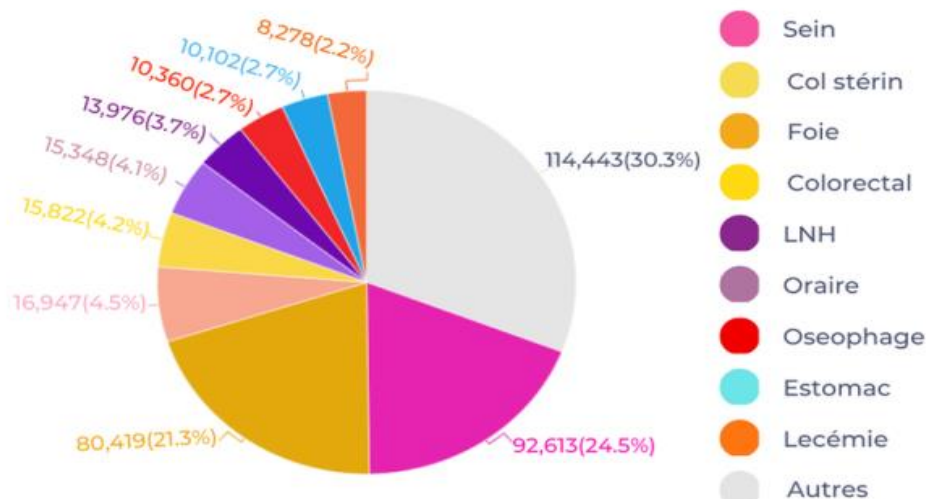


Figure 25.Taux d'incidence par cancers chez le sexe féminin en Afrique (MAAMRI, 2015).

8.2.2. Épidémiologie du cancer en Algérie

Une véritable transition épidémiologique, démographique et nutritionnelle s'observe en Algérie (Hamdi-Cherif *et al*, 1991 ; Curado, 2014). Cette transition se caractérise par des changements structurels du profil épidémiologique de la population, une augmentation de la durée de vie des personnes âgées, des changements environnementaux et des changements de mode de vie (Hamdi-Cherif *et al.*, 2014 ; Hamdi-Chérif *et al.*, 2015). L'Office national des statistiques (ONS) estime que la population de l'Algérie au début de 2018 était de 42,2 millions d'habitants, dont 50,6% d'hommes et 49,4% de femmes (ONS, 2018).

En Algérie, 43 920 nouveaux cas de cancer ont été signalés en 2017, dernière année pour laquelle les données étaient accessibles au public. Parmi ceux-ci, 57,5 % concernaient des femmes et 42,5 % des hommes (Tableau 05). 112,2 nouveaux cas de cancer brut ont été diagnostiqués à l'échelle nationale pour 100 000 personnes. Par rapport aux hommes (93,7 nouveaux cas pour 100 000), il était beaucoup plus élevé chez les femmes (131,7 nouveaux cas pour 100 000). Dans chaque wilaya, le cancer du sein féminin est de loin le type de cancer le plus répandu. Elle est en situation quasi épidémique avec 9 362 nouveaux cas et un taux d'incidence brut moyen de 49,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes. Le cancer du colon-rectum est le premier cancer chez l'homme et le deuxième cancer chez la femme, avec 4934 nouveaux cas. Il est en pleine expansion : + 3,7 % par an. Enfin, le cancer de la prostate, 3^{ème} cancer masculin connaît une progression en lien avec l'amélioration de l'espérance de vie moyenne.

L'augmentation importante et rapide de l'incidence des cancers en Algérie depuis le début des années 2000, nécessite la mise en place de programmes nationaux de dépistage, notamment contre les cancers du sein et du colon-rectum (**Tableau 06**) (**Hammouda & Boutekdjiret, 2020**).

Tableau 05.Nouveaux cas de cancers enregistrés en Algérie de 2015 à 2017 (**Hammouda &Boutekdjiret, 2020**).

Nouveaux cas	Hommes	Femmes	total
2015	16.748	25.122	41.870
2016	18.747	23.304	42.051
2017	18.883	25.037	43.920
Total	54.378	73.463	127.841

Tableau 06.Taux d'incidences annuels bruts par sexe –Algérie : 2015-2017 (**Hammouda &Boutekdjiret, 2020**).

	Tx d'incidence – hommes	Tx d'incidence – femmes	Tx d'incidence moyen
2015	100.2	111.8	106
2016	104.1	132.7	118.4
2017	93.7	131.7	112.2

Dans notre pays, 5 types de cancers regroupent à eux seuls 63% des cancers masculins et 63,8% des cancers féminins (figure 1).

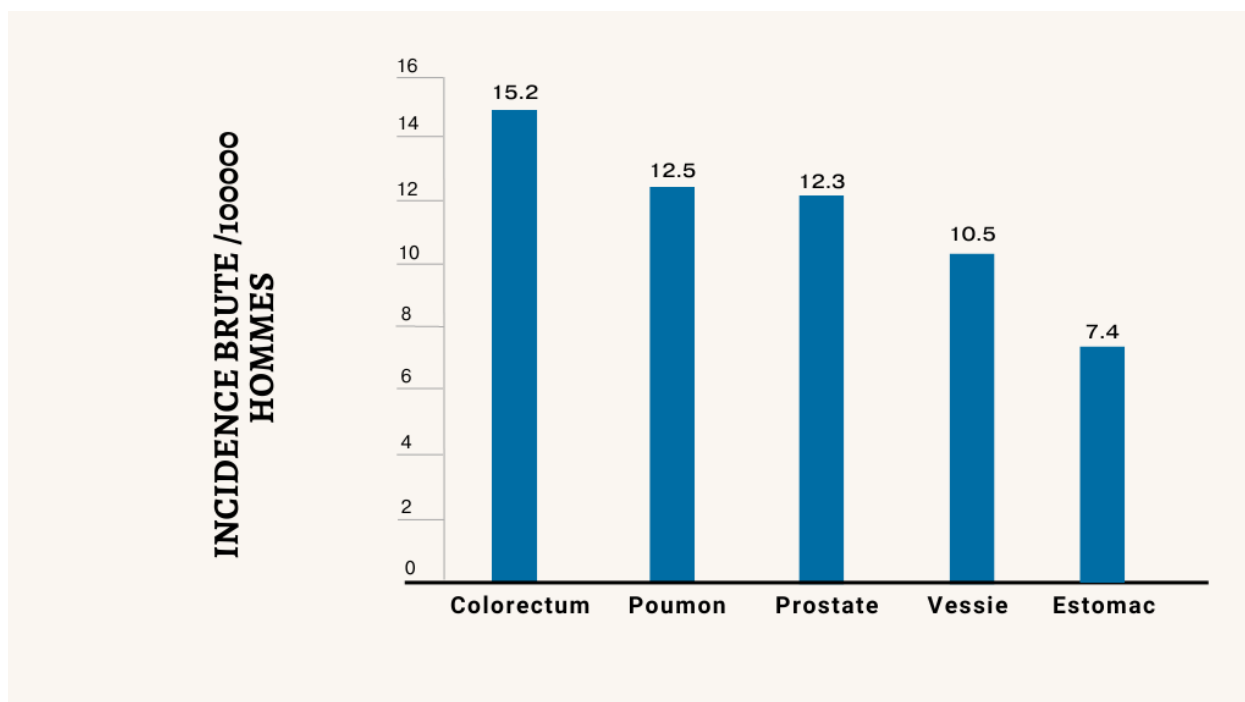


Figure 26. Les 5 cancers masculins les plus fréquents en Algérie – 2017 (**Hammouda & Boutekdjiret, 2020**).

8.2.2.1. Incidence et mortalité liée au cancer en Algérie

Actuellement, l'un des principaux problèmes de santé publique en Algérie est le cancer (**Hamdi-Cherif et al., 2015**). Son incidence augmente légèrement. Cette augmentation est largement attribuable aux différentes transitions que la nation a connues en termes de facteurs épidémiologiques, démographiques et nutritionnels (**Hamdi-Cherif et al., 2014**).

Plus de 41 250 cas de cancers sont diagnostiqués en Algérie chaque année, avec 18 710 hommes et 22 540 femmes touchés. Le taux d'incident global pour les hommes et les femmes était de 99,2 et 112,7 pour 100 000 personnes, respectivement. Selon **Hamdi-Chérif et al. (2015)**, il y avait 136 femmes et 118 hommes avec des taux d'incidence de cancer standardisés.

Le taux annuel de mortalité par cancer était d'environ 25 000 décès. À l'instar du taux mondial de nouveaux cas de cancer et de décès liés au cancer, le taux de nouveaux cas de cancer et de mortalité en Algérie devrait augmenter de manière significative entre 2015 et 2035, atteignant respectivement environ 75 000 et 46 000 décès par an. En Algérie, 10% des décès sont dus au cancer. Même si ce nombre est inférieur à celui des maladies cardiovasculaires (41

% en 2014). Les tendances des taux de mortalité standardisés par âge augmentent avec le temps pour le cancer (Chandrakanth, 2015).

8.2.2.2. Principaux cancers en Algérie

En Algérie, les formes de cancer les plus fréquentes chez l'homme étaient ceux du poumon (22,7 pour 100 000), du colorectal (16,3 pour 100 000), de la vessie (14,5 pour 100 000), de la prostate (10,8 pour 100 000) et du nasopharynx (5,8 pour 100 000) (Hamdi-Cherif *et al.*, 2015).

Plus de la moitié de tous les cancers masculins étaient des cancers de la prostate, de la vessie et de la tête et du cou, avec des taux respectifs de 21 %, 26 % et 10 % (Hamdi-Cherif *et al.*, 2015). Cela renforce et confirme les tendances qui se développent depuis 2001, notamment la prévalence des cancers liés au tabac chez l'homme (poumon-vessie) et l'augmentation rapide des cas de cancer de la prostate depuis le début des années 2000 (Tableau 07).

Chez la femme, les formes de cancer les plus fréquentes étaient ceux du sein (65,2 cas pour 100 000), colorectal (16,1 cas pour 100 000), de la thyroïde (10 cas pour 100 000) et du col (7,1 cas pour 100 000). Le cancer du sein représentait à lui seul 59% de l'ensemble des cancers de la femme avec 10 910 nouveaux cas estimés en 2014 (Tableau 08) (Hamdi-Cherif *et al.* 2015).

Tableau 07. Les cancers les plus fréquents chez l'homme, Algérie 2014 (Hamdi-Cherif *et al.*, 2015).

Type de localisation	Nombre de cas	Incidence brute	Incidence standardisé	Age médian
Poumon	2992	14,9	22,7	61
Colorectal	2687	13,5	16,3	65
Vessie	2112	10,6	14,5	67
Prostate	1645	8,3	10,8	71
Nasopharynx	1036	5,3	5,8	43
LNH	712	3,6	4,2	57

Tableau 08. Les cancers les plus fréquents chez la femme, Algérie 2014 (Hamdi-Cherif et al., 2015).

Type de localisation	Nombre de cas	Incidence brute	Incidence standardisé	Age médian
sein	10910	54,4	65,21	47
colorectal	2245	11,2	16,1	56
Thyroïde	1710	8,4	10,1	57
Col	1108	5,5	7,1	54
LNH	780	4,1	4,9	43
Vésicule biliaire	675	3,5	4,5	57

9. Facteurs de risque des cancers

Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

9.1. Tabac

- Le tabac est le premier facteur de risque évitable de mortalité précoce par cancer dans le monde.
- Il tue près de 6 millions de personnes chaque année, soit près de 10 % de la mortalité mondiale (dont 600 000 par tabagisme passif).
- Le tabac est impliqué, à des degrés divers dans le développement de plusieurs localisations cancéreuses : cancer du poumon en premier, mais aussi cancers ORL (cavités nasales, bouche, pharynx, larynx), cancers digestifs (œsophage, estomac, pancréas, côlon-rectum, foie), cancers urologiques et gynécologiques (rein, vessie, sein, ovaire, col de l'utérus), leucémies myéloïdes (**Figure 27**) (Philippe & Jean, 2017).

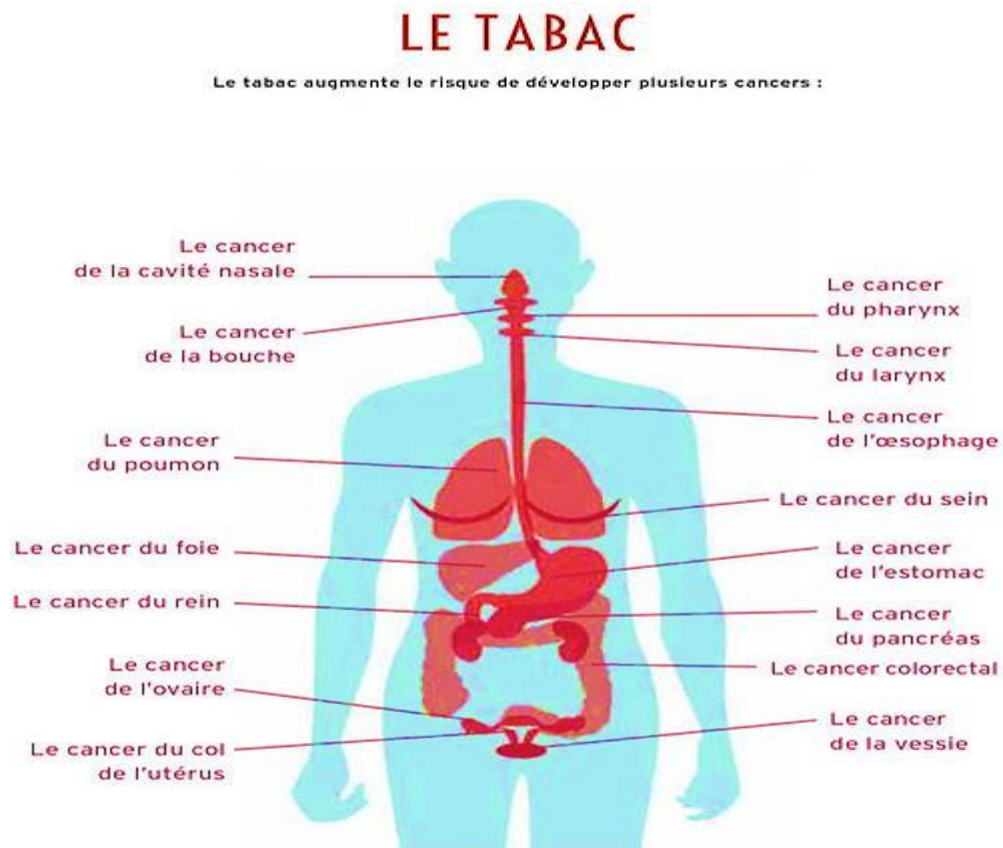


Figure 27. Le tabac, facteur de risque dans la survenue de plusieurs cancers (INCA, 2017).

9.2. Alcool

- L'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable par cancer.
- La consommation d'alcool augmente le risque de développer un cancer dans 7 localisations : bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum, sein et foie. Parmi les cancers attribuables à l'alcool, le cancer du sein est le plus fréquent (près de 8 000 cas).
- Le risque de cancer augmente quel que soit le type de boisson alcoolisée consommée et de manière linéaire avec la dose, sans seuil en dessous duquel le risque serait nul : même une consommation faible augmente le risque (Philippe & Jean, 2017).

9.3. Facteurs nutritionnels

- La nutrition englobe l'alimentation (y compris l'alcool), le statut nutritionnel et l'activité physique. Elle est source de facteurs de risque et de facteurs protecteurs.
- On estime que 20 à 25 % des cancers sont imputables aux comportements alimentaires.

- Les facteurs nutritionnels qui augmentent le risque de cancer sont : la consommation d'alcool, le surpoids et l'obésité, la consommation de viandes rouges et de charcuteries, la consommation de sel et d'aliments salés, la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.
- Au contraire, réduisent le risque de cancer : l'activité physique, la consommation de fruits et légumes, la consommation de fibres alimentaires et l'allaitement **(Philippe & Jean, 2017)**.

9.4. Facteurs de risque environnementaux et expositions professionnelles

- Les facteurs de risque environnementaux sont des agents physiques, chimiques ou biologiques présents dans l'atmosphère, les sols, l'eau, les médicaments ou l'alimentation et dont l'exposition est subie. On estime que 5 à 10 % des cancers seraient liés à des facteurs environnementaux.
- Les 8 principaux produits chimiques cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques rencontrés en milieu de travail sont, par importance décroissante : les gaz d'échappement diesel, les huiles minérales entières, les poussières de bois, la silice cristalline, le formaldéhyde, le plomb et ses dérivés, l'amiante et les phtalates.
- 3,6 % des cancers incidents sont attribuables à des expositions professionnelles et dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'un cancer de poumon **(Philippe & Jean, 2017)**.

9.5. Facteurs de risque infectieux

Les principaux agents infectieux en cause sont :

- les sous-types 16 et 18 du papillomavirus humain (HPV 16 et 18) qui sont responsables de la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus. Ils sont également associés à des cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et du larynx **(Philippe & Jean, 2017)**.
- les hépatites virales chroniques B et C qui sont à l'origine d'environ un tiers des cancers du foie (soit plus de 3 200 cas diagnostiqués chaque année).
- l'infection de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori* qui est responsable de près de 80 % des cancers de l'estomac **(Figure 28) (Philippe & Jean, 2017)**.

Facteurs de risque du cancer

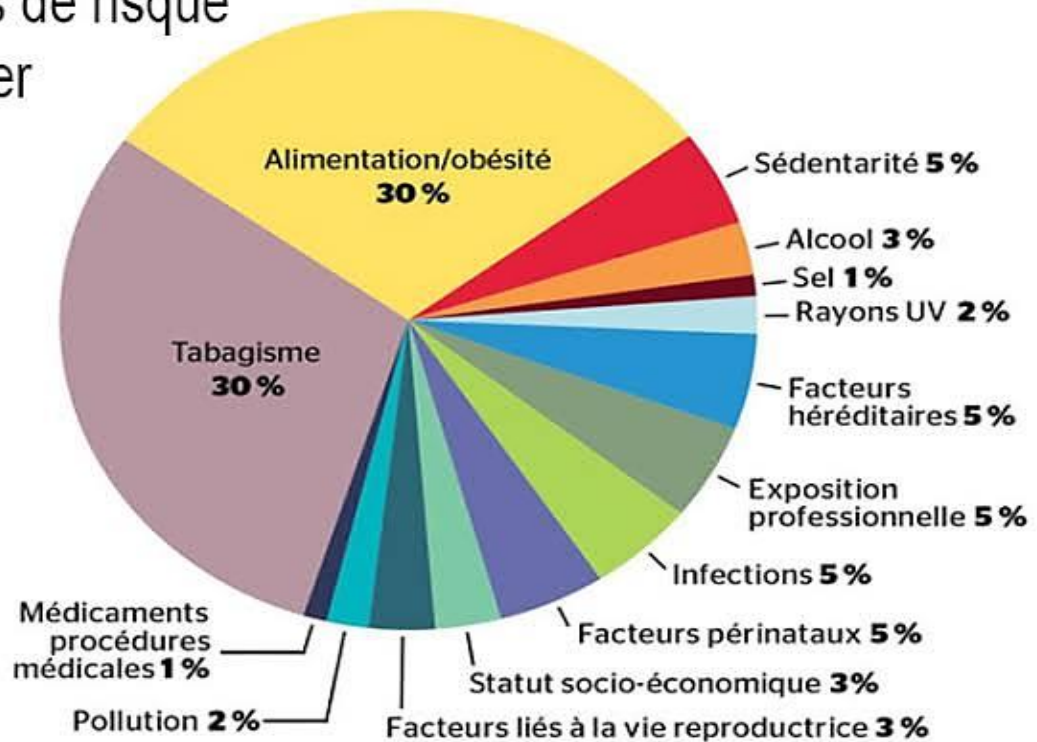


Figure 28. Facteurs de risque du cancer (Vincentkeunen, 2008).

10. Inflammation et cancer

Il est généralement connu que l'inflammation induite par un agent pathogène porte un risque élevé de développer un cancer. Les infections par les virus de l'hépatite B et C augmentent l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC), l'infection persistante à *Helicobacter pylori* est fortement liée à l'adénocarcinome gastrique et au lymphome, l'infection à papillomavirus humain augmente le risque de cancer du col de l'utérus (Schiffman *et al.*, 2007), L'infection par le virus d'Epstein-Barr est étroitement liée au carcinome nasopharyngé (Chua *et al.*, 2016).

De plus, certaines maladies auto-immunes sont également corrélées au développement du cancer. La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, également connues sous le nom de maladies inflammatoires de l'intestin, sont fortement associées à un risque accru de cancer colorectal (CCR) (Jess *et al.*, 2012). L'inflammation induite par la thérapie anticancéreuse (par exemple, la chimiothérapie et la radiothérapie) peut améliorer la présentation croisée de l'antigène et l'initiation de la réponse immunitaire anti tumorale, alors que ces thérapies peuvent également déclencher l'inflammation en provoquant une nécrose massive des cellules malignes et du tissu péricarcineux suivie d'une récurrence et d'une résistance tumorale à la thérapie (Grivennikov *et al.*, 2010).

L'immunoédition fine contrôle l'initiation et la progression des tumeurs (**Matsushita et al., 2012**). **La figure 29**, illustre les trois étapes de l'immunoédition de la tumeur : élimination, l'équilibre et la échappement. Le système immunitaire détruit les cellules tumorales avec une forte immunogénicité pendant la phase d'élimination avant qu'elles sont cliniquement détectables. L'interféron (IFN)- et l'interleukine (IL)-12 sont produits par les cellules NK et les macrophages activés, et ils agissent pour tuer les cellules tumorales en déclenchant des réactions cytotoxiques dont la perforine, le TNF-, et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Kim et al., 2007**). Les cellules T sont activées par des molécules co-stimulatrices lorsque les cellules présentatrices d'antigène (y compris les DC, les macrophages et les cellules B) absorbent et leur présentent des antigènes tumoraux (**Mahoney et al., 2015**). Contrairement aux IM pro-tumoraux, les médiateurs inflammatoires antitumoraux (MI) contribuent principalement à la phase d'élimination. Lorsqu'un équilibre entre la MI protumorale et antitumorale est établi, les tumeurs progressent vers le stade d'équilibre. Au cours de cette phase, les variantes qui ont survécu à la phase d'élimination subissent diverses mutations mais présentent un phénotype faiblement immunogène (par exemple, perte de peptides tumoraux antigéniques et de composants majeurs du complexe d'histocompatibilité). Notamment, certaines cytokines antitumorales, telles que le TNF- α , deviennent pro-tumorigènes. Cette phase peut durer plusieurs années jusqu'à l'émergence de nouveaux variantes immunorésistants, plus susceptibles d'échapper à l'immunosurveillance. Dans ce scénario, l'équilibre de la MI est biaisé vers la MI pro-tumorale puisque l'immunité ne parvient pas à limiter l'excroissance tumorale. Les variantes immunorésistantes aboutissent finalement à la formation d'une tumeur solide cliniquement détectable (**Kim et al., 2007**). Dans la phase d'échappement tumorale, les cellules immunitaires pro-tumorales, y compris les cellules suppressives myéloïdes (MDSC), les cellules dendritiques associées aux tumeurs (TADC), les macrophages associés aux tumeurs (TAM), les Th17 et les cellules T régulatrices (Tregs),. De plus, les lymphocytes T expriment des récepteurs de points de contrôle inhibiteurs, tels que la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et la protéine cytotoxique associée aux lymphocytes T 4 (CTLA-4), qui sont activées par des ligands exprimés sur les cellules immunitaires pro-tumorales (**Wherry & Kurachi, 2015**). Au total, ces mécanismes immunosuppresseurs neutralisent de manière synergique l'immunité antitumorale et accélèrent la progression tumorale.

Les mécanismes sous-jacents typiques par lesquels l'inflammation favorise le cancer comprennent (1) les mutations : dommages/mutations de l'ADN, instabilité génomique, dysrégulation épigénétique et déficit de réparation de l'ADN. Les dommages à l'ADN favorisent à leur tour l'inflammation, générant un cercle vicieux qui initie de manière synergique la

carcinogénèse (**Palmai & Bachrati, 2014**), (2) angiogénèse : l'angiogénèse est cruciale pour la croissance et l'invasion des tumeurs solides (**Hanahan et al., 2011**). Les cytokines inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-1, activent la signalisation du récepteur de chimiokine-4/chimiokine (motif CXC) ligand 12 (CXCR4 (/CXCL12), qui régule à la hausse l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) via la voie phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B (PI3K/Akt). En plus des cytokines et des chimiokines, les cyclooxygénases (COX)-2 et une partie de ses métabolites sont également engagées dans la formation vasculaire ; (3) métastase et invasion : l'inflammation contribue également à l'hypoxie, ce qui favorise davantage l'angiogénèse, la glycolyse et l'invasion (**Vendramini & carvalho, 2012**). Les cytokines inflammatoires sécrétées par les cellules immunosuppressives contribuent à la progression du cancer. Par exemple, les MDSC favorisent la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) en sécrétant les voies du facteur de croissance transformant β (TGF- β), du facteur de croissance épidermique (EGF) et du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et déplacent les macrophages M1 en TAM (un phénotype M2) Les TAM perdent leur activité tumoricide et contribuent à la suppression immunitaire par la régulation à la hausse des médiateurs inflammatoires (**Biswas et al., 2013**) .

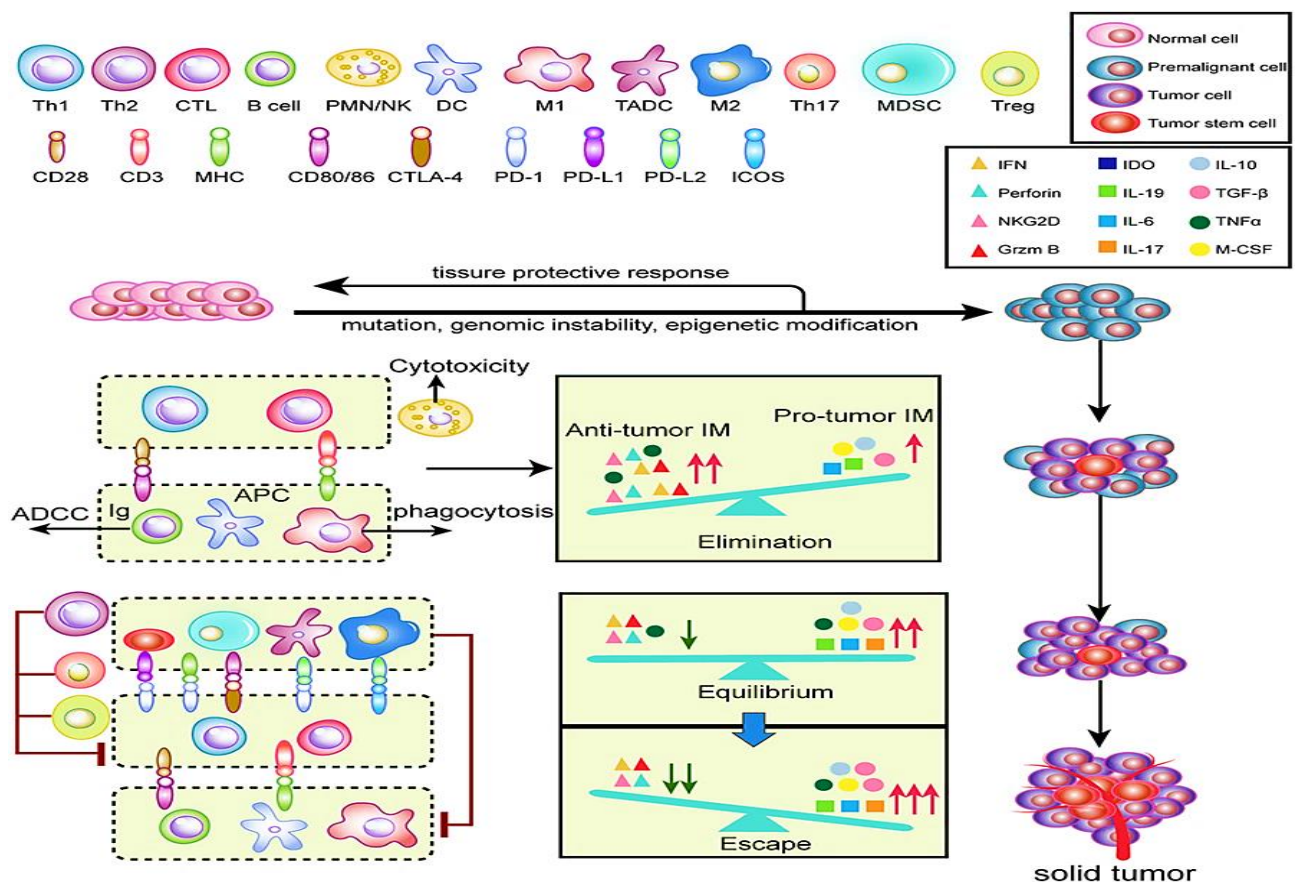


Figure 29. Immuno-édition tumorale (**Zhang et al., 2017**).

11. Traitement du cancer

Le traitement d'un cancer peut faire appel à plusieurs modalités thérapeutiques, isolément, simultanément ou successivement. La décision thérapeutique ne peut donc reposer que sur une concertation multidisciplinaire. Les soins oncologiques de support ne sont pas réservés à la phase purement palliative de la fin de vie mais font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du malade dès le diagnostic **(Figure 30) (Philippe & Jean, 2017)**.

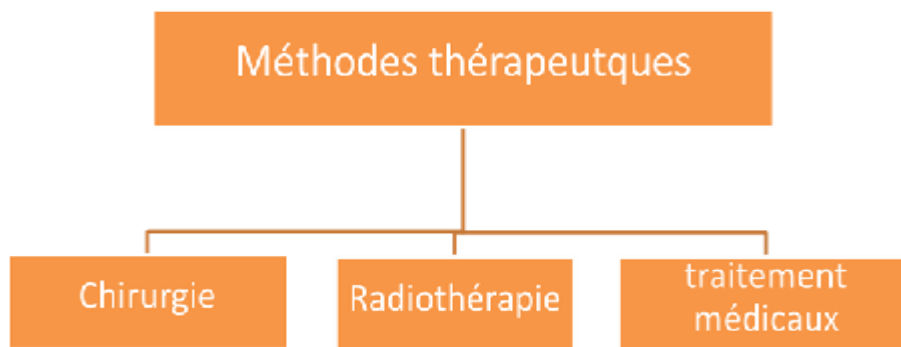


Figure 30. Traitement d'un cancer : plusieurs modalités thérapeutiques **(Philippe & Jean, 2017)**.

11.1. Chirurgie

Lorsqu'une tumeur est découverte dans une zone spécifique du corps, les oncologues se tournent généralement vers la chirurgie comme leur premier cours d'action. Cette opération chirurgicale consiste à enlever la quasi-totalité des cellules cancéreuses. Pour améliorer l'efficacité de la chirurgie et s'assurer que la tumeur soit entièrement éliminée, l'intervention est souvent associée à un autre traitement, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. Un des inconvénients de la chirurgie est la douleur. De plus, cette technique est moins appropriée lorsque le cancer devient invasif. En effet, le procédé chirurgical localisé ne permet pas la suppression des cellules cancéreuses qui auraient accédé à d'autres organes sous la forme de métastases **(Andrieu, 1987)**.

11.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement courant utilisé pour détruire les cellules tumorales en appliquant des rayonnements ionisants. La téléradiothérapie, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique sont les trois types différents de radiothérapie. Le type de traitement le plus courant est la téléradiothérapie, qui permet à la tumeur d'être irradiée à distance en utilisant soit un

rayonnement de particules (électrons, neutrons, protons, particules alpha et ions carbone) ou un rayonnement électromagnétique indirectement ionisant (rayons X, rayons gamma) Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade. Cette procédure entraîne inévitablement un certain pourcentage de cellules saines, ce qui peut provoquer des sensations de brûlure entre autres (**Andrieu, 1987**).

11.3. Chimiothérapie

En chimiothérapie traditionnelle, des produits chimiques appelés cytotoxiques sont administrés aux cellules tumorales pour les empêcher de se diviser ou pour arrêter leur cycle de croissance. En résultat, les cellules du système se débarrassent des cellules tumorales immunitaire l'inconvénient de ce traitement est qu'il n'est pas ciblé, similaire à la radiothérapie. Il existe plusieurs types de chimiothérapies : la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante quand celles-ci sont utilisées en association avec la chirurgie ou la radiothérapie, la chimiothérapie curative et la chimiothérapie palliative. Lorsqu'elle est utilisée pour traiter certains cancers du sang, le cancer des testicules et les choriocarcinomes placentaires, la chimiothérapie curative peut éradiquer certaines malignités ou les amener à entrer en rémission. L'utilisation de la chimiothérapie palliative ce type de traitement est utilisé lorsque le cancer est déjà avancé ou lorsque les métastases se sont propagées dans tout le corps et ne sert qu'à ralentir la progression de la maladie.

L'objectif de la chimiothérapie consiste principalement à inhiber la croissance tumorale à l'aide de médicaments capables d'interférer dans le processus de synthèse protéique ou de bloquer la division cellulaire (**Chauvergne & Hœrni, 1992**).

Les médicaments de chimiothérapie, tels que le *cisplatine* et le *paclitaxel*, sont largement utilisés en clinique pour lutter contre le cancer. Ces médicaments jouent un rôle considérable dans l'extension des taux de survie globale des patients atteints de cancer ; cependant, leur toxicité indésirable a toujours été un sujet de préoccupation pour les cliniciens et les patients. Pour renforcer leurs effets antitumoraux et minimiser leur limitation, la co-administration avec d'autres médicaments ciblés a été largement testée et a obtenu un grand succès dans les applications cliniques (**Gaballah et al., 1016 ; Yang et al ., 2017 ; Mahbub et al., 2015**).

11.4. Traitements ciblés

Les traitements ciblés sont de nouveaux traitements possibles pour lutter contre le cancer; ils se sont développés suite à une meilleure connaissance des mécanismes de fonctionnement des cellules cancéreuses ce type de traitement plus efficace que la chimiothérapie conventionnelle en produisant moins d'effets indésirables.

Les thérapies ciblées peuvent agir :

- sur les facteurs de croissance (qui sont des messagers déclenchant la transmission d'informations au sein d'une cellule)
- sur leurs récepteurs (qui permettent le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule) et ceci à différents niveaux (domaine extracellulaire, intracellulaire) ;
- sur des éléments à l'intérieur de la cellule.

Les thérapies ciblées bloquent la croissance ou la propagation tumorale en interférant avec :

- un des mécanismes de la croissance du cancer ; ex : les inhibiteurs de l'angiogénèse
- une anomalie moléculaire spécifique d'un type de cancer (« mutation conductrice»)

Ex : mutation de l'EGF dans les cancers bronchiques non à petites cellules (**Philippe & Jean, 2017**).

11.5. Hormonothérapie

Ces médicaments inhibent ou diminuent le niveau ou l'activité des hormones qui sont considérées pour encourager la formation de tumeurs. L'hormonothérapie implique l'ajout, le blocage ou la suppression d'hormones pour réduire ou arrêter la croissance des cellules cancéreuses hormono-dépendantes (**Brulé, 1973**). Ces médicaments peuvent arrêter la propagation de ces tumeurs hormono-dépendantes de deux façons différentes :

- Soit en bloquant la production des hormones, tels que l'anastrozole et l'exemestane qui empêchent l'action de l'aromatase (enzyme nécessaire pour la transformation des androgènes en œstrogènes) ;
- Soit en s'opposant à l'action des hormones, tels que : fulvestrant, tamoxifène qui sont des médicaments anti-œstrogènes. Ils entrent en compétition avec les œstrogènes et

occupent les récepteurs présents à la surface des cellules bloquant ainsi leur effet stimulant des cellules cancéreuses (**Descôteaux., 2013**).

11.6. Immunothérapie

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses (**Philippe & jean ,2017**). Étant donné que les cellules tumorales sont essentiellement authentiques, elles ont une immunité faible ou inexistante. Il existe différents types d'immunothérapies : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active. L'immunothérapie passive repose sur l'utilisation d'agents immunologiques qui vont cibler directement les cellules tumorales. Elle est basée soit sur l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux, soit sur le transfert de lymphocytes T dirigés directement contre les cellules tumorales. L'immunothérapie active consiste à solliciter directement le système immunitaire du patient. L'immunothérapie active peut être spécifique (vaccins anti-cancéreux) ou non spécifique (injection de cytokines ou de produits extraits de micro-organismes pathogènes) (**Galluzzi et al., 2015**).

12. Diagnostic des cancers

Le diagnostic de cancer peut se faire dans le cadre d'un dépistage organisé, de manière fortuite ou dans le cadre d'une démarche initiée du fait d'une suspicion clinique ou radiologique. De multiples signes peuvent et doivent faire évoquer le diagnostic de cancer. La présence de ces signes dits « appel » (**Philippe & jean ,2017**).

12.1. Cliniques

12.1.1. Signes généraux d'appel

- **Altération de l'état général** : asthénie, anorexie, amaigrissement voire dénutrition et sarcopénie (il faut noter le poids actuel, le pourcentage de la perte de poids par comparaison au poids de bases et le délai qui a vu s'installer cet amaigrissement).
- **Fièvre et sueurs nocturnes** (**Philippe & jean ,2017**).

12.1.2. Signes d'appel par systèmes

Vasculaire : signe en faveur d'une thrombose veineuses profonde ou d'une embolie pulmonaire
signe hémorragiques en lien avec la tumeur ou une coagulopathie.

Neurologiques : signes neurologiques centraux focaux, atteinte centrale des paires crâniennes
Tableaux d'hypertension intracrânienne, signes de compression médullaire (syndromes

rachidiennes, syndromes pyramidales déficit neurologique), syndrome du cône terminal ou de la queue de cheval, radiculalgie.

ORL : dysphonie, dysphagie, douleur de la sphère ORL, ulcération muqueuses et saignements tuméfaction, atteinte périphérique des paires crâniennes.

Digestif : douleurs abdominales, troubles du transit dont syndromes sub-occlusif occlusif, diarrhée.

Urologique : signes fonctionnels urinaires, hématurie avec ou sans caillot, orchidomégalie, Dysfonction érectile, fécalurie ou pneumaturie (en rapport avec une fistule vésico-rectale)
Orthopédique / rhumatologique : douleurs osseuses (d'allure mécanique ou inflammatoire Spontanées et / ou reproduites à la palpation ; du rachis, du gril costal ou des os longs) (**Philippe & jean ,2017**).

12.2. Para clinique

12.2.1. Biologie

Les analyses biologiques peuvent amener à suspecter un cancer ou renforcer la suspicion de Cancer en cas de signes cliniques associés:

- signes biologiques liés à un syndrome cachectique et inflammatoire : dénutrition (baisse de l'albumine et de la préalbumine), élévation de la CRP, et du fibrinogène.
- signes biologiques liés à un syndrome de masse : perturbations de fonctions d'organe, Principalement hématologique, rénal et hépatique, élévation des LDH, hypercalcémie (par métastase osseuse), syndrome de lyse tumorale spontanée biologique.
- signes biologiques liés à un syndrome paranéoplasique: hypercalcémie (par sécrétion de PTH-rp), hyponatrémie (sécrétion inappropriée d'ADH), dosages hormonaux anormaux ou résultats évocateurs d'auto- immunité (**Philippe & jean ,2017**).

Les signes d'appels pourront ainsi être :

- **hématologiques:** anémie microcytaire ferriprive sur saignement chronique, lymphopénie (de dénutrition ou liée à un envahissement médullaire), hyperleucocytose et thrombocytémie secondaire à une inflammation chronique, pancytopénie d'origine centrale par envahissement médullaire, anémie hémolytique mécanique et thrombopénie dans le cadre d'une microangiopathie thrombotique.
- **Biochimiques :**

- **ionogramme sanguin:** hyponatrémie, hypercalcémie, hyperphosphorémie.
- **Fonction rénale:** élévation de la créatininémie (obstacle sur les voies urinaires avec ou sans infection urinaire, microangiopathie thrombotique, atteinte glomérulaire).
- **Fonction hépatique :** cholestase ictérique ou anictérique, cytolyse, diminution des facteurs de coagulation, hypoglycémie en cas d'envahissement hépatique massif ou d'insuffisance hépatocellulaire.
- **dans le cas des hémopathies:** anomalies quantitative ou qualitative des lignées sanguines comme présence de myélémie, de blastes, anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie centrale (aplasie), polyglobulie (maladie de Vaquez), thrombocytémie, hyperlymphocytose, hyperleucocytose.
- **autres :** élévation des LDH en rapport avec un index de prolifération élevé (lymphome, etc. .), élévation de la CRP, hypoalbuminémie, diminution de la préalbumine (transthyrétine), apparition d'un diabète (envahissement pancréatique), inhibition de la production d'insuline ou hyperproduction de gastrine ou cortisol), présence de sang dans les selles (test immunologique de dépistage du cancer colorectal) (**Philippe & Jean, 2017**).

12.2.2. Imagerie

Certains signes à l'imagerie (radiologie ou endoscopie) peuvent faire évoquer le diagnostic de cancer, principalement par la mise en évidence d'un syndrome de masse(s). Il peut s'agir d'examens réalisés pour :

- **signes cliniques en lien avec un syndrome de masse:** examens guidés par la clinique (mammographie en cas de masse mammaire, radiographie ou scanner thoracique en cas de symptomatologie respiratoire, endoscopie digestive et/ou imagerie abdominale en cas de symptômes digestifs).
- **signes cliniques en lien avec un syndrome de cachexie ou une hyperthermie isolées:** examens d'imagerie larges, non orientés par la clinique (scanner thoraco-abdominopelvien, TAP, ou radiographie thoracique et échographie abdominale, TEP-TDM en 2^{ème} intention).
- **signes cliniques en lien avec un syndrome paranéoplasique:** examens d'imagerie larges, voire de médecine nucléaire (scintigraphie, TEP-TDM), recherchant préférentiellement une pathologie tumorale d'origine pulmonaire ou mammaire (par argument de fréquence).

- **Un dépistage organisé ou individuel du cancer** (mammographie, coloscopie, colposcopie) (Philippe & Jean, 2017).

12.3 Diagnostic

Le diagnostic de cancer est posé par l'examen histologique, ou cytologique, d'un échantillon de tissu tumoral (cf. item 290).

12.3.1. Obtention d'un échantillon de tissu tumoral

La preuve anatomo-pathologique peut être apportée à partir d'un échantillon de la tumeur supposée primitive ou d'une lésion métastatique mise en évidence lors des investigations cliniques et paracliniques initiales.

Le choix de l'examen invasif à visée diagnostique (ponction cytologique, biopsie, pièce opératoire) se fera en fonction de la balance bénéfice / risque des différents examens possibles, dépendant ainsi de :

- l'accessibilité des différents sites tumoraux (privilégier le prélèvement d'une lésion mammaire, hépatique, ou ganglionnaire sus-claviculaire, plutôt que celui d'une lésion pancréatique ou ganglionnaire rétro-péritonéale). Choisir la biopsie la moins risquée!
- les biopsies permettent de ramener plus de tissu tumoral que les ponctions cytologiques. En cas de masse pancréatique avec métastases hépatiques, la biopsie sous scanner d'une métastase hépatique est préférable à une cytoponction sous écho-endoscopie de la masse pancréatique (qui sera l'examen de choix en cas de tumeur localisée au pancréas sans métastases à distance);
- la rentabilité modérée des biopsies osseuses avec difficultés à faire des analyses moléculaires sur le tissu osseux tumoral avec nécessité de décalcification du fragment biopsique (Philippe & Jean, 2017).

12.3.2. Analyse anatomo-cytopathologique

L'examen anatomo-cytopathologique de l'échantillon tumoral permet de l'échantillon tumoral permet de répondre à des questions majeures:

- **tumeur bénigne/maligne.**
- **Tissu d'origine du cancer** : carcinome (épithélium) / mélanome / sarcome (tissu conjonctif)/ neurologique (gliome, astrocytome...)/myélome, lymphome et leucémie

(tissu hématopoïétique) / tumeur germinale et / neurologique embryonnaire (séminome, blastome, tissu embryonnaire). Dans certains cas difficiles (tumeur pulmonaire primitive ou d'origine métastatique, par exemple), le diagnostic de l'organe d'origine du cancer peut parfois être guidé par des marquages immunohistochimiques (cytokératine, alphafoetoprotéine, récepteurs hormonaux...);

- **évaluation pronostique:**

- Degré d'invasion au travers des différentes couches du tissu atteint et présence d'embolies vasculaires, d'engainements périnerveux.
- Degré de différenciation (perte des caractéristiques morphologiques du tissu d'origine, au niveau cytologique et histologique).
- Activité mitotique
- pour certaines tumeurs, **des grades histopronostiques** sont validés.
- présence de marqueurs anatomo-pathologiques pronostiques ou prédictifs de réponse à un traitement spécifique: surexpression de humanepidermalgrowth factor receptor 2 (HER2), des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein, par exemple.
- Parfois anomalies du caryotype, présence d'anomalies génétiques somatiques (= uniquement dans les cellules tumorales) qui peuvent avoir une valeur pronostique et guider la thérapeutique (exemple: présence d'une mutation epidermalgrowth factor receptor (EGFR) dans les cancers bronchiques qui est prédictive de la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR) (**Philippe & jean ,2017**).

12.3.3. Examen cytopathologique

Une analyse cytologique peut être réalisée à partir de cellules isolées prélevées dans des sécrétions naturelles (frottis cervico-vaginal, expectorations) ou au cours de ponction à l'aiguille fine d'un liquide (séreux : pleurésie, ascite; liquide céphalo-rachidien) ou dans un nodule plein (sein, foie). Un examen cytologique à la recherche d'un cancer n'a de valeur que positif (mauvaise valeur prédictive négative).

L'affirmation du caractère malin des cellules repose sur l'existence d'anomalies:

- **Nucléaires** : anisocaryose, hyperchromatisme, augmentation du nombre de mitoses et mitoses anormales.
- **cytoplasmiques** : anisocytose, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.

Les caractéristiques de la tumeur telles que son type histologique, son degré de différenciation, ne peuvent être appréciées sur la cytologie (**Philippe & jean ,2017**).

12.3.4. L'examen histopathologique

L'examen histopathologique, à partir d'un échantillon tumoral au minimum biopsique (ponction biopsie, biopsie chirurgicale, pièce opératoire), permet d'étudier les anomalies cytologiques et également les anomalies de l'architecture du tissu tumoral (degré d'invasion, degré de différenciation, vascularisation). Sa valeur prédictive négative est supérieure à celle de l'examen cytologique.

L'obtention de tissu tumoral est requise pour faire un diagnostic histologique, mais également pour la plupart des cancers, faire des analyses à la recherche d'anomalies moléculaires qui aideront le choix des traitements. En effet, il est alors possible d'extraire de l'ADN tumoral à partir des cellules tumorales de la biopsie ou de la pièce chirurgicale, qui servira ensuite à établir le profil moléculaire du cancer en fonction du primitif et du stade de la maladie. **(Philippe & jean ,2017).**

12.4. Evaluation du pronostic des cancers

12.4.1. Starification: notion de classification TNM, notion de stade et corrélation avec le pronostic

La classification TNM est internationale. Elle a été proposée historiquement par un chirurgien français Pierre Denoix, et est régulièrement renouvelée. Elle est basée sur le degré d'extension de la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire loco-régional et l'atteinte métastatique à distance **(Philippe & jean ,2017).**

- ✓ T (Tumor) : taille de la tumeur primitive et/ou envahissement des tissus sous-jacents, classée de T1 à T4 (échelle propre à chaque tumeur).
- ✓ N(Node) degré d'envahissement ganglionnaire NO: Indemne, NT àN3 selon le nombre et/ou la localisation des ganglions atteints (propre à chaque tumeur).
- ✓ M (Metastasis): existence ou absence de localisations métastatiques.
- ✓ Quand le T, le N ou le M ne sont pas précisés, on indique un x: Tx, Nx ou Mx

La classification TNM est en général précédée d'une lettre minuscule indiquant par quelle méthode elle a été effectuée. Un malade peut ainsi avoir dans son dossier plusieurs classifications TNM selon la méthode d'évaluation **(Philippe & jean ,2017).**

- ✓ **cTNM** : classification clinique
- ✓ **pTN** : classification pathologique (sur une pièce opératoire, ce qui explique l'impossibilité de donner un score M).
- ✓ **us TNM** : classification échographique.
- ✓ **ypTNM** : classification pathologique après traitement néo-adjuvant (pré-chirurgical).

Ces stades ont également une reconnaissance internationale.

Schématiquement

Stade 0 : cancer in situ

Stade 1 : tumeur unique et de petite taille, pas atteinte ganglionnaire ou de métastase.

Stade 2: localisation limitée à l'organe d'origine, quasiment jamais d'attente ganglionnaire.

Stade 3 : extension loco-régionale aux organes de voisinage et/ou atteinte ganglionnaire.

Stade 4: atteinte métastatique à distance.

12.5. Les marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux permet d'identifier dans le sang, les urines ou certains tissus de l'organisme, différentes substances pouvant indiquer la présence d'un cancer. Cet examen peut s'avérer utile à différentes étapes de la prise en charge du diagnostic du cancer à l'évaluation de l'efficacité du traitement, ou encore lors du suivi des patients. Certains marqueurs tumoraux sont spécifiques d'un seul type de cancer, alors que d'autres sont associés à plusieurs types différents de cancer. Le dosage des marqueurs tumoraux peut aussi être élevé lors d'affections non cancéreuses.

- **Élévation de la prostate specific antigen (PSA)** dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate ;
- **élévation de l'alphafoetoprotéine (AFP)**, qui doit être régulièrement dosée chez les patients cirrhotiques, pour dépister les hépatocarcinomes;
- **électrophorèse des protéines plasmatiques ou urinaires et immunofixation** (myélome multiple ou autres hémopathies lymphoïdes);
- **les autres marqueurs tumoraux** ne seront doses que dans des situations où un cancer est déjà suspecté, à visée de suivi ou, pour certains, à titre d'aide au diagnostic conformément aux recommandations nationales (voir **Tableau 9**).

Tableau 09, reprend les indications et les recommandations d'utilisation des marqueurs tumoraux à visée diagnostique et de suivi thérapeutique (**Philippe & jean ,2017**).

Tableau 09.marqueurs sériques tumoraux, synthèse des recommandations (**Philippe & jean ,2017**).

Type tumoral	Marqueurs	Intérêt du dosage			
		Dépistage	Diagnostic	Pronostic	Surveillance
Selon l'histologie					
Adénocarcinome	ACE				X
Epidermoïde	SCC				X
Neuro-endocrine	NSE, chromogranine A				X
Germinale	hCG, alphaFP, LDH		x	x	X
Selon la localisation					
Poumon	non recommandé				
Sein	recommandé (CA 15-3)				
prostate	PSA total	x		x	X
Colon-rectum	ACE (CA19-9 non recommande)			x	X
œsophage	non recommandé (ACE et CA 19-9)				
Estomac	non recommandé (ACE et CA 19-9)				

Pancréas	CA 19-9			x	X
Hépatocarcinome	alphaFP	x	x	x	X
Canal anal	SCC				Option
Ovaire	CA 125				X
Endomètre	CA 125				Option
Thyroïde	Thyroglobuline				X
Col utérus	SCC				Option

13. Catégories de tumeurs

Les tumeurs peuvent être divisées en deux catégories principales : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. La combinaison de critères cliniques et pathologiques confirme si une condition est bénigne ou maligne. Les tumeurs se développent et se comportent différemment selon qu'elles soient cancéreuses ou non (zahu et al, 2015).

13.1. Tumeur bénigne

Une tumeur bénigne, non cancéreuse est généralement d'évolution spontanée locale, a une croissance lente, comprime les tissus alentours et ne récidive pas après exérèse totale. Elle a souvent une forme lisse et régulière et est enveloppée dans une capsule (coque faite de tissu conjonctif). L'ablation chirurgicale pourrait être nécessaire et adéquate dans certaines circonstances. Dans d'autres cas, un examen médical simple est fait pour suivre la croissance de la tumeur. On peut citer à titre d'exemple les nævi, appelés aussi "grains de beauté" qui sont formés par la prolifération de mélanocytes qui se rassemblent en amas, ceux-ci peuvent subir des mutations et devenir malins (zahu et al., 2015).

13.2. Tumeur maligne

Les tumeurs malignes, qui sont cancérigènes contrairement aux tumeurs bénignes, se développent rapidement et anarchiquement, ne sont pas encapsulées, sont mal contrôlées et pénètrent et tuent les tissus à proximité. Ils agissent généralement superficiellement tandis que changements hémorragiques et nécrotiques. Ils peuvent réapparaître et ont la capacité de générer des métastases. Ces tumeurs sont plus ou moins distinctes des tissus sains. Toutes les cellules cancéreuses ne se développent pas en malignités dangereuses qui constituent une menace pour la santé. En effet, notre système immunitaire dispose de moyens de défense

capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. C'est seulement si ces défenses immunitaires sont débordées que le cancer se développe (zahu *et al.* , 2015).

14. Cancer et expérimentation

Les travaux sur le cancer nécessitent les modèles animaux expérimentaux pour comprendre les l'évolution du cancer sur le plan cellulaire et moléculaire anisi que l'efficacité des molécules à effets préventives ou thérapeutiques comme les plantes et les antioxydants. Plusieurs modèles expérimentaux sont utilisés via des molécules toxiques cancérogènes (azoxyméthane, diméthylhydrazine,...etc) (Tableau 10) (Seher, 2019 ; Baba ahmed *et al.*, 2020).

Tableau 10. Modèles expérimentaux de cancer (Seher ,2019).

Type du cancer	Model expérimentaux	Agent qui induite le cancer	Dosage et voie	Référence
P388 leucémie	souris DBA/2	3-méthylcolanthrène	20 mg/kg voie intrapéritonéale	Seher (2019)
L1210 Leucémie	souris DBA/2	éther éthylique de 3méthylclonathrène	20 mg/kg voie intrapéritonéale	Seher (2019)
Cancer du sein	les rats Spraque Dawley	DMBA (diméthylbanz (a) anthracène) d'hydrocarbures polycycliques 7,12.	12-20 mg	Seher (2019)

Cancer du côlon	Les rats	DMH (1.2 Diméthylhydrazine)	20 mg / kg de DMH dans 1 ml d'EDTA (éthylène diamine tétra – acétique) Voie sous - cutanée dans la région de l'aîne,	Seher (2019)
Cancer gastrique	des rats âgés de 6 semaines	MNNG ('N- méthyl-N-nitroN-nitrosoguanidine)	Voie intrapéritonéale	Seher (2019)
Cancer colon	rat	Azoxyméthane	15 mg/kg voie intrapéritonéale	Baba ahmed et al. (2020)

Partie 03
Apigénine-cancer

1. Rôle de l'apigénine dans le cancer

L'apigénine a une variété d'effets biologiques dans les systèmes de mammifères *in vitro* ainsi qu'*in vivo* sont liés aux effets antioxydant du TIS (inhibiteurs de la trypsine) et à son rôle dans le piégeage des radicaux libres. Il présente également des effets anti mutagènes, anti-inflammatoires, antiviraux et purgatifs. Cependant, ses actions d'inhibition du cycle cellulaire, de diminution du stress oxydatif, d'amélioration des enzymes de détoxification et de stimulation du système immunitaire sont limitées. Une étude humaine a révélé que l'apigénine était absorbée de manière systémique par un sujet nourri avec une alimentation riche en persil, entraînant des niveaux élevés d'enzymes antioxydantes. D'autres effets biologiques induits par les flavonoïdes comprennent la réduction de la prolifération cellulaire. Une étude de 7 jours sur 18 hommes et femmes en bonne santé a examiné les effets d'un complément alimentaire quotidien fournissant de la quercétine et de l'apigénine sur l'agrégation plaquettaire et d'autres variables hémostatiques. Ils n'ont observé aucun changement significatif dans nombre de plaquettes induit par le collagène ou l'ADP, plasminogène, ou concentrations de fibrinogène. Ces propriétés inhérentes aux flavonoïdes les classent dans une classe de composés bénéfiques qui possèdent des effets alimentaires favorisant la santé et prévenant les maladies (Shukla *et al.* , 2010).

2. Voies de signalisation modulées par l'apigénine dans le traitement du cancer.

La survenue de tumeurs est étroitement liée à la mutation génétique et à la transduction de signalisation cellulaire aberrante. Les gènes mutés, tels que Epidermal Growth Factor Receptor (l'EGFR) et le Kras (gène de la famille Ras, K pour Kristen) fonctionnent comme des oncogènes en entraînant l'activation de leurs composants de signalisation en entraînant la transformation maligne des cellules saines. En conséquence, les cibles efficaces pour le traitement du cancer comprennent les oncogènes et leurs voies de signalisation. Selon les rapports, l'apigénine cible un certain nombre de voies de signalisation et considéré comme un médicament chimiothérapeutique prometteur contre le cancer.

2.1. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

L'une des voies de signalisation les plus souvent activées est la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/(AKT) Serine-threonine kinase activated by PI3K Protéine kinase B /cible

mammifère de la rapamycine (mTOR), qui est essentielle pour la croissance, la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires (Yu & Cui., 2016 ; Yap *et al.*, 2008 ; Pavlidou & Vlahos.,2014).

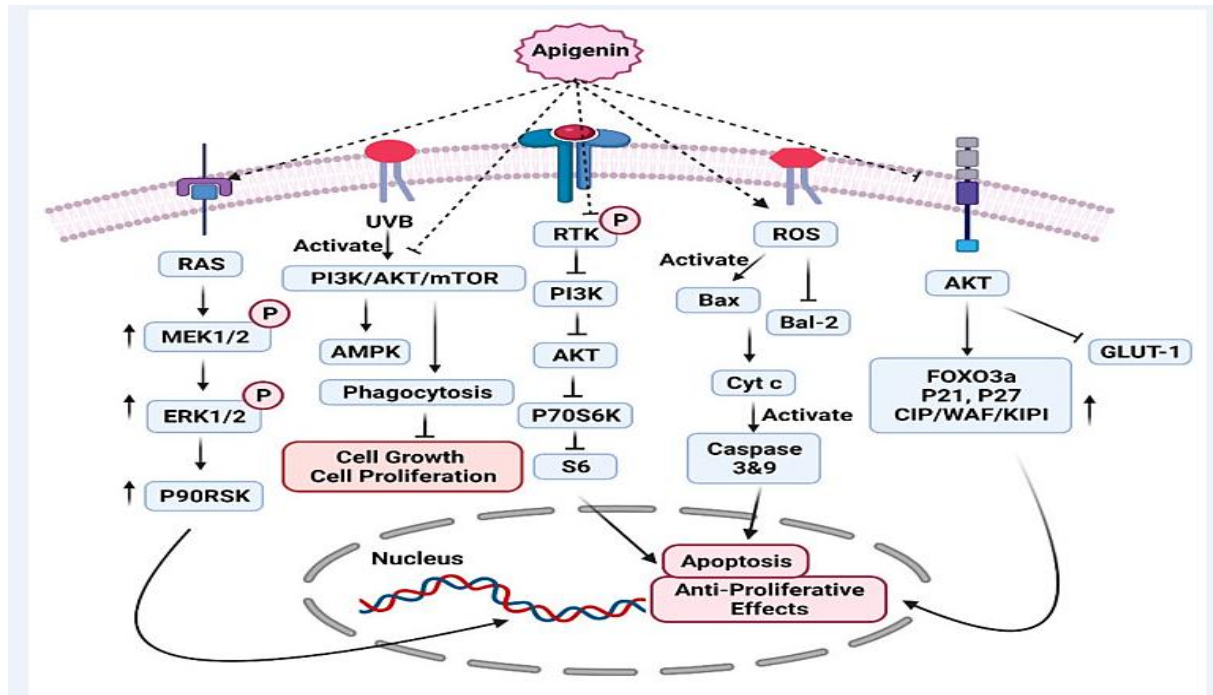


Figure 31. Modulation de la voie PI3K/AKT/MTOR par l'apigénine (Abid *et al.*, 2022).

L'activation anormale de ces voies a été liée au développement du cancer et est fréquemment retrouvée dans les tumeurs malignes .Une fois activé, l'AKT phosphoryle un large éventail de protéines impliquées dans l'apoptose, la régulation du cycle cellulaire, la croissance et la survie (Brown & Banerji., 2017). Il a été montré que l'apigénine inhibe la fonction de l'AKT dans plusieurs types de cellules cancéreuses en inhibant directement l'activité de PI3K en bloquant le site de liaison à l'ATP de PI3K et en inhibant par la suite l'activité de l'AKT kinase (Tong &Pelling, 2013).

De plus, le rayonnement ultraviolet B(UVB) est le principal agent cancérigène du cancer de la peau autre que le mélanome en activant la voie de signalisation PI3K/AKT/MTOR l'exposition à l'apigénine inhibait l'activation de mTOR induite par les UVB et augmente l'autophagie induite par les UVB, qui réduisent la prolifération cellulaire dans les kératinocytes de souris .Il est intéressant de noter que l'inhibition de mTOR causée par

l'apigénine est contrôlée par l'activation de l'AMPK mais est indépendante de l'AKT (Bridgeman *et al.*, 2016).

En tant que facteur de transcription et suppresseur de tumeur, Forkhead box O3 (FOXO3a) est l'une des cibles des voies de signalisation PI3K/AKT et est régulée négativement par AKT. La phosphorylation de FOXO3a résultant de l'activation de PI3K/AKT est associée à un mauvais pronostic dans un large éventail de cancer (Yang & Hung, 2009).

Dans les cellules cancéreuses du sein humaines, le traitement par l'apigénine et la lutéoline a conduit à l'induction de FOXO3a en inhibant la phosphorylation de l'AKT, puis a régulé à la hausse l'expression des gènes cibles de FOXO3a de p21 WAF1/CIP1(l'inhibiteur de kinase cycline-dépendant est un médiateur clé de l'arrêt du cycle cellulaire dépendant de p53 et peut jouer le rôle d'un suppresseur de tumeur dans le cancer), p27 KIP1(un inhibiteur des complexes cycline /CDK (cyclin –dépendant kinases) , ce qui a conduit à l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses du sein (Lin *et al.*, 2015). De plus, l'apigénine a inhibé la voie de signalisation humaine PI3K/AKT/FOXO dans le cancer de la prostate humaine, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose cellulaire (Shukla *et al.*, 2014).

L'hypoxie est une lacune de la radiothérapie dans les tumeurs malignes, dont le carcinome du larynx. Le Glucose transporter 1(GLUT-1) est un marqueur important dans les thérapies induites par l'hypoxie. L'apigénine a le potentiel de diminuer les niveaux d'expression de GLUT-1 via une régulation négative de la voie de signalisation PI3K/AKT *in vitro* et *in vivo*, ce qui améliore la radiosensibilité des xénogreffes et inhibe la croissance tumorale (Bao *et al.*, 2015).

Il est intéressant de noter que l'apigénine peut activer la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR et protéger les cellules du muscle cardiaque de la cytotoxicité provoquée par la chimiothérapie chez la souris. L'adriamycine est largement utilisée en clinique pour traiter une variété de tumeurs malignes. Cependant, les effets secondaires graves cardiotoxicité causées par l'adriamycine ont limité son utilisation dans le traitement du cancer. l'apigénine inhibait la cardiotoxicité causée par l'adriamycine en activant la voie PI3K/AKT/mTOR, qui empêchait l'apoptose et l'autophagie des cardiomyocytes induites par

l'adriamycine (Yu *et al.*, 2017). Ces résultats montrent également que l'apigénine a un effet anticancéreux sélective avec peu ou pas d'effets secondaires sur les cellules normales.

2.2. Signalisation MAPK/ERK

Un autre oncogène fréquemment hyperactivée dans le cancer est la voie The mitogen-activated protein kinase (MAPK) et extracellular signal-regulated kinase (ERK). Son hyperactivation induit la dérégulation du contrôle du métabolisme, l'apoptose, la survie et la prolifération cellulaire (Burotto *et al.*, 2014). La mutation ou la surexpression des récepteurs tyrosine kinases et Small guanine nucleotide binding protein ou Rat Sarcoma (Ras) entraînera inévitablement une hyperactivation de cette voie. Par conséquent, les composants de cette voie de signalisation sont des cibles thérapeutiques idéales pour le traitement du cancer. En plus d'inhiber la voie de signalisation PI3K/AKT, il a été démontré que l'apigénine module la voie de signalisation MAPK/ERK dans divers cancers *in vitro* et *in vivo*. Dans les lignées cellulaires de mélanome humains A375 et C8161, l'apigénine a efficacement supprimé la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires et a provoqué l'arrêt de la phase G2/M et l'apoptose en abaissant phospho-ERK 1/2 (p-ERK1/2), phospho-AKT (p-AKT) et p-mTOR (Zhao *et al.*, 2017). De plus, il a été découvert que l'apigénine augmentait l'activité anticancéreuse induite par ABT-263 (Dans les cellules tumorales humaines, ABT-263 induit la translocation de Bax, la libération de cytochrome c et l'apoptose subséquente) dans les lignées cellulaires de cancer colorectal HCT116 et DLD1 en inhibant les régulateurs de survie AKT et ERK à la fois *in vitro* et *in vivo* (Shao *et al.*, 2013). En outre, il a été découvert que la co-inhibition de la signalisation AKT et ERK dans un modèle autochtone de cancer de la prostate. La thérapie à l'apigénine a efficacement supprimé la progression du cancer de la prostate chez ces souris en abaissant Insulin-like growth factor/ Insulin-like growth factor binding protein 3 (l'IGF/IGFBP-3) et en inhibant p-AKT et p-ERK1/2 (Shukla *et al.*, 2012).

Dans d'autres études, l'apigénine a inhibé la voie de signalisation ERK en conjonction avec d'autres protéines kinases, telles que la kinase d'adhésion focale (FAK), l'apigénine provoquait l'anoikis dans les cellules de mélanome cutanée humain en abaissant les niveaux de protéines d'intégrine et en inhibant la phosphorylation de FAK et ERK1/2 (Hasnat *et al.*, 2015). De plus, l'apigénine ciblait FAK et ERK dans les cellules cancéreuses pancréatiques pour supprimer les effets de la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone sur la prolifération et la migration des cellules cancéreuses pancréatiques (Pham *et al.*, 2012).

Pendant ce temps, Le ERK n'a pas été inhibé mais activé par l'apigénine dans quelques études. Dans les cellules LNCaP et PC-3 du cancer de la prostate humaine, le traitement à l'apigénine augmentait la phosphorylation de ERK1/2 et JNK1/2 et diminuait la phosphorylation de p38. La modulation des MAPK par l'apigénine a contribué à l'arrêt du cycle cellulaire induit par l'apigénine en phase G0/G1 (**Shukla et al ., 2007**). Il a également été démontré que l'apigénine provoquait la mort cellulaire et diminuait la survie cellulaire dans les cellules de choriocarcinome humain en supprimant la voie AKT-mTOR et en augmentant la phosphorylation de manière dose-dépendante de ERK1/2 et P90RSK (kinases s6 ribosomales de 90 kDa) (**Lim et al ., 2016**).

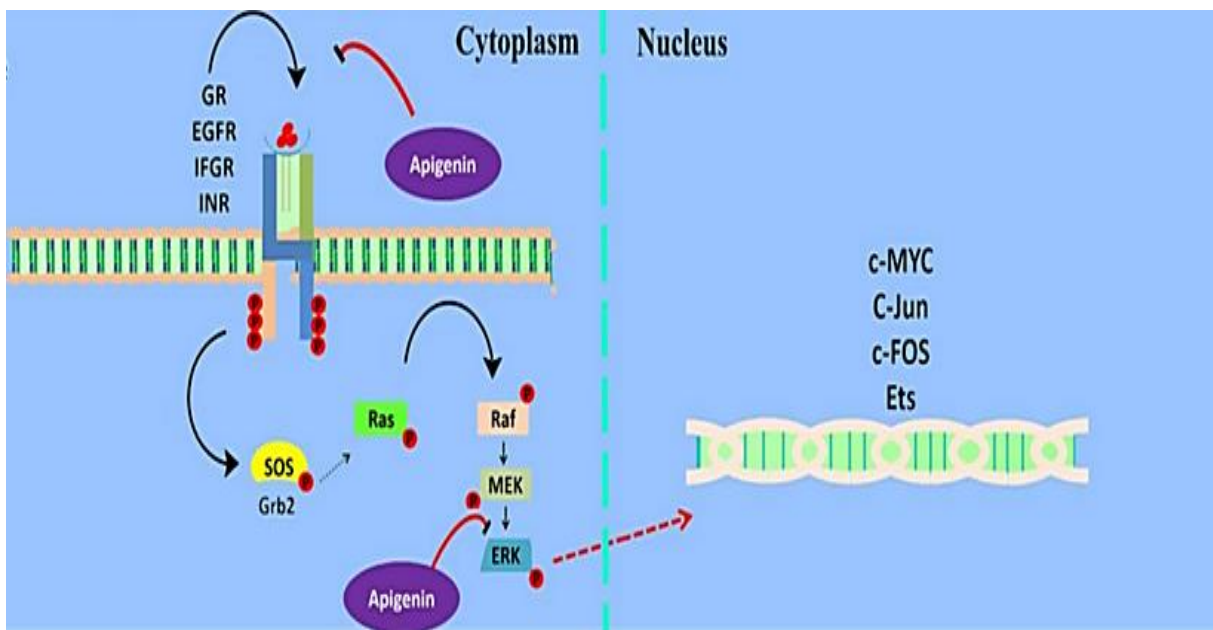


Figure 32. Inhibition de la voie ERK/MAPK par l'apigénine. L'apigénine atténue la signalisation MAPK par la régulation de l'expression d'ERK et la liaison en amont de divers facteurs de croissance. L'activation de la signalisation MAPK déclenche la phosphorylation de SOS et Grb2 qui à son tour favorise la phosphorylation de Raf/Ras. L'apigénine interfère au niveau de l'ERK et supprime son expression, inhibant par conséquent l'expression de proto-oncogènes tels que c-Myc, c-Jun et c-FOS respectivement (**Javed et al., 2021**).

lymphoma extra large, survivine, XIAP : X-linked inhibitor of apoptosis protein), les gènes liés au cycle cellulaire (cycline D1), le Vascular endothelial growth factor (VEGF), les cytokines inflammatoires et les gènes de métastases tumorales (cytochrome c oxidase-2 COX-2) (Tian *et al.*, 2012 ; Zheng, 2017).

La plupart des cas, le traitement à l'apigénine empêche l'activation de NF- κ B à la fois *in vitro* et *in vivo*. Ont montré dans un modèle de souris TRAMP de la prostate l'alimentation en apigénine des souris TRAMP inhibait la tumorigénèse de la prostate en interférant avec la signalisation NF- κ B. Le traitement à l'apigénine a considérablement réduit la taille des tumeurs de la prostate tout en éliminant complètement les métastases des cellules cancéreuses. Des études ont montré que l'administration d'apigénine bloquait la phosphorylation et la dégradation d'I κ B α en inhibant l'activation d'IKK, qui à son tour conduisait à la suppression de l'activation de NF- κ B (Shukla *et al.*, 2015).

De plus, l'apigénine était un inhibiteur spécifique d'IKK en se liant directement à IKK pour réduire son activité kinase, empêchant l'activation de NF-KB/p65 dans les lignées cellulaires humaines du cancer de la prostate PC-3 et 22Rv1. De plus, l'apigénine est un inhibiteur de l'IKK bien plus efficace que le PS1145, un inhibiteur spécifique de I-kappa-B Kinase (l'IKK) (Shukla *et al.*, 2015).

De plus, dans la lignée cellulaire humaine de cancer du poumon non à petites cellules A549, l'apigénine n'a pas affecté l'expression de NF-KB mais a supprimé la translocation de NF- κ B du cytoplasme au noyau, ce qui a encore inhibé les gènes cibles, tels que Bcl-2, Mcl-1 et Bcl- xL qui bloquent l'apoptose. L'apigénine empêche également la dégradation I κ B α dans les cancers du poumon, ce qui bloque davantage la séparation I κ B α de l'hétérodimère NF- κ B (Chen *et al.*, 2016).

De plus, dans le mésothéliome malin, le traitement par l'apigénine a démontré des effets anticancéreux *in vitro* et *in vivo* en inhibant la translocation nucléaire du NF- κ B, en activant l'AKT et en modulant les voies de signalisation MAPK (Masuelli *et al.* , 2017).

2 .4 . Signalisation JAK/STAT

Les protéines de transducteur de signal et d'activateur de transcription (STAT) font partie d'une famille de facteurs transcriptionnels qui participent aux signaux des cytokines et des facteurs de croissance pour contrôler la prolifération et la différenciation cellulaire.

L'activation de STAT est généralement médiée par des membres non récepteurs de la tyrosine kinase de la famille Janus kinase (JAK) (Rawlings *et al.*, 2004).

Le rôle potentiel de l'apigénine a été étudié précédemment il empêche la croissance et le développement des cellules tumorales en inhibant la phosphorylation de JAK/SRC, entraînant la suppression de l'activation de STAT3, ce qui inhibe davantage le transfert des dimères de STAT vers le noyau. Divers gènes sont régulés par STAT3, notamment les MMP, TWIST1 et VEGF, et des études ont suggéré que ces gènes déclenchent des métastases, la migration cellulaire et la formation de tumeurs, mais l'expression de ces gènes est inhibée par le traitement à l'apigénine, qui a bloqué de manière significative l'activité de STAT3. L'apigénine peut également arrêter l'expression des gènes STAT3, STAT5 et renforcer l'activité de STAT1, STAT2 et LMWPTP, qui inhibe la prolifération cellulaire, l'invasion tumorale et la tumorigénèse (figure 34).

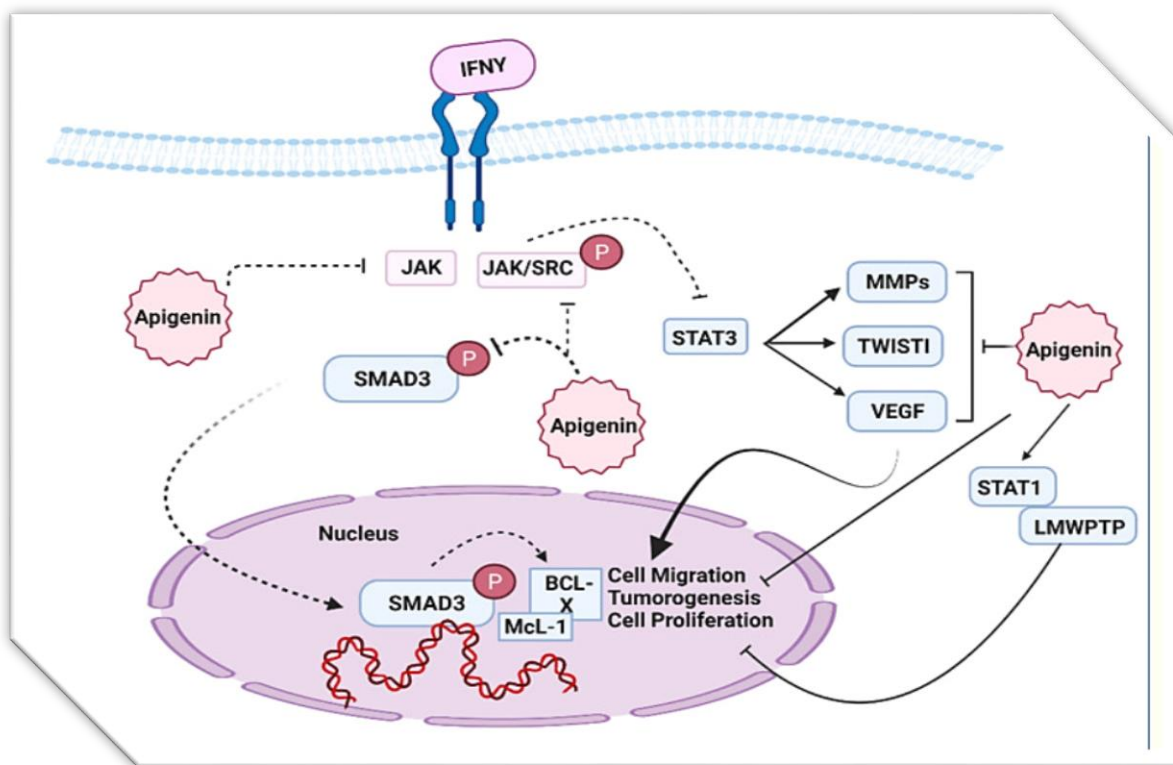


Figure 34. Inhibition de la voie JAK/STAT par l'apigénine (Abid *et al.*, 2022).

La voie de signalisation JAK / STAT est active en permanence dans une variété de carcinomes humains et favorise la croissance tumorale et les métastases en améliorant

l'expression de gènes codant pour des protéines anti-apoptotique, des régulateurs du cycle cellulaire et des facteurs l'angiogéniques (**Khanna et al ., 2015 ; Mullen et al., 2016**). De plus, STAT3 peut également être activé par des récepteurs tyrosine kinase comme l'EGFR et le récepteur tyrosine kinase c-MET (**Wu et al., 2016 ; Quesnelle et al., 2007**). En conséquence, le ciblage des membres STAT est considéré et évalué comme une stratégie thérapeutique prometteuse dans plusieurs thérapies contre le cancer.

L'apigénine a démontré une activité anti-métastatique dans la lignée cellulaire de mélanome murin B16F10 via l'inhibition de la phosphorylation de STAT3. À cette époque, les chercheurs ont découvert que l'apigénine régulait négativement les gènes cibles de STAT3 (Matrix MetalloProteinase MMP-2, MMP-9), VEGF et (Twist1 : Ce gène code pour un facteur de transcription basique hélice-boucle-hélice (bHLH) qui joue un rôle important dans le développement embryonnaire). qui sont essentiels à la migration et à l'invasion cellulaire (**Cao et al ., 2016**).

La voie JAK/STAT était l'une des principales cibles de l'apigénine dans les cellules HL60 de la leucémie myéloïde humaine et les cellules TF1 de la leucémie érythroïde, Dans les cellules HL60 et TF1, l'apigénine a réduit la phosphorylation de JAK2 et STAT3, tout en diminuant également STAT5 dans les cellules TF1. La diminution de la phosphorylation de JAK/STAT a augmenté la cytotoxicité de la leucémie induite par l'apigénine (**Ruela-de-Sousa et al ., 2010**).

De plus, l'apigénine déclenchait l'apoptose en supprimant la signalisation JAK/STAT3 et en diminuant la translocation nucléaire de STAT3 dans les lignées cellulaires humaines de cancer du sein surexprimant HER2 BT-474, SKBR3 et MDA-MB-453(**Seo et al., 2015 ; Seo et al.,2014**). En conséquence, l'un des médicaments qui peuvent cibler efficacement les voies de signalisation STAT est l'apigénine.

En outre, dans certaines études, l'apigénine n'a pas été affectée la voie de signalisation JAK/STAT. Dans Les cellules cancéreuses ovariennes humaines SKOV3 et les cellules SKOV3 / TR du cancer de l'ovaire chimiorésistantes, l'apigénine a significativement diminué la tyrosine kinase des récepteurs Axl et Tyro3 aux niveaux de l'ARN et des protéines, sans modificateur de la production d'Interleukine-6 et des niveaux de protéines phospho-STAT3 (**Suh et al., 2015**).

2.5. Signalisation Wnt/ β -caténine

La signalisation Wnt/ β -caténine (Wingless Integration) est bien conservée de l'éponge à l'homme et joue un rôle important dans le développement des métazoaires et l'homéostasie tissulaire. L'accumulation de β -caténine dans le noyau est causée par la dérégulation de cette voie de signalisation, qui est liée à plusieurs nombre de maladies humaines, dont le cancer **(Ramakrishnan & Cadigan., 2017 ; Archbold *et al.*, 2012)**. L'expression accrue de Wnt, frizzle ou lymphoid enhancer factor (LEF)/T cell factor (TCF) dans cette voie de signalisation est couramment détectée chez les patients atteints de leucémie, de cancer colorectal, de cancer du sein ou de tumeurs corticosurrénales **(Krausova *et al.*., 2014 ; Ahmadzadeh *et al.*., 2016 ; Pohl *et al.*., 2017)**.

De plus, il a été démontré que le ciblage de la signalisation Wnt/ β -caténine le short hairpin (shARN) ou la surexpression de la β -caténine à domaine négatif s'est avéré supprimé la croissance des cellules tumorales et est devenu une nouvelle méthode pour le traitement du cancer **(Barker & Clevers., 2006)**. la voie de signalisation Wnt/ β -caténine est significativement inhibée par l'apigénine, qui empêche la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires dans les cancers colorectaux et les ostéosarcomes **(Xu *et al.*, 2016 ; Liu *et al.*, 2015)**. L'apigénine réduisait la β -caténine totale, cytoplasmique et nucléaire par l'induction du système autophagie-lysosomales. De plus, ils ont prouvé que la dégradation autolysosomale de la β -caténine par l'apigénine se produisait via l'inhibition de la voie de signalisation AKT/mTOR. De plus, le traitement avec les inhibiteurs de l'autophagie wortmannine et chloroquine a restauré l'accumulation de β -caténine dans le noyau cellulaire indiquant le rôle du système autophagie-lysosomal dans la dégradation de la β -caténine **(Lin *et al.*., 2017)**. Il y a des indications que l'apigénine est impliquée dans des voies de signalisation supplémentaires en plus de celles déjà mentionnées. Ces voies de signalisation comprennent l'AMPK **(Tong *et al.*., 2012)**. facteur de croissance transformant- β (TGF- β) **(Mirzoeva *et al.*., 2014 ; Freitas *et al.*., 2011)** c-Jun N-terminal kinase JNK **(Gaballah *et al.*., 2017 ; Budhreja *et al.*., 2012)** et Focal Adhesion Kinase FAK **(Hasnat *et al.*., 2015 ; Pham *et al.*., 2012)**. Toutes ces protéines et voies de signalisation sont des cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement du cancer. La fonction de l'apigénine est celle d'un médicament thérapeutique chimique prometteur qui peut cibler efficacement de nombreuses voies de signalisation et l'apoptose ou l'autophagie des cellules cancéreuses est causée par la

modulation de ces voies de signalisation par l'apigénine, tandis que la prolifération des cellules cancéreuses ou les métastases sont inhibées.

2.6. Modulation de la voie TRAIL par l'Apigénine

Le TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) est un agent antitumoral efficace qui induit la mort des cellules cancéreuses sans endommager les cellules normales et qui a été évalué dans des essais cliniques. Cependant, le traitement TRAIL n'a montré qu'une activité anticancéreuse limitée dans de nombreux cancers malins en raison de la résistance acquise **(Selvarajoo., 2017)**. Vaincre cette résistance est essentiel pour la chimiothérapie utilisant la voie Apo2L/TRAIL. Dans les cellules DU145 et LNCaP du cancer de la prostate, l'apigénine surmonte la résistance à Apo2L/TRAIL en inhibant l'adénine nucléotide translocase-2 (ANT2) et en régulant positivement Death receptor 5 (DR5). De plus, le silençage d'ANT2 par l'ARNsi a réduit l'amélioration de l'expression de DR5 par l'apigénine, indiquant que l'inhibition d'ANT2 est nécessaire pour que l'apigénine améliore l'expression de DR5 et l'apoptose induite par Apo2L/TRAIL. Les cellules NSCLC A549 et H1299 sont résistantes au traitement TRAIL seul. L'exposition à l'apigénine régule à la hausse l'expression de DR4 et DR5 et sensibilise ces cellules à l'apoptose induite par TRAIL d'une manière dépendante de p53 **(Chen et al., 2016 ; Oishi et al., 2013)**. De plus, l'apigénine augmentait de manière synergique la cytotoxicité du TRAIL dans les cellules du carcinome anaplasique de la thyroïde (ATC) en modulant les protéines de la famille Bcl-2 **(Kim et al., 2015)**.

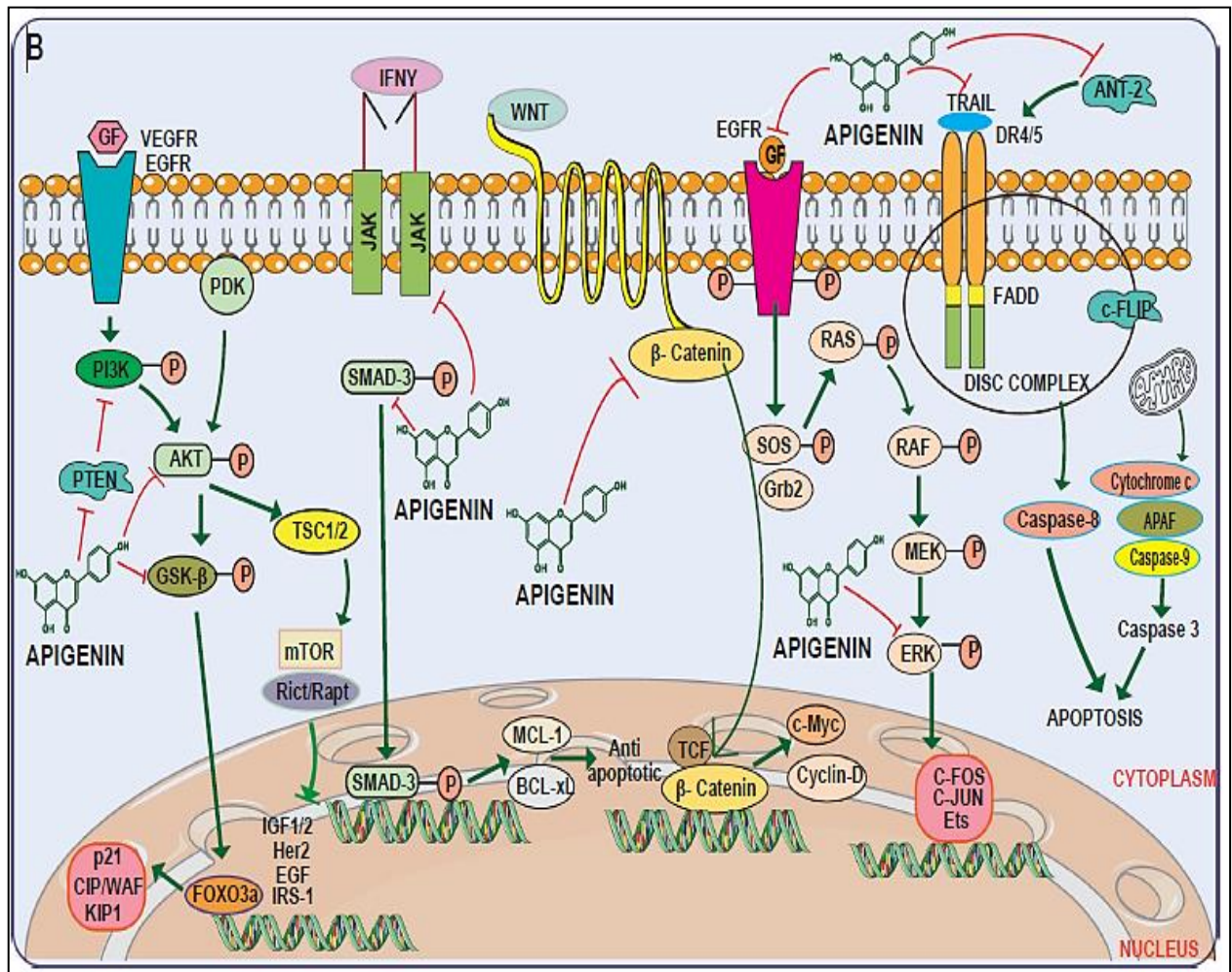


Figure 35. Une représentation schématique des différentes voies de signalisation cellulaire modulées par l'Apigénine. De gauche à droite, l'apigénine empêche la phosphorylation de AKT, PTEN, GSK β et PI3K, empêchant ainsi l'activation du facteur de transcription FOXO3a et favorisant l'expression de protéines pro-apoptotiques telles que p21, KIP1 et WAF. L'apigénine module la voie de signalisation JAK-STAT en empêchant la phosphorylation de JAK et SMAD3, déclenchant ainsi l'apoptose. L'apigénine supprime la β -caténine et sa translocation en aval vers le noyau, inhibant ainsi l'expression de gènes cibles impliqués dans la prolifération et la croissance cellulaire. L'apigénine atténue la signalisation MAPK via la régulation d'ERK et la liaison en amont des facteurs de croissance. L'activation de MAPK déclenche la phosphorylation de SOS et de Grb2, favorisant la phosphorylation de Ras/Raf. L'apigénine supprime ERK et inhibe l'expression de proto-oncogènes tels que c-Myc, c-Jun et c-FOS, respectivement. L'apigénine empêche la désactivation médiée par ANT-

2 du complexe DISC et empêche ainsi l'activation de protéines anti-apoptotique telles que XIAP, BCL-2 et IAP 1/2. L'apigénine influence directement la signalisation TRAIL (B) (Singh *et al.*, 2022).

2.7. Interaction apigénine et miARN : une nouvelle voie potentielle pour le traitement du cancer

Les microARN (miARN) sont de courts ARN non codants de 20 à 24 nucléotides qui fonctionnent dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. L'expression aberrante des miARN peut affecter une multitude de transcrits et influencer profondément les voies de signalisation liées au cancer. Par conséquent, les miARN peuvent fonctionner comme des suppresseurs de tumeurs ou des oncogènes impliqués dans la pathogenèse des tumeurs. La modulation de l'expression des miARN pourrait également améliorer les effets anti tumoraux induits par l'apigénine. miR-423-5p est surexprimé dans les glioblastome et contribue aux cellules souches du gliome. La régulation à la baisse de miR-423-5p améliore l'apoptose cellulaire induite par l'apigénine dans les cellules souches du gliome avec une modification du rapport Bax/Bcl-2, une augmentation du taux de cytochrome c, l'induction d'Apaf-1 et l'activation de la caspase-3 (Wan *et al.*, 2017). En revanche, dans les cellules de neuroblastome malin SK-N-DZ et SK-N-BE2, la surexpression de miR-138 a considérablement amélioré l'apoptose cellulaire induite par l'apigénine et diminué la viabilité cellulaire et la capacité de formation de colonies *in vitro* et a efficacement supprimé la croissance tumorale *in vivo* (Chakrabarti *et al.*, 2013).

L'apigénine cible et supprime l'expression du gène miR-155 dans le BM et la tumeur pancréatique, élevant ainsi les expressions du gène et de la protéine (l'inositol 5'-phosphatase-1 SHIP-1) qui correspondaient à une augmentation des pourcentages tumoricides M1 TAM et l'infiltration de lymphocytes T CD8+ effecteurs cytotoxiques dans des tumeurs de souris. Plus important encore, la restauration de l'expression de SHIP-1 est une stratégie thérapeutique idéale pour réguler la myélopoïèse et favoriser le développement de M1 TAM tumoricide activé pour le déclenchement de l'effecteur CD8 + tuer les cellules PC (Faget *et al.*, 2021) (figure 36).

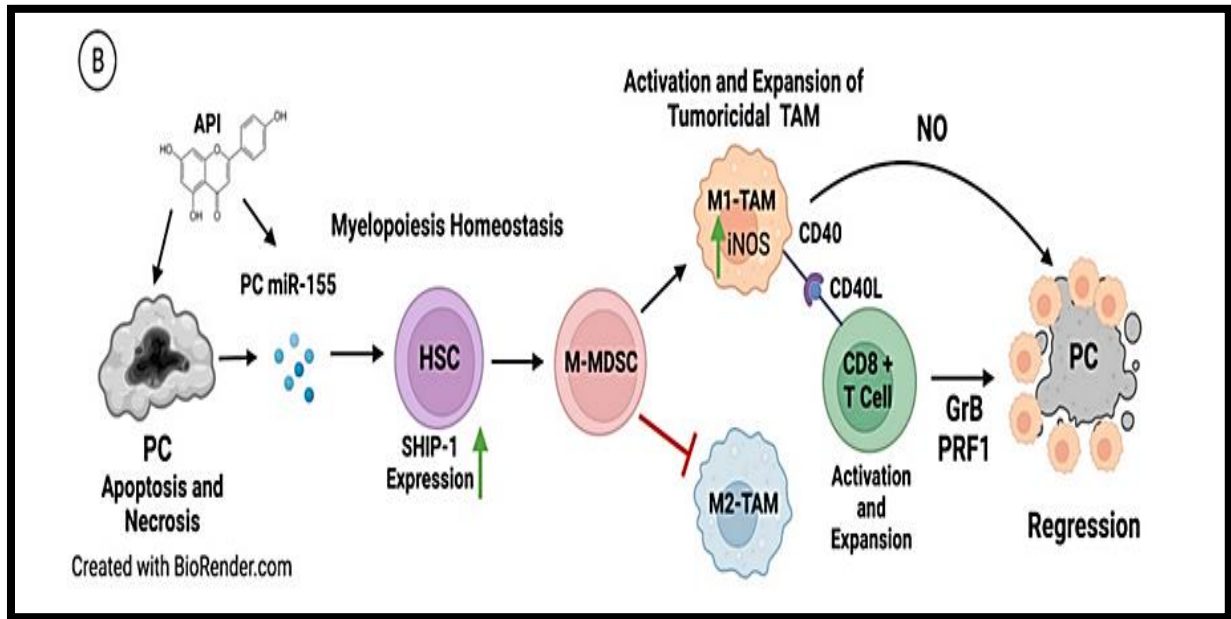


Figure 36. Mécanismes responsables de la réduction tumorale induite par l'Apigénine dans les modèles avec PC (Cancer du pancréas). L'utilisation thérapeutique du bioflavonoïde API induit l'apoptose et la nécrose des cellules PC et provoque une diminution du miARN-155 dans la tumeur pancréatique. Cette réduction est en corrélation avec une augmentation des expressions du gène et de la protéine SHIP-1 qui se traduit par l'expansion de M-MDSC qui coïncide avec le développement de M1-TAM tumoricide. Ces M1-TAM tumoricides ont augmenté l'expression de CD40 qui interagit avec CD40L sur les lymphocytes T CD8+, entraînant l'activation de M1-TAM, la production d'iNOS/NO et une augmentation globale de l'immunité anti-tumorale. Ceci est signifié par la libération de granzyme B (GrB) et de perforine (PRF) ainsi que par l'activation robuste des lymphocytes T CD8+ effecteurs, conduisant à la régression de la PC (Husain *et al.*, 2022).

3. Mécanismes cellulaires de l'action de l'apigénine sur le cancer

3.1. Modulation du cycle cellulaire

Une autre caractéristique importante et clé du cancer est son incontrôlable et division cellulaire rapide (**Farhood et al., 2020**). Cibler la croissance des cellules cancéreuses est essentiel pour supprimer le cancer. L'une des anomalies des cellules cancéreuses est de ne pas prêter attention aux points de contrôle du cycle cellulaire. Il est important de noter que les composés photochimiques se sont révélés très prometteurs pour inhiber le développement des cellules cancéreuses en activant des points de contrôle et en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire (**Farooqi et al., 2019; Aggarwal et al., 2020**).

L'un des rôles importants de l'apigénine est de moduler le cycle cellulaire et bloquer la phase cellulaire au point de contrôle G2/M ou G0/G1, ce qui entrave la prolifération des cellules cancéreuses. Dans une étude visant à déterminer l'impact de l'apigénine sur les cellules HCT116 du cancer colorectal humain, il a été montré que le traitement avec cette flavone (0–50 µM) inhibe potentiellement la croissance en induisant l'arrêt cellulaire en phase G2/M associée à la suppression de la cycline B1 et de ses partenaires activateurs, Cdc2 et Cdc25c et à l'augmentation des inhibiteurs du cycle cellulaire, p53 et p21 (**Lee et al., 2014**). L'effet inhibiteur de l'apigénine sur le cycle cellulaire peut être lié à son impact sur le matériel génétique. La synthèse du matériel génétique est une étape critique pour la prolifération des cellules cancéreuses, et toute altération ou dommage de l'ADN peut entraîner une inhibition de la croissance (**Gourley et al., 2019**). L'apigénine utilise une stratégie similaire pour arrêter la prolifération des cellules cancéreuses. Il semble que de manière dépendante du temps et de la dose, l'apigénine (0–80 µM) cause des dommages à l'ADN dans les cellules ACHN et a induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M par la modulation du signal ataxie téléangiectasie mutée (ATM) (**Meng et al., 2017**).

Les cellules cancéreuses ont besoin de beaucoup d'énergie pour se développer et le glucose transporteur-1 (GLUT-1) participe à la prolifération du cancer en fournissant une énergie élevée en améliorant l'absorption du glucose. L'inhibition de GLUT-1 est une stratégie prometteuse dans le traitement du cancer, et les chercheurs ont démontré un grand potentiel de cette manière (**Zambrano et al., 2019**). Compte tenu des fonctions de l'apigénine (10–160 µM) dans le carcinome adénoïde kystique (ACC), elle provoque l'arrêt de la phase G2/M et la

croissance des cellules ACC-2 et inhibition de la prolifération en fonction de la dose et du temps en diminuant le niveau d'expression de GLUT-1 (**Fang et al., 2015**).

Comme il a été mentionné précédemment, les dommages à l'ADN sont induits par l'apigénine pour déclencher l'arrêt du cycle cellulaire. L'un des moyens de stimuler les dommages à l'ADN consiste à fournir un stress oxydatif. L'amélioration de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est associée à un stress oxydatif qui induit par la suite des dommages à l'ADN dans les cellules cancéreuses et inhibe leur prolifération (**Shuai et al., 2019 ; Srinivas et al., 2019**). Dans les cellules BCPAP du carcinome papillaire de la thyroïde humaine le traitement à l'apigénine (12,5–100 μ M) a provoqué l'arrêt du cycle cellulaire G2/M via une régulation à la baisse l'expression Cdc25 et a stimulé l'accumulation de production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) entraînant l'induction de dommages à l'ADN (**Zhang et al., 2015**).

Notamment, Il est important de noter que les cellules cancéreuses peuvent développer une résistance à l'arrêt du cycle cellulaire causé par le traitement. L'administration d'apigénine aide à réduire la chimiorésistance et à sensibiliser les cellules cancéreuses à l'arrêt du cycle cellulaire induit par la chimiothérapie. Il a été montré que l'apigénine provoque l'arrêt du cycle cellulaire de manière dose-dépendante, la plus grande concentration (200 μ M) d'apigénine provoquant l'arrêt du cycle cellulaire en phase S et le plus fort effet inhibiteur sur la croissance de l'imatinib- cancer résistant cellules (**Solmaz et al., 2014**). Les résultats montrent que l'apigénine peut contrôler la progression du cycle cellulaire de manière dose-dépendante et/ou spécifique à la lignée cellulaire

3.2. Induction de la mort cellulaire programmée

3.2.1. Apoptose

L'apoptose, un type de mort cellulaire programmée, implique des événements en cascade dépendant de l'énergie et diverses caractéristiques morphologiques distinctes (**Elmore, 2007 ; Mortezaee et al., 2019**). La voie extrinsèque parmi lesquels on peut citer les récepteurs de la famille Fas et TRAIL (récepteurs de mort) et la voie intrinsèque (mitochondriale) sont les deux principales cascades impliquées dans le processus d'apoptose (**Chong et al., 2020**). Les cellules indésirables sont éliminées par le processus vitale l'apoptose dans des conditions physiologique (**Sun et al., 2020**). La capacité des cellules cancéreuses à échapper à l'apoptose

est un trait crucial qui les distingue des cellules saines (**Deng *et al.*, 2020**). Pour lutter contre les cellules cancéreuses et traiter le cancer, il est crucial de favoriser l'apoptose de ces cellules, dans lesquelles elles ciblent voies apoptotique avec des agents chimiothérapeutique (**Liu *et al.*, 2020; Maruszewska & Tarasiuk, 2020**). Il a été découvert que l'apigénine peut être considérée comme un élément important dans l'apoptose des cellules cancéreuses humaines via la voie extrinsèque (**figure 37**).

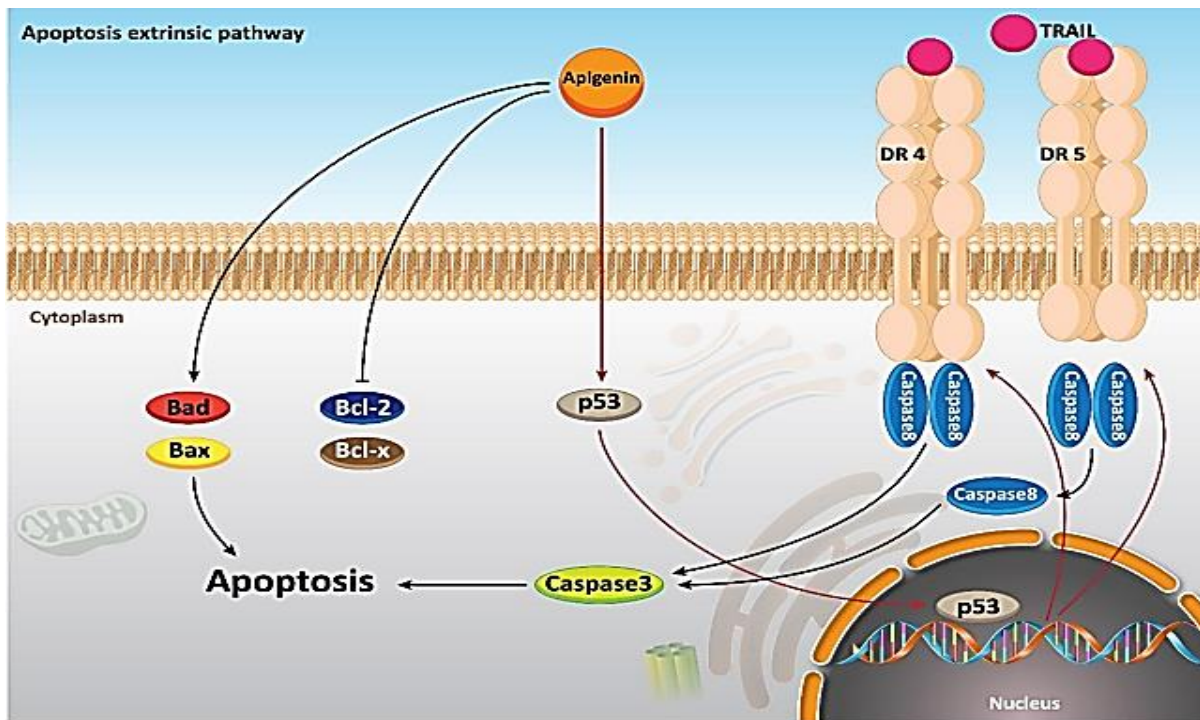


Figure 37. L'effet de l'apigénine sur la voie extrinsèque de l'apoptose (**Ashrafizadeh *et al.*, 2020**).

La voie apoptotique intrinsèque est régulée par la famille de protéines Bcl-2, telles que Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w et Mcl-1, qui suppriment cette voie, tandis que Bad, Bak, Bax, Bid et Bim provoquer l'apoptose (**Billard, 2012; Vela & Marzo, 2015; Zheng *et al.*, 2016**). L'apigénine fonctionne pour réguler positivement les protéines pro-apoptotiques et/ou réguler négativement les membres pro-survie, induisant ainsi la voie apoptotique intrinsèque. Dans le traitement du cancer de la prostate, le traitement des lignée cellulaire de cancer de la prostate humain réfractaires aux androgènes PC-3 et DU145 avec de l'apigénine a entrainé une apoptose et une réduction de la viabilité cellulaire déclenchée par une baisse de Bcl-2 et Bcl-xL et une augmentation de la forme de la protéine Bax, assistée par prévention dose-dépendante des protéines XIAP, c-IAP1, c-IAP2 et survivine (**Shukla *et***

al.,2014). De plus, le traitement à l'apigénine (0–100 μ M) chez l'homme les cellules HL-60 de la leucémie promyélocytaire entraînent une diminution potentiel de membrane externe mitochondriale, libérant du cytochrome c des mitochondries dans le cytosol, et encourageant à la fois le traitement de la procaspase-9 et l'apoptose cellulaire à travers la voie apoptotique intrinsèque (**Wang et al., 1999**). En outre, il a également été rapporté que l'apigénine induisait l'apoptose en modifiant le rapport entre les protéines mitochondriales pro-apoptotique et pro-survie. Le rapport Bax/Bcl-2 en faveur de l'apoptose cellulaire est amélioré encellules cancéreuses de la prostate au moyen d'apigénine (10 μ M) (**Gupta et al., 2002**). De toute évidence, l'apigénine seule est capable d'induire l'apoptose dépendante des mitochondries dans divers types de cellules cancéreuses (**Figure 38**) (**Das et al., 2012; Lim et al., 2016; Wang & Zhao,2017**).

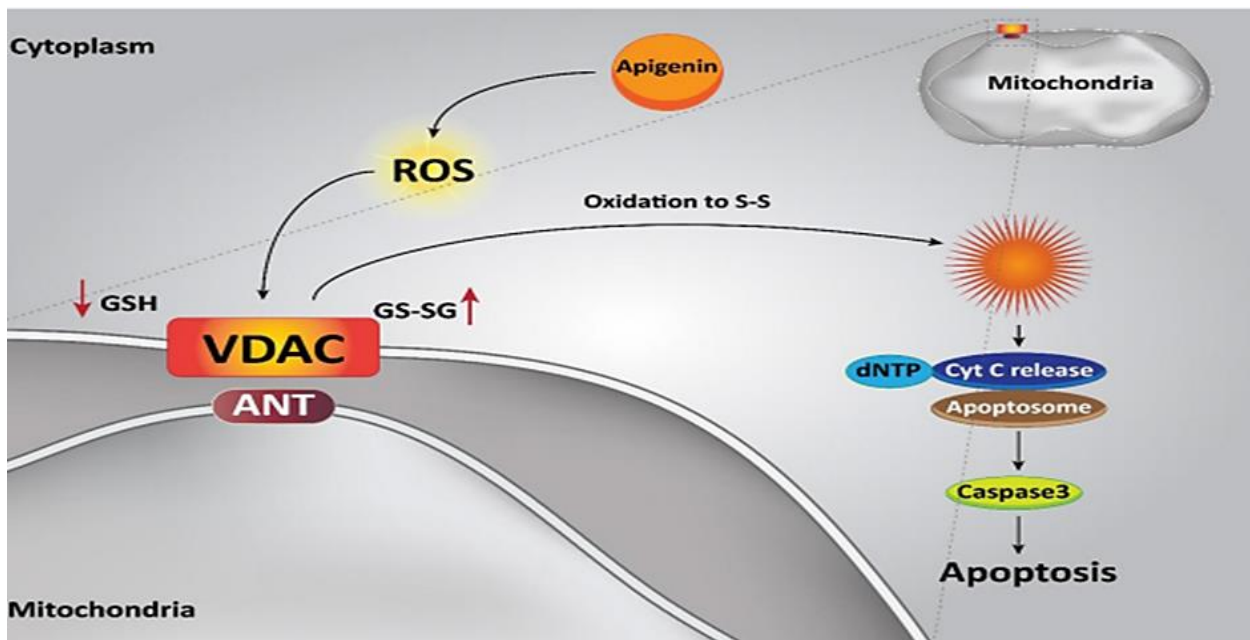


Figure 38. effet de l'apigénine sur la voie intrinsèque de l'apoptose dans les cellules cancéreuses (**Ashrafizadeh et al., 2020**).

De plus, il semble que l'apigénine soit avantageuse pour stimuler l'apoptose cellulaire induite par la chimiothérapie en affectant le niveau d'expression des protéines mitochondriales. Dans les lignées cellulaires de cancer colorectal HCT116 et DLD1, l'administration d'apigénine (20 μ M) augmente l'expression du facteur pro-apoptotique Bim alors qu'elle diminue l'expression de Mcl-1. Ainsi, la co-administration d'apigénine avec un inhibiteur Bcl-2 pour déclencher l'apoptose cellulaire dépendante des mitochondries (**Shao et al., 2013**). Une série d'expériences et il a été rapporté que le traitement à l'apigénine n'affectait

pas les niveaux de Bcl-2 et de Bax ni ne diminuait le potentiel de membrane mitochondriale. D'autre part, l'apoptose extrinsèque, dépendante de la caspase, crée en régulant à la hausse les niveaux de caspase-8 clivée et de caspase-3 clivée sont induits par ce traitement composé (20, 40 et 80 μ M) (**Seo et al., 2015**). Les effets de l'apigénine (0-160 μ M) sur les cellules du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) et ont souligné que d'une manière dépendante de p53, les niveaux du récepteur de mort 4 (DR4) et du récepteur de mort 5 (DR5) étaient régulés à la hausse. Ainsi, la sensibilisation des cellules NSCLC à l'apoptose induite par TRAIL. De plus, il a été révélé que l'exposition des cellules cancéreuses du poumon à l'apigénine (0-160 μ M) induit l'apoptose via la régulation à la hausse des facteurs pro-apoptotique Bad et Bax, et la régulation à la baisse des facteurs anti-apoptotique Bcl-xl et Bcl-2 (**Chen et al., 2016**).

3.2.2. Induction de l'autophagie

L'autophagie est un processus connu sous le nom de mort cellulaire non apoptotique de type 2 (**Hazari et al., 2020**). Ce mécanisme contrôlé est caractérisé par la séquestration du matériel cytoplasmique dans des vacuoles pour la dégradation en masse des enzymes lysosomales (**Galluzzi & Green, 2019**).

À ce jour, Une collecte croissante d'informations suggère que la relation entre l'autophagie et le cancer est complexe et conflictuelle à l'heure actuelle (**Wen & Klionsky, 2019; Galluzzi & Kroemer, 2020**). Dans certains contextes, l'autophagie provoquent la mort cellulaire, soit en collaboration avec l'apoptose, soit en tant que mécanisme de secours (**Nazim et al., 2020**). L'autophagie induite par l'apigénine a été détectée pour la première fois dans les cellules TF1 de l'érythroleucémie, l'apigénine a inhibé mTOR. L'exposition à l'apigénine (0–200 M) provoque le début de l'autophagie sans apoptose (**Ruela-de-Sousa et al., 2010**). Depuis lors, de plus en plus de preuves ont démontré que l'autophagie pouvait être déclenchée par l'apigénine et également dans diverses conditions, elle agit comme suppresseur de tumeur ou protecteur de tumeur (**Sung et al., 2016; Salmani et al., 2017**).

L'apigénine (20 μ M) exerce ses effets chimiopréventif en induisant l'autophagie dans les kératinocytes humains en activant l'AMPK (**Tong et al., 2012**). Une série similaire d'expériences pour montrer que dans le cancer du sein humain T47D et cellules MDA-MB-231 traitées avec de l'apigénine (0–80 μ M), les deux voies d'apoptose et d'autophagie ont été déclenchées par l'accumulation d'organites vésiculaires acides (AVO) et l'augmentation LC3-II, un marqueur de l'autophagie dépendante d'Atg5/Atg7. De plus, d'autres études ont révélé

que l'apigénine induite l'apoptose est significativement augmentée pendant le traitement avec un inhibiteur de l'autophagie de la 3-méthyladénine (3-MA). Cela montre que l'autophagie déclenchée par l'apigénine joue un rôle protecteur contre la tumeur dans la cytotoxicité causée par l'apigénine (Cao *et al.*, 2013). De même, Lee *et al.* (2014) Ont démontré que dans les cellules HCT116 du cancer du côlon humain, l'apigénine (0–50 μ M) induit simultanément à la fois l'apoptose et ainsi que l'autophagie. L'autophagie a également joué un rôle de protection cellulaire dans l'apoptose cellulaire induite par l'apigénine

Beclin-1 est capable de réguler la procédure d'autophagie dynamique par la formation d'autophagosomes (Liang *et al.*, 2019 ; Vega-Rubín-de-Celis., 2019). Beclin-1 est fréquemment régulé à la baisse dans une variété types de cancer, y compris carcinome solide d'Ehrlich. Des études constatées que les souris traitées avec un véhicule au lieu de 5-FU ou d'apigénine (100 mg/kg/jour) avaient significativement des niveaux plus élevés de Beclin-1 (Gaballah *et al.*, 2017). Une découverte supplémentaire de l'étude, L'autophagie est induite dans les macrophages pendant le traitement à l'apigénine (10, 25 et 50 μ M), comme en témoigne la régulation supplémentaire de Beclin-1, Atg5, Atg7 et la présence de LC3-II. De plus, sur la base d'expériences, l'inhibition de l'autophagie par prétraitement 3-MA a remarquablement stimulé l'apigénine-apoptose induite. Aussi, signifiant que l'autophagie a causé par les macrophages protégés par l'apigénine de la cytotoxicité induite par l'apigénine (Wang *et al.*, 2015) (figure 39) .

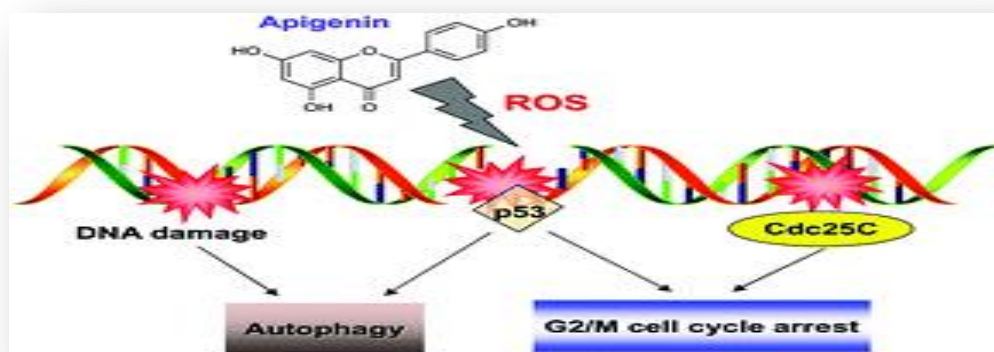


Figure 39 : Effet de l'apigénine sur l'autophagie dans le cancer. L'apigénine affectant la génération de ROS, les dommages à l'ADN et l'arrêt du cycle cellulaire pourrait induire l'autophagie et le cycle cellulaire arrêter (Zhang *et al.*, 2015).

3.3. Inhibition de la métastase, l'angiogenèse et l'invasion des cellules cancéreuses

Sur la base du site de croissance, de l'origine des tissus et des caractéristiques de croissance, les tumeurs peuvent être divisées en tumeurs bénignes et en tumeurs malignes. Les cellules tumorales bénignes n'ont pas la capacité de migrer. Ces cellules se développent et forment des lésions uniquement dans le site primaire de la tumeur et peuvent être retirées par chirurgie clinique. Pourtant, les cellules tumorales malignes peuvent métastaser et envahir d'autres tissus pour causer plus de lésions car elles sont très instables. La majorité des patients en pratique clinique sont décédés de diverses conditions métastatiques tumorales plutôt que d'une maladie primaire. Actuellement, les principaux obstacles à un traitement efficace du cancer restent les métastases, le développement de la résistance à la chimiothérapie et la rechute tumorale. Il a été démontré que l'apigénine inhibe l'invasion et la migration des cellules cancéreuses à la fois dans des modèles animaux *in vivo* et dans des cellules cancéreuses *in vitro*. L'apigénine a fortement inhibé l'invasion et la migration des cellules tumorales dans les cellules cancéreuses de la prostate (DU145) de manière dose-dépendante (Zhu *et al.*, 2015).

L'angiogenèse joue un rôle important dans la métastase (Beilenberg & Zeiter, 2015). L'apigénine a inhibé la prolifération des cellules cancéreuses du poumon et la croissance endothéliale vasculaire activation transcriptionnelle du facteur (VEGF) de manière dose-dépendante. Le mécanisme en cause dans ce processus s'explique par l'activation transcriptionnelle du VEGF inhibée par l'apigénine par le site de liaison du facteur 1 inductible par l'hypoxie et spécifiquement diminué HIF-1alpha. *In vivo*, les découvertes basées ont indiqué que l'apigénine inhibait de manière significative la croissance tumorale chez les souris nude. De plus, l'apigénine a inhibé l'expression de HIF-1alpha et de VEGF dans les tissus tumoraux, montrant un effet inhibiteur de l'apigénine sur l'angiogenèse (Liu *et al.*, 2015).

En utilisant de mélanome malin humain comme modèle, l'apigénine (40 μ M) a significativement inhibé la migration cellulaire et l'invasion via la voie AKT/mTOR dans les lignées cellulaires de mélanome A375 et C8161 (Zhao *et al.*, 2017). Dans la lignée cellulaire de cancer du poumon humain A549, l'apigénine a exercé des effets anti-migration et anti-invasion en inhibant la phosphorylation de l'AKT et en ciblant la voie de signalisation PI3K/AKT (Zhou *et al.*, 2017). Et dans les lignées cellulaires de cancer colorectal DLD1 et

SW480, l'apigénine pouvait inhiber la migration cellulaire, l'invasion et les métastases en modifiant la cascade NEDD9/Src/AKT (**Dai et al., 2016**).

De plus, l'apigénine a inhibé la migration et l'invasion des cellules cancéreuses dans la lignée cellulaire de cancer de l'ovaire humain A2780 en réduisant l'expression de FAK *in vitro*, et a inhibé la métastase spontanée des cellules A2780 appliquées dans l'ovaire de souris nude *in vivo* (**Hu et al., 2008**). De plus, dans un modèle de cancer colorectal orthotopique, l'apigénine a empêché la prolifération et la migration cellulaire en régulant à la hausse la transgeline et en régulant à la baisse l'expression de MMP-9 en diminuant la phosphorylation de l'AKT ainsi, l'apigénine a inhibé la croissance tumorale et les métastases dans le foie et les poumons (**Chunhua et al., 2013**).

3.4. Induction de réponses immunitaires

L'immunothérapie anticancéreuse est un moyen de traiter les cancers en activant le système immunitaire du patient. Il est essentiel que les cellules cancéreuses évitent d'être détruites par le système immunitaire afin d'échapper à la surveillance du système immunitaire humain (**Lieben., 2017**). La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD1) est souvent exprimée dans les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T, les lymphocytes B, les monocytes et les cellules tumorales naturelles (**Berghmans et al., 2017 ; Berghmans & Meert., 2017**). Ses récepteurs, connus sous le nom de ligands de mort programmée 1 (PD-L1) et 2 (PD-L2), sont fréquemment exprimés à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages (**Jiao et al., 2017 ; Duraiswamy et al., 2013**). La reconnaissance et l'interaction entre PD1 et son ligand activeront la signalisation PD1 dans les lymphocytes T et diminueront la réponse immunitaire des lymphocytes T. Par conséquent, le système PD1/PD-L1 garantit que le système immunitaire n'est activé qu'au moment et à l'endroit approprié et minimise la possibilité d'inflammation auto-immune (**Mahoney et al., 2015**). De plus, nous voyons que PD-L1 est fortement exprimé dans une variété de types de cellules cancéreuses et aide à l'évasion immunitaire des cellules cancéreuses (**Pardoll, 2012**). Par conséquent, une méthode pour renforcer la surveillance immunitaire contre les cellules cancéreuses consiste à cibler l'expression de PD1/PD-L1 dans les cellules cancéreuses. L'apigénine pouvait cibler STAT1, entraînant l'inhibition de l'expression de PD-L1 induite par l'IFN- γ . Cela a été fait dans des cellules de carcinome mammaire humain et de souris. Depuis, le traitement à l'apigénine a provoqué la prolifération des cellules Jurkat T provoque PD1 et la synthèse de l'interleukine-2 lorsqu'il est co-cultivé avec des cellules MDA -MB-468(**Coombs et al., 2016**).

Une autre méthode permettant aux cellules cancéreuses d'éviter à la destruction immunitaire consiste à inhiber les lymphocytes T effecteurs en favorisant le développement des cellules T-régulatrices (Tregs) **(Mishra et al.,2016)**. Dans un modèle murin de cancer du pancréas, le traitement à l'apigénine a amélioré les lymphocytes T CD4+CD8+ et diminué le pourcentage de Tregs, améliorant le temps de survie des souris, réduisant le poids des tumeurs et prévenant la splénomégalie. Des études ont montré que l'apigénine stabilisait potentiellement l'expression d'Ikaros *in vitro* et *in vivo* en ciblant CK2 **(Nelson et al., 2017)**. De plus, l'alimentation en apigénine pendant 2 semaines a entraîné une suppression significative des niveaux d'immunoglobuline totale IgE, alors que les niveaux d'IgG, IgM et IgA n'ont pas été affectés chez les souris C57BL/6. De plus, l'alimentation en apigénine a entraîné une diminution de la production de lymphocytes T normaux régulés lors de l'activation exprimée et sécrétée (RANTES) et du récepteur I du facteur de nécrose tumorale soluble dans le sérum de souris **(Yano et al., 2006)**. De plus, des études ont montré que les souris porteuses de tumeurs TC-1 qui ont été traitées avec l'apigénine combinée à l'ADN E7-HSP70 se sont avérées générer des réponses immunitaires effectrices et des mémoires significatives des lymphocytes T CD8 + spécifiques à E7, générant ainsi de puissants effets thérapeutiques anti-tumoraux **(Chuang et al., 2009)**. L'ensemble de ces découvertes montre que l'apigénine est impliquée dans l'immunothérapie du cancer. L'apigénine est prometteuse en tant qu'agent d'immunothérapie contre le cancer en modulant l'expression de PD1/PD-L1 dans les cellules cancéreuses/T tueuses et en régulant le pourcentage de T tueuses et de cellules T régulatrices.

3.5. Cytotoxicité sur les cellules souches cancéreuses

L'apigénine présente une cytotoxicité cellulaire significative sélectivement contre divers types de cellules cancéreuses avec une puissance faible ou nulle pour les cellules normales. De plus, il a été démontré que ces effets anticancéreux sélectif sont supprimé les cellules souches cancéreuses (CSC) dans une variété de tumeurs malignes. Les CSC sont étroitement liées à la récurrence du cancer, à sa propagation métastatique et à la résistance aux médicaments. Dans les lignées cellulaires cancéreuses épidermiques de la tête et du cou HN-8, HN-30 et HSC-3, l'apigénine a significativement régulé à la baisse les marqueurs de cellules souches de CD44, NANOG et CD105, et a éliminé l'augmentation causée par l'hypoxie des cellules CD44(+), cellules CD105(+) et cellules STRO-1(+) **(Ketkaew et al., 2017)**. Dans les cellules de glioblastome humain, l'apigénine a inhibé à la fois la capacité d'auto-renouvellement, y compris la croissance cellulaire et la clonogénicité, et la nature

invasive des cellules souches de type GBM en bloquant l'activation de la voie de signalisation c-Met (**Kim et al., 2016**). De plus, dans les CSC de la prostate CD44(+) des cellules PC3, l'apigénine a inhibé de manière dose-dépendante la survie et la prolifération des cellules en induisant l'apoptose des cellules extrinsèques et en accentuant l'arrêt du cycle cellulaire. L'apigénine a également inhibé la migration et l'adhésion des cellules souches en régulant la baisse des métallopeptidases matricielles-2, -9, Snail et Slug. Pendant ce temps, le traitement à l'apigénine a régulé la baisse de l'expression de la protéine Oct3/4 du marqueur de tige par une régulation à la baisse des voies de signalisation PI3K/Akt et NF- κ B (**Erdogan et al., 2016**). Les cellules formant des sphères (SFC) ont une capacité d'auto-renouvellement et possèdent des propriétés de cellules souches. Il a été démontré que l'apigénine régule à la baisse l'expression de CK2 α et inhibe la capacité d'auto-renouvellement des SFC dans les cellules SKOV3 et HeLa (**Tang et al., 2015 ; Liu et al., 2015**). Pendant ce temps, en ciblant CK2, l'apigénine a amélioré de manière synergique l'apoptose induite par l'anti-PI3K/AKT dans les cellules leucémiques CD34(+) CD38(-) sans nuire aux cellules souches hématopoïétiques saines (**Cheong et al., 2010**). L'apigénine montre des effets anticancéreux clairs en inhibant la capacité d'auto-renouvellement des CSC. Cette preuve a en outre démontré les propriétés anticancéreuses efficaces de l'apigénine. Nous avons remarqué que les études actuelles des effets de l'apigénine sur les CSC sont principalement des descriptions de phénomènes plutôt que des analyses de mécanismes. Néanmoins, davantage de recherches sur l'utilisation de l'apigénine dans le traitement du cancer sont justifiées.

4. Le potentiel thérapeutique de l'apigénine dans le traitement du cancer

Les travaux sur les lignées cellulaires et les modèles animaux ont démontré le potentiel préventif et thérapeutique de l'apigénine (**Zhao et al., 2017 ; Lee et al., 2016**). (tableau 11). La modulation de certaines voies de signalisation et les mécanismes cellulaires et moléculaire permettent à l'apigénine de contrôler l'évolution du cancer (**figure 40**) (**Salehi et al., 2019**). A ce jour, plusieurs rapports ont été déposés démontrant le potentiel anticancéreux de l'apigénine. Un brevet a été déposé concernant une composition pharmaceutique contenant de l'apigénine, de la curcumine et de l'honokiol. Cette composition pharmaceutique s'est avérée efficace contre le cancer du poumon (**Sharma et al., 2019**). La composition pharmaceutique induit directement l'apoptose dans les cellules cancéreuses du poumon, empêchant ainsi la croissance tumorale, tout en facilitant la chimioprévention. En bref, il a réduit le taux de glycolyse, la production d'ATP, tout en régulant négativement ANT2 et en

supprimant PD-L1 (**Yang, 2017**). En outre, il a été rapporté que l'apigénine peut moduler la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) (**Chien et al., 2019**). Un brevet déposé concernant le rôle de l'apigénine a déclaré qu'il peut à la fois inhiber et inverser le développement du processus EMT. En effet, les cellules traitées à l'apigénine présentent une diminution de l'expression du marqueur mésenchymateux et des marqueurs épithéliaux de manière dose-dépendante. De même, un autre brevet a démontré que l'apigénine irradiée a plus de potentiel thérapeutique dans le traitement des cellules cancéreuses du poumon par rapport à l'apigénine non irradiée. Parmi les effets les plus importants, l'apigénine irradiée déclenche la formation de ROS qui à son tour favorise l'apoptose dans les lignées cellulaires du cancer du poumon (**Kim., 2016**). De plus, le chyrophanol et l'apigénine mélangés dans une composition pharmaceutique exerçaient des effets anticancéreux contre les cellules de choriocarcinome. Cette composition a empêché la migration cellulaire et augmenté les taux d'apoptose de manière dose-dépendante. En plus de cela, la composition pharmaceutique brevetée, lorsqu'elle est administrée avec des inhibiteurs spécifiques de la signalisation PI3k/Akt/mTOR et ERK, a montré une efficacité considérable. De plus, l'efficacité des médicaments chimiothérapeutiques a été multipliée par plusieurs lorsque cette formulation a été utilisée avec le cisplatine et le paclitaxel (**Lim et al., 2016**). Plusieurs brevets ont été déposés contre l'apigénine en tant qu'agent anticancéreux potentiel. Cependant, malgré ces efforts, il y a encore un besoin de plus d'apports de recherche qui peuvent améliorer le niveau d'apigénine du laboratoire au chevet du patient.

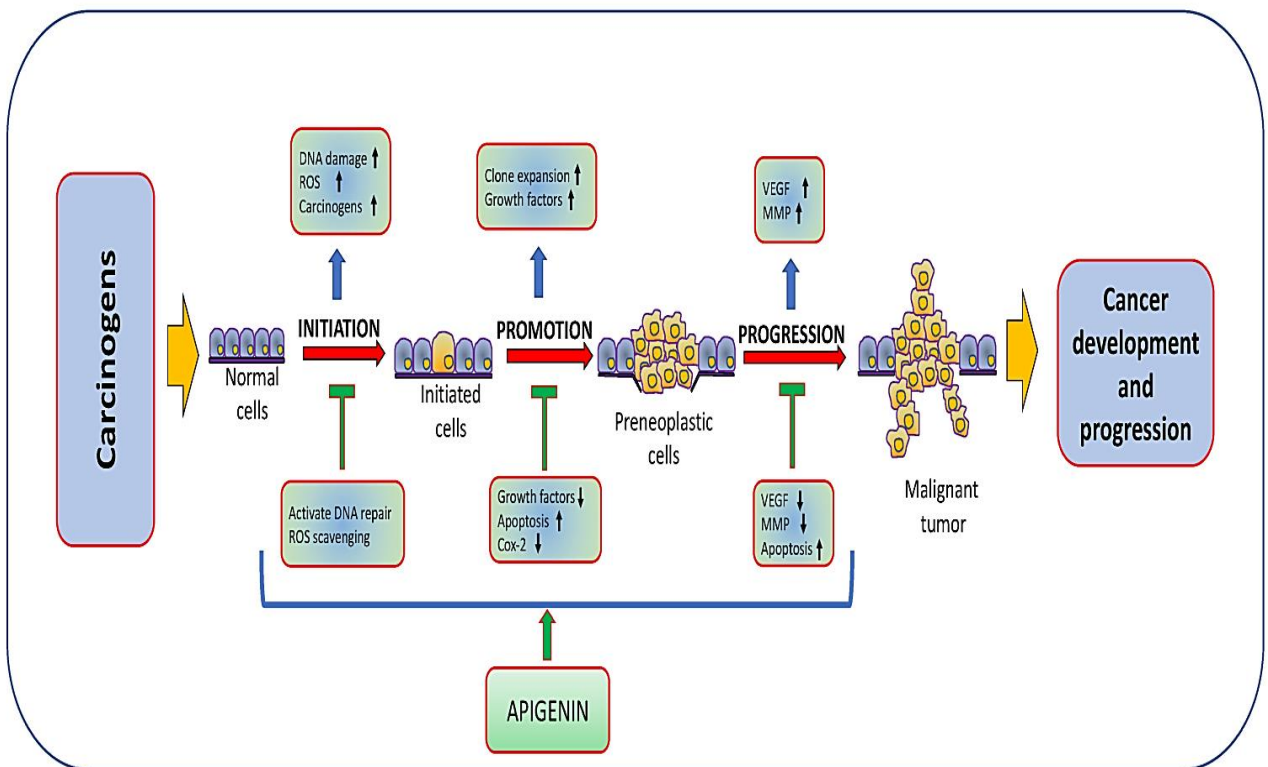


Figure 40. Activité anticancéreuse de l'apigénine : l'apigénine joue un rôle important dans l'inhibition du cancer en inhibant la carcinogénèse par de nombreuses interactions et processus moléculaires divers, tels que la régulation de la machinerie apoptotique, la signalisation cellulaire aberrante et le réseau de protéines oncogènes (**Rahmani et al ., 2022**).

Tableau11. Etudes *in vitro* et *in vivo* sur les effets du traitement à l'apigénine dans divers types du cancer.

Type de cancer	Lignées cellulaires et modèles expérimentaux	Molécules cibles	Dose de l'apigénine	Effets thérapeutiques	Mécanismes cellulaire et moléculaires	Références
Cancer du sein	MDA-MD-231 (souris BALB/c-nude, injection orthotopique) in vivo, in vitro	cycline A, cyclineB, et CDK1;p21 WAF1/CI P1	40 µM 5, 25 mg/kg	Arrêt du cycle cellulaire	Cycline A, cycline B et CDK1 supprimées , p21 WAF1/CIP1 régulé à la hausse , activité HDAC inhibée, acétylation induite de l'histone H3	Tseng et al., (2017)
	MDA MB-231 et T47D	caspase3, PARP and Bax/Bcl-2	40 µM	Prolifération cellulaire inhibée ; apoptose	Augmentation des niveaux de caspase3, clivage PARP et rapports Bax/Bcl-2	Cao et al., (2013)
	MDA MB-453	caspase-8, caspase-3 et PARP; JAK2 et STAT3	60 µM	Prolifération cellulaire inhibée ; apoptose	Caspase-8, caspase-3 régulée à la hausse et clivage de PARP ; inactivation de JAK2 et STAT3	Seo et al., (2014)
Cancer du poumon	H1299 et H460	GLUT 1	20 µM	Prolifération cellulaire inhibée ; apoptose	GLUT1 supprimé	Lee et al., (2016)
	A549	PI3K/Akt	40 µM	Prolifération cellulaire inhibée, migration, invasion	Diminution de la voie de signalisation PI3K/Akt	Zhu et al., (2017)
Cancer de la prostate	LNCaP in vitro	cycline D1, D2, et E, WAF1/p21	20 µM	Prolifération cellulaire inhibée ; apoptose	Diminution des cyclines D1, D2 et E ; WAF1/p21 régulé à la hausse	Gupta et al., (2002)
	PC-3 et DU145 (souris)	XIAP, c-IAP1,	20 µM 20, 50 µg/souris/jour	Arrêt du cycle cellulaire ; apoptose	Suppression de XIAP, c-IAP1, c-IAP2 et	Shukla et al., (2014)

	nudeathymiques, gavage oral) In vivo, in vitro	c-IAP2/ Bcl-xL and Bcl-2 and Bax protein			survivine ; diminution de Bcl-xL et Bcl-2 et augmentation de la protéine Bax	
	souris TRAMP	IKK – IkBα	20 et 50 µg/souris/jour	Inhibition de la tumorigenèse	Inhibe l'activation d'IKK et restaure l'expression d'IkBα	Shukla et al., (2015)
Mélano me	A375, C8161	caspase-3/ PARP/ ERK1/2 proteins/ p-AKT et p-mTOR	40 µM	Prolifération et invasion inhibées, apoptose, arrêt du cycle cellulaire	Activation de la caspase-3 clivée et de la PARP clivée ; diminution des protéines ERK1/2, p-AKT et p-mTOR	Zhao et al., (2017)
	A2058, A375	FAK/ERK 1/2	20 µM	Métastase inhibée	Inhibe la phosphorylation de FAK/ERK1/2	Hasnat et al., (2015)
	A375, G361 souris C57BL/6	MMP-2, MMP-9, VEGF, and Twist1	150 mg/kg 20 µM	Métastase inhibée	Phosphorylation STAT3 supprimée ; MMP-2, MMP-9, VEGF et Twist1 régulés à la baisse	Cao et al., (2016)
Leucémie	HL60	caspase-9 et caspase-3	60 µM	Apoptose	Activation de la caspase-9 et de la caspase-3	Wang et al., (1999)
	HL60/TF1	JAK/STA T	50 µM 30 µM	Arrêt du cycle cellulaire	Voie JAK/STAT inhibée	Ruela-de-Sousa et al., (2010)
	-U937 -souris nudeathymiques, par voie intrapéritonéale)	Akt, JNK	40 µM 20, 40 mg/kg	Apoptose	Inactivation d'Akt, activation de JNK, Mcl-1 et Bcl-2 régulés à la baisse	Budhraj et al., (2012)

Cancer des ovaires	A278 -(souris BALB/c nude, par voie intrapéritonéale)	FAK	20, 40 µM -5 mg/kg	Adhérence, migration et invasion inhibées	Expression FAK inhibée	Hu et al., (2008)
	SKOV3	CK2α	20, 40 µM	Inhibé la capacité d'auto-renouvellement	Gli1 sous-régulé ; inhibition de CK2α	Tang et al., (2015)
Glioblastome	GL-15	c-Met	50 µM	Angiogène inhibé	Réduction de la production de TGF-b1	Kim et al., (2016)
	U87MG et U373MG	TGF-b1	25 µM	Capacité d'auto-renouvellement inhibée	Bloqué l'activation de la signalisation c-Met	Freitas et al., (2011)
Cancer colorectal	SW480	Wnt/β-caténine	40 µM	Prolifération, invasion et migration inhibées	Inhibition de la signalisation Wnt/β-caténine	Xu et al., (2016)
	HCT116	cycline B1, Cdc2, and Cdc25c	25 µM	Prolifération inhibée , autophagie ; apoptose	Suppression de l'expression de la cycline B1, Cdc2 et Cdc25c ; clivage PARP induit; LC3-II induite	Lee et al., (2014)
	SW480, DLD-1 et LS174T souris BALB/c-nude, implantées orthotopiquement)	TAGLN; MMP-9; Akt	40 µM 50 mg/kg	Prolifération, invasion et migration inhibées	TAGLN régulé à la hausse ; expression de MMP-9 régulée à la baisse ; diminution de la phosphorylation d'Akt	Chunhua et al., (2013)
Carcinome à cellules rénales	ACHN, 786-0 et Caki-1 Souris BALB/c-nude	p53	20 µM 30 mg/kg	Arrêt du cycle cellulaire	accumulation de p53 ; signalisation ATM modulée	Meng et al., (2017)
Carcinome adénoïde kystique	ACC-2	GLUT-1	40 µM	Prolifération inhibée ; apoptose	Suppression de l'expression de GLUT-1	Fang et al., (2015)
Carcinome	BCPAP	Cdc25C	25 µM	Arrêt du cycle	Régulation à la baisse de	Zhang et al.,

papillaire de la thyroïde				cellulaire ; autophagie	l'expression de Cdc25C	(2015)
Carcinome épidermoïde de la bouche	SCC-25, HaCaT	cycline D-1 and E	100 µM	Prolifération inhibée ; apoptose	Diminution de l'expression des cyclines D-1 et E ; inactivation de CDK1	Maggioni et al., (2013)
Cancer du pancréas	-Panc02 murin Souris femelles C57BL/6N,	Ikaros	20 µM	Maintenir l'homéostasie des lymphocytes T	Stabilisation de l'expression d'Ikaros	Nelson et al., (2017)
			25 mg/kg			
Mésothéliome	Cellules de mésothéliome malin (MM)	AKT and c-Jun phosphorylation/ NF-κB	50 µM	Apoptose	Inhibe la phosphorylation d'AKT et de c-Jun et inhibe la translocation nucléaire de NF-κB	Masuelli et al., (2017)
			20 mg/kg			
Ostéosarcome	U2OS et MG63	Wnt/β-caténine	50 µg/ml	Prolifération et invasion inhibées	Signalisation Wnt/β-caténine inactivée	Liu et al., (2015)
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	HSC-3, HN-8 et HN-30	CD44, NANOG, and CD105	40 µM	Suppression de l'expression du marqueur des cellules souches cancéreuses	A régulé à la baisse les marqueurs de cellules souches de CD44, NANOG et CD105, et a aboli l'augmentation induite par l'hypoxie	Ketkaew et al.,(2017)
Cancer du col de l'utérus	HeLa	CK2α	40 µM	Capacité d'auto-renouvellement cellulaire inhibée	Régulation à la baisse de l'expression de CK2α	Liu et al., (2015)
Cancer de la vessie	T-24	p53, p21/Waf1, p27/Kip1, CyclinA, cyclinB1, cyclinE, CDK2,	80 µM	L'apigénine supprimait la prolifération et inhibait la migration et l'invasion des cellules cancéreuses	Augmentation des niveaux de phospho-p53, p53, p21 et p27 et à une diminution des niveaux de cycline A, cycline B1, cycline E, CDK2, Cdc2 et Cdc25C. Augmentation les niveaux de	Shi et al., (2015)

		cdc2, cdc25, Bax, Bad, Bak, Bcl2, Bcl-XL, Mcl-1, cytochrom e c, caspase -3, -7, -9, Clivage PARP, GSH		de la vessie T-24 de manière dépendante de la dose et du temps, ce qui était associé à l'arrêt du cycle cellulaire induit en phase G2/M et à l'apoptose.	Bax, Bad et Bak, mais réduit les niveaux de Bcl-xL, Bcl-2 et Mcl-1, ce qui déclenche ensuite la voie apoptotique mitochondriale. Le mécanisme implique la voie PI3K/Akt et les protéines de la famille Bcl Augmentation de l'activité de la caspase-3 et le clivage PARP guident la cellule vers l'apoptose. Augmentation de ROS et épuisement du GSH dans les cellules T-24 à 12 h.	
Cancer de la thyroïde	Lignée cellulaire de carcinome anaplasique UCLA RO-81A-1 (ARO)	EGFR ; MAPK	50 µM	L'apigénine induit l'apoptose ; L'effet inhibiteur de l'apigénine sur la prolifération des cellules ARO	l'inhibition de l'autophosphorylation de la tyrosine EGFR et de la phosphorylation de son effecteur MAPK en aval.	Yin et al.,(1998)
Cancer de la surrénale	Cellules cancéreuses adénocorticales humaines H295R	Aromatase , (CYP19 cytochrom e p450 d'AMPc.	20 µM,	l'induction de l'activité aromatase	Inhibition de l'aromatase (CYP19) associées à une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc. Diminution de la production de cortisol, de la 3β-HSD II et de l'activité P450-c21.	Sanderson et al.,2004 ; Ohno al.,(2002)
Cancer de la peau	Lignées cellulaires	cytochrom	0–100 µM	l'apigénine comme	en modulant l'activité de la	Das et al

	de mélanome A375 et A549	e c, Bax, Bcl2, caspase -3, -9, PARP		composé parent a exercé l'apoptose dans les lignées cellulaires de mélanome	caspase 3, 9, PARP, bax, bcl-2 et cyt-c et a donc montré qu'il avait une propriété anticancéreuse.	.,(2012)
Cancer du cerveau	Cellules de neuroblastome SH-SY5Y	Bax: Bcl-2, cyt c, caspases 3,9 et 12. calpaïne	50 µM	Apoptose	Apoptose associée à une augmentation du rapport Bax: Bcl-2, de la libération de cyt c et de l'activation de la calpaïne, des caspases 3,9 et 12 .	Das et al .(2006)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En tant que composé flavonoïde naturel, l'apigénine a non seulement des caractéristiques de faible toxicité, mais joue également un rôle important de diverses manières. À partir de notre recherche dans ce thème on indique que L'apigénine ait été largement étudiée avec des modèles expérimentaux *in vivo et in vitro* pour ses effets anticancéreux contre divers cancers humains.

L'apigénine présente des activités antitumorales en modulant plusieurs voies de signalisation, notamment PI3K/AKT, NF-KB, JAK/STATS, Wnt/B-caténine, AMPK, MAPK/ERK et JNK, miARN, TRAIL. L'apigénine participe au déclenchement de la poptose, l'autophagie et la réponse immunitaire, inhibe la progression du cycle cellulaire, la métastase de l'invasion des cellules cancéreuses et les cellules souches.

Dans le cadre de ces recherches, nous pouvons dégager les perspectives suivantes :

- Evaluer les potentialités protectrices de l'apigénine contre les autres types de cancer.
- Evaluer l'effet combinatoire de l'apigénine dans la chimiothérapie.
- Valoriser l'apigénine de la flore algérienne.
- Explorer l'effet anti-cancer d'autres types de flavonoïdes

Références
Bibliographie

Abid, R., Ghazanfar, S., Farid, A., Sulaman, S. M., Idrees, M., Amen, R. A., ...& Alharbi, B. (2022).Pharmacological Properties of 4', 5, 7-Trihydroxyflavone (Apigenin) and Its Impact on Cell Signaling Pathways. *Molecules*, 27(13), 4304.

Aggarwal, B.B., Kumar,A, Bharti, A.C. Anticancer Res. 2003; 23(1A):363–398.

Aggarwal, V., Tuli, H. S., Tania, M., Srivastava, S., Ritzer, E. E., Pandey, A., et al. (2020). Molecular mechanisms of action of epigallocatechin gallate in cancer: recent trends and advancement.Semin. Cancer Biol.doi: 10.1016/j.semcancer.2020.05.011.

Ahire, V.; Kumar, A.; Mishra, K.P.; Kulkarni, G. Ellagic Acid Enhances Apoptotic Sensitivity of Breast Cancer Cells to γ -Radiation. *Nutr. Cancer* 2017, 69, 904–910.

Ahmadzadeh, A., Norozi, F., Shahrabi, S., Shahjahani, M., Saki, N. Signalisation Wnt/bêta-caténine dans la niche de la moelle osseuse. *Tissu cellulaire Res.*2016; 363:321–35.

Ahmed, SA., Parama, D., Daimari, E., Girisa, S., Banik, K., Harsha, C., ... & Kunnumakkara, AB (2021). Rationalisation du potentiel thérapeutique de l'apigénine contre le cancer. *Sciences de la vie* , 267 , 118814

Aiping ,WU., Peng, Y., Huang ,B., et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–328

Al-Dhaheiri, W.S, Hassouna, I., Al-Salam, S., Karam, S.M. Characterization of breast cancer progression in the rat. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Sep;1138:121-31. doi: 10.1196/annals.1414.018. PMID: 18837892.

Alexandrescu, D.T, Ichim, T.E., Riordan, N.H., Marincola, F.M., Di Nardo, A., Kabigting, F.D, Dasanu, C.A. Immunothérapie du mélanome : état des lieux et perspectives. *JImmunother*. 2010;33:570–90.

Ali, F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. H. (2017).Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(6), 1197-1238.

Almatroodi, S.A.; Alsahli, M.A.; Almatroudi, A.; Anwar, S.; Verma, A.K.; Dev, K.; Rahmani, A.H. Cinnamon and its active compounds: A potential candidate in disease and tumour management through modulating various genes activity. *Gene Rep*. 2020, 21, 100966.

Amsterdam, J. D. Y., Li, I., Soeller, K., Rockwell, J. J., Mao, and J. Shults. “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral *Matricaria recutita* (Chamomile) Extract Therapy for Generalized Anxiety Disorder,” *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 29, no. 4, pp. 378–382, 2009

Amsterdam,JD., Shults J, Soeller, I., Mao, J.J., Rockwell, K., Newberg ,AB., Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med.* 2012;18:44–49.

Andersen ,KG., Rambaut ,A., Lipkin, WI., et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450–452.

Andrieu, I-M. (1987) « Traitements actuels des cancers », Medsi, Paris, France, 555 pp.

Ang ,C., Applications of apigenin for preparation of medicines inhibiting liver cancer epithelial-mesenchymal transition In.; 2017.

Anwar, S., Almatroodi, S.A., Almatroudi, A., Allemailem, K.S., Joseph, R.J., Khan, A.A., Alrumaihi, F., Alsahli, M.A., Rahmani, A.H. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Tamarix articulata* leaf extract: An effective approach for attenuation of oxidative stress mediated diseases. *Int. J. Food Prop.* 2021, 24, 677–701.

Archbold, H.C., Yang, Y.X., Chen, L., Cadigan, K.M. Comment font-ils Wnt ils font? : Régulation de la transcription par la voie Wnt/beta-caténine. *Acta Physiol.*2012; 204:74–109.

Ashrafizadeh, M., Bakhoda, M. R., Bahmanpour, Z., Ilkhani, K., Zarrabi, A., Makvandi, P., ... & Mirzaei, H. (2020).Apigenin as tumor suppressor in cancers: Biotherapeutic activity, nanodelivery, and mechanisms with emphasis on pancreatic cancer. *Frontiers in Chemistry*, 8, 829.

Atay, E., Ertekin, T., Yilmaz, H., Güler, H.S., Al, Ö., et al. (2019) Impact of prenatal exposure to bisphenol A on pregnant rats: Fetal bone development and immunohistochemistry implications. *Toxicology and Industrial Health* 35(2): 119-135.

Baba ahmed, F., Guedri, K., Trea, F.,Ouali ,K. Protective role of a melon superoxide dismutase combined with gliadin (GliSODin) on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against azoxymethane induced experimental colon carcinogenesis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.*• 2020

Bai, H., Cao, D., Yang, J., Li, M., Zhang, Z., Shen, K. Genetic and epigenetic heterogeneity of epithelial ovarian cancer and the clinical implications for molecular targeted therapy. *J Cell Mol Med* 2016;20(4):581–93.

Balachandran, P., Govindarajan, R. *Pharmacol. Res.* 2005; 51(1):19–30.

Bao, Y.Y., Zhou, S.H., Lu, Z.J., Fan, J., Huang, Y.P. L'inhibition de l'expression de GLUT-1 et de la signalisation PI3K/Akt à l'aide d'apigénine améliore la radiosensibilité du carcinome du larynx in vivo. *Oncol Rep.*2015; 34:1805–14.

Barberan, F.A.T., Gil, M.I., Tomas, F., Ferreres, F., Arques, A. Flavonoid Aglycones and Glycosides from *Teucrium gnaphalodes*. *Journal of Natural Products* 1985, 48, 859–860.

Barker, N., Clevers, H. Exploitation de la voie Wnt pour la thérapeutique du cancer. *Nat Rev Drug Discov.*2006; 5:997–1014.

Ben Halima ,N., Ben Slima, A., Moalla, I., et al. Protective effects of oat oil on deltamethrin-induced reprotoxicity in male mice. *Food Function.* 2014;5:2070–2077.

Berghmans, T., Meert, A. P. Immunothérapie et cancer bronchique non à petites cellules : une (r)évolution. *Rev Med Brux.*2017; 38:175–7.

Bhagwat ,S., Haytowitz, D.B & Holden ,J.M., USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. U.S Department of Agriculture. 2011.

Bi, C., Han, W., Yu, J., Zhang, H., Xing, G., & Liu, Z. (2023). Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. *Heliyon*

Bielenberg, D.R and Bruce R, Zetter. (2015). The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer journal.*

Biesaga, M., “Influence of extraction methods on stability of flavonoids,” *Journal of Chromatography A*, vol. 1218, no. 18, pp. 2505–2512, 2011.

Billard, C. (2012). Design of novel BH3 mimetics for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 26, 2032–2038. doi: 10.1038/leu.2012.88

Biswas ,S.K, Allavena P, Mantovani A. Tumor-associated macrophages: functional diversity, clinical significance, and open questions. *Semin Immunopathol* (2013) 35(5):585–600. doi:10.1007/s00281-013-0367-7

Bjerkvig, R., Tysnes, B. B., Aboody, K. S., & Najbauer, J. (2005). Current controversies and new insights, 5(November), 899–905.

Bos, J.L., 1989. ras Oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Research* 49, 4682–4689.

Bos, J.L., Rehmann, H., Wittinghofer, A., 2007. GEFs and GAPs: Critical elements in the control of small G proteins. *Cell* 129, 865–877.

Breinholt, V. M., Offord, E. A., Brouwer, C., Nielsen, S. E., Brøsen, K., and Friedberg, T. (2002). In vitro investigation of Cytochrome P450-Mediated Metabolism of Dietary Flavonoids. *Food Chem. Toxicol.* 40 (5), 609–616. doi:10.1016/S0278-6915(01)00125-9

Bridgeman, B.B., Wang, P., Ye, B., Pelling, J.C., Volpert, O.V., Tong, X. Inhibition de mTOR par l'apigénine dans les kératinocytes irradiés aux UVB : une nouvelle implication dans la prévention du cancer de la peau. *Signal cellulaire.* 2016;28:460–8.

Brown, J.S., Banerji, U. Maximiser le potentiel des inhibiteurs de l'AKT comme traitements anticancéreux. *Pharmacol Ther.* 2017;172:101–15.

Brulé, G. (1973) «Traitements médicaux des cancers », Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse, 175 pp.

Budavari ,S.,(ed): The Merck Index. 13th edition.Merck NJ & Co., Inc., Whitehouse Station, pp123-124, 1997.

Budhraj, A., Gao, N., Zhang, Z., Son, Y.O, Cheng, S., Wang, X., Ding, S., Hitron, A., Che, G., Luo, J., Shi, X. L'apigénine induit l'apoptose dans les cellules leucémiques humaines et présentes une activité anti-leucémique in vivo. *Mol Cancer Ther.*2012; 11:132–42.

Burotto, M., Chiou, V.L., Lee, J.M., Kohn, E.C. La voie MAPK à Travers différentes tumeurs malignes: une nouvelle perspective. *Cancer.*2014; 120:3446–56.

Burghardt, E. Early histological diagnosis of cervical cancer. *Major Probl Obstet Gynecol* 1973;6:1–401.

Cai, H., Boocock, D. J., Steward, W. P., and Gescher, A. J. (2007). Tissue Distribution in Mice and Metabolism in Murine and Human Liver of Apigenin and Tricin, Flavones with Putative Cancer Chemopreventive Properties. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 60 (2), 257–266. doi:10.1007/s00280-006-0368-5.

Cairns, P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2010;9(1–6):461–73.

Cannataro, R., Fazio, A., La Torre, C., Caroleo, M. C., & Cione, E. (2021). Polyphenols in the Mediterranean Diet: From Dietary Sources to microRNA Modulation. *Antioxidants* 2021, 10, 328.

Cantley, L.C., 2002. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 296, 1655–1657.

Cao, H.H., Chu, J.H., Kwan, H.Y., Su, T., Yu, H., Cheng, C.Y., Fu, X.Q., Guo, H., Li, T., Tse, A.K., Chou, G.X, Mo, H.B., Yu, Z.L. L'inhibition de la voie de signalisation STAT3 contribue à l'effet anti-métastatique médié par l'apigénine dans le mélanome. *Sci Rep.* 2016; 6:21731.

Cao, X., Liu, B., Cao, W., Zhang, W., Zhang, F., Zhao, H., et al. (2013). Autophagy inhibition enhances apigenin-induced apoptosis in human breast cancer cells. *Chin. J. Cancer Res.* 25, 212–222.doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.04.01.

Chakrabarti, M., Banik, N.L., Ray, S.K. La surexpression de miR-138 est plus puissante que l'inactivation de hTERT pour potentialiser l'apigénine pour l'apoptose dans le neuroblastome in vitro et in vivo.*Exp Cell Res.* 2013; 319:1575–85.

Chandrakanth, A. Cancer on the Global Stage: Incidence and Cancer Related Mortality in Algeria. 2015. Disponible sur le site : <http://www.ascopost.com/issues/november-10-2015/cancer-on-the-global-stage-incidence-and-cancer-related-mortality-in-algeria/>

Chalhoub, N., Baker, S.J., 2009. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annual Review of Pathology* 4, 127–150.

Chauvergne, I., Hœrni, B. (1992) «Chimiothérapie anticancéreuse », 2e éd., Masson, Paris, France, 97 pp.

Chen, M., Wang, X., Zha, D., Cai, F., Zhang, W., He, Y., Huang, Q., Zhuang, H., Hua, Z.C. L'apigénine potentialise la thérapie TRAIL du cancer du poumon non à petites cellules en régulant à la hausse l'expression de DR4/DR5 d'une manière dépendante de p53. *Sci Rep.* 2016; 6:35468.

Chen, J., Lin, H., and Hu, M. (2003). Metabolism of Flavonoids via Enteric Recycling: Role of Intestinal Disposition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304 (3), 1228–1235. doi:10.1124/jpet.102.046409

Cheong, J.W., Min, Y.H., Eom, J.I., Kim, S.J., Jeung, H.K., Kim, J.S. L'inhibition de CK2 {alpha} et de PI3K/Akt induit en synergie l'apoptose des cellules leucémiques CD34+CD38- tout en épargnant les cellules souches hématopoïétiques. *Anticancer Res.* 2010;30:4625–34.

Chien, M.H., Lin, Y.W., Wen, Y.C., Yang, Y.C., Hsiao, M., Chang, J.L., Huang, H.C., Lee, W.J. Targeting the SPOCK1-snail/slug axis-mediated epithelial-to-mesenchymal transition by apigenin contributes to repression of prostate cancer metastasis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):1–17.

Choi, S., Youn, J., Kim, K., Jooda, H., Shin, S., Lee, J., Lee, H.K., An, I.S., Kwon, S., Youn, H.J., Ahn, K.J., An, S., Cha, H.J. Apigenin inhibits UVA-induced cytotoxicity in vitro and prevents signs of skin aging in vivo. *Int J Mol Med.* 2016;38:627–634.

Chong, S. J. F., Marchi, S., Petroni, G., Kroemer, G., Galluzzi, L., and Pervaiz, S. (2020) Noncanonical cell fate regulation by Bcl-2 proteins. *Trends Cell Biol.* 30, 537–555. doi: 10.1016/j.tcb.2020.03.004.

Chryssanthi, D.G., Dedes, P.G., Karamanos, N.K., Cordopatis, P., Lamari, F.N. Crocetin Inhibits Invasiveness of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells via Downregulation of Matrix Metalloproteinases. *Planta Med.* 2010, 77, 146–151.

Chuang, C.M, Monie, A., Wu, A., Hung, C.F. La combinaison d'un traitement à l'apigénine avec une vaccination thérapeutique par ADN contre le VPH génère des effets antitumoraux thérapeutiques améliorés. *J BiomedSci.* 2009;16:49.

Chuan, M.L., Wee, J.T., Hui, E.P., Chan, A.T. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* (2016) 387(10022):1012–24. doi:10.1016/S0140-6736(15)00055-0

Chunhua, L., Donglan, L., Xiuqiong, F., Lihua, Z., Qin, F., Yawei, L., Liang, Z., Ge, W., Linlin, J., Ping, Z., Kun, L., Xuegang, S. L'apigénine régule à la hausse la transgénine et inhibe l'invasion et la migration du cancer colorectal par diminution de la phosphorylation de l'AKT. *J Nutr Biochem.* 2013; 24:1766–75.

CIRC, 2003. - World Cancer Report. Stewart B. W. & Kleihues P. (Eds): IARC Press. Lyon. 354p. Consulté le 31/10/2010.

Contran, R., Kumar, V., Robbins, S. Robbins Pathologic Basis of Disease, 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1989.

Coombs, M.R., Harrison, M.E., Hoskin, D.W. L'apigénine inhibe l'expression inductible du ligand de mort programmée 1 par les cellules de carcinome mammaire humain et de souris. *Cancer Lett.* 2016; 380:424–33.

Crespy, V., Morand, C., Besson, C., Manach, C., Demigne, C., Remesy, C. Quercetin, but not Its Glycosides, Is Absorbed from the Rat Stomach. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 618–621

Curado, M.P. Cancer incidence in African continent. Hands on to produce more information. *J Afr Cancer.* 2014; 6(1):1R2.

Currie, G.M. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *J. Nucl. Med. Technol.* 2018, 46, 221–230.

Czeczot ,H., Tudek ,B., Kuszczak, J., Szymczyk ,T., Dobrowolska ,B., Glinkowska, G., Malinowski, J., Strzelecka, H. Isolation and studies of the mutagenic activity in the Ames test of flavonoids naturally occurring in medical herbs. *Mutat Res.* 1990.

Czyz, J., Madeja , Z., Irmer, U., Korohoda, W., Hulser, D.F. L'apigénine flavonoïde inhibe la motilité et le caractère invasif des cellules de carcinome in vitro. *Int J Cancer.* 2005 ; 114 : 12–18. *re. Biol. Méd.* 2008 , 44 , 1833–1845

Dai, J., Van, Wie, P.G., Fai, L.Y., Kim, D., Wang, L., Poyil, P., Luo, J., Zhang Z. La régulation à la baisse de NEDD9 par l'apigénine supprime la migration, l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses colorectales. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016; 311:106–12

Dai, Z., Nair, V., Khan, M., Ciolino, P.H. Pomegranate extract inhibits the proliferation and viability of MMTV-Wnt-1 mouse mammary cancer stem cells in vitro. *Oncol Rep* 2010, 24, 1087–1091.

Dancsok, A.R., Asleh-Aburaya, K., Nielsen, T.O. Advances in sarcoma diagnostics and treatment. *Oncotarget* 2016.

Daniel, C.R., Schwartz, K.L., Colt, J.S., Dong, L.M., Ruterbusch, J.J., Purdue, M.P., Cross, A.J., Rothman, N., Davis, F.G., Wacholder, S., et al. Meat-cooking mutagens and risk of renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2011, 105, 1096–1104.

Darakhshan, S., Pour, A.B., Colagar, A.H., Sisakhtnezhad, S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacol. Res.* 2015, 95, 138–158.

Das, A., Banik, N.L., Ray, S.K. Mechanism of Apoptosis with the Involvement of Calpain and Caspase Cascades in Human Malignant Neuroblastoma SH-SY5Y Cells Exposed to Flavonoids. *International Journal of Cancer* 2006, 119, 2575–2585.

Das, S., Das, J., Samadder, A., Boujedaini, N., and Khuda-Bukhsh, A. R. (2012). Apigenin-induced apoptosis in A375 and A549 cells through selective action and dysfunction of mitochondria. *Exp. Biol. Med.* 237, 1433–1448.doi: 10.1258/ebm.2012.012148

Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., et al., 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949–954.

Day, A.J., DuPont, M.S., Ridley, S., Rhodes, M., Rhodes, M.J., Morgan, M.R., Williamson, G. Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver beta-glucosidase activity. *FEBS Lett.* 1998, 436, 71–75.

Delmon, V. (2013). Recalage déformable de projections de scanner X à faisceau conique (Doctoral dissertation, INSA de Lyon).

Deng, Q., Fang, Q., Xie, B., Sun, H., Bao, Y., and Zhou, S. (2020). Exosomal long non-coding RNA MSTRG.292666.16 is associated with osimertinib (AZD9291) resistance in non-small cell lung cancer. *Aging* 12:103119.doi: 10.18632/aging.103119

Derman, B.A., Mileham, K.F., Bonomi, P.D., Batus ,M., Fidler ,M.J. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the lung:a review. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(5):524–32.

Desai, A.G., Qazi, G.N., Ganju, R.K., El-Tamer, M, Singh J, Saxena AK, Bedi YS, Taneja, S.C., Bhat ,H.K. Medicinal plants and cancer chemoprevention.*Curr Drug Metab.* 2008 Sep;9(7):581-91. doi: 10.2174/138920008785821657. PMID: 18781909; PMCID: PMC4160808.

Descôteaux, C. (2013). Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).

Devita, V.T. Jr., Rosenberg, S.A. Two Hundred Years of Cancer Research. *N Engl J Med.* 2012; 366(23):2207-2214.

Dhillon, A.S., Hagan, S., Rath, O., Kolch, W., 2007. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 26, 3279–3290.

Di Cristofano, A., Pandolfi, P.P., 2000. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell* 100, 387–390.

Diamandopoulus, G.T. Cancer: An historical perspective. *Anticancer Res.* 1996;16:1595-1602.

Dikmen, M., Ozturk, N., Ozturk, Y. The Antioxidant Potency of Punica granatum L. Fruit Peel Reduces Cell Proliferation and Induces Apoptosis on Breast Cancer. *J. Med. Food* 2011, 14, 1638–1646.

Ding, S.M., Zhang, Z.H., Song, J., Cheng, X.D., Jiang, J., Jia, X.B. Enhanced bioavailability of apigenin via preparation of a carbon nanopowder solid dispersion. *Int. J. Nanomed.* 2014, 9, 2327–2333.

Duan, K. Z., Yuan, W., Guo et al. “LC–MS/MS determination and pharmacokinetic study of five flavone components after solvent extraction/acid hydrolysis in rat plasma after oral administration of *Verbena officinalis* L. extract,” *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, vol. 135, no. 2, pp. 201–208,

Duraiswamy, J., Freeman, G.J, Coukos, G. Le blocage de la voie thérapeutique PD-1 augmente avec d'autres modalités de la fonction des cellules T d'immunothérapie pour prévenir le déclin immunitaire dans le cancer de l'ovaire. *Cancer Rés.* 2013;73:6900–12

Elmore S. Apoptose : un examen de la mort cellulaire programmée. *Toxicol pathol.* 2007;35:495–516.

Erdogan, S., Doganlar, O., Doganlar, Z.B., Serttas, R., Turkekul, K., Dibirdik, I., Bilir, A. L'apigénine flavonoïde réduit la survie et la migration des cellules souches CD44(+) du cancer de la prostate par la signalisation PI3K/Akt/NF-kappaB. *Vie Sci.* 2016; 162:77–86.

Faget, J., Peters, S., Quantin, X., Meylan E., Bonnefoy, N. Les neutrophiles à l'ère du blocage des points de contrôle immunitaire. *J. Immunother. Cancer.* 2021 ; 9 :e002242.doi : 10.1136/jitc-2020-002242.

Fang, J., Bao, Y. Y., Zhou, S. H., and Fan, J. (2015). Apigenin inhibits the proliferation of adenoid cystic carcinoma via suppression of glucose transporter-1. *Mol. Med. Rep* 12, 6461–6466. doi: 10.3892/mmr.2015.4233.

Farhood, B., Khodamoradi, E., Hoseini-Ghahfarokhi, M., Motevaseli, E., Mirtavoos-Mahyari, H., Elejo Musa, A., et al. (2020). TGF- β in radiotherapy: mechanisms of tumor resistance and normal tissues injury. *Pharmacol. Res.* 155:104745. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104745.

Farooqi, A.A., Qureshi, M.Z., Khalid, S., Attar, R., Martinelli, C., Sabitaliyevich, U.Y., et al. (2019). Regulation of cell signaling pathways by berberine in different cancers: searching for missing pieces of an incomplete jig-saw puzzle for an effective cancer therapy. *Cancers* 11:478. doi: 10.3390/cancers11040478.

Fathallah-Shaykh ,H.M., Zhao, L.J., Mickey ,B., Kafrouni ,A.I. Molecular advances to treat cancer of the brain. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(6):1207–15.

FMPMC-PS - Anatomie pathologique - Niveau PCEM2 [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.4.html>

Freitas, S., Costa, S., Azevedo , C., Carvalho, G., Freire, S., Barbosa, P., Velozo, E., Schaer, R., Tardy, M., Meyer, R ., Nascimento, I. Les flavonoïdes inhibent la production de cytokines angiogéniques par les cellules Phytother *Res de gliome humain.* . 2011;25:916–21.

Gaballah, H.H., Gaber, R.A., Mohamed, D.A. L'apigénine potentialise l'activité antitumorale du 5-FU sur le carcinome d'Ehrlich solide : diaphonie entre les plateformes de mort cellulaire autophagique apoptotique et médiée par JNK. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017; 316:27–35.

Galijatovic, A., Otake, Y., Walle, U.K., Walle, T. Extensive metabolism of the flavonoid chrysin by human Caco-2 and Hep G2 cells. *Xenobiotica* 1999, 29, 1241–1256.

Gallucci, B.B. Selected concepts of cancer as a disease: From the Greeks to 1900. *Oncol Nurs Forum.* 1985;12:67-71.

Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L. et Kroemer G. (2015): Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell* ,28 (6):690-714.

Galluzzi, L., and Green, D. R. (2019). Autophagy-independent functions of the autophagy machinery. *Cell* 177, 1682–1699.doi: 10.1016/j.cell.2019.05.026.

Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2020). Transient autophagy inhibition precipitates oncogenesis: a red flag for pharmacological autophagy inhibitors? *Trends Cell Biol.* 30, 339–340.doi: 10.1016/j.tcb.2020.02.004.

Giles, R.H., van Es, J.H., Clevers, H. Pris dans une tempête Wnt : signalisation Wnt dans le cancer. *BiochemBiophys Acta.* 2003 ;1653 : 1–24.

Globocan.2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?no=504>.

Gourley, C., Balmaña, J., Ledermann, J. A., Serra, V., Dent, R., Loibl, S., et al. (2019). Moving from poly (ADP-Ribose) polymerase inhibition to targeting DNA repair and DNA damage response in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 37, 2257–2269. doi: 10.1200/JCO.18.02050

Gradolatto, A., Basly, J.P., Berges, R., Teyssier, C., Chagnon, M.C., Siess, M.H., et al. (2005). Pharmacokinetics and Metabolism of Apigenin in Female and Male Rats after a Single Oral Administration. *Drug Metab. Dispos* 33 (1), 49–54. doi:10.1124/dmd.104.000893.nicity

Gradolatto, A., Canivenc-Lavier, M.C., Basly, J.P., Siess, M.H., and Teyssier, C. (2004). Metabolism of Apigenin by Rat Liver Phase I and Phase II Enzymes and by Isolated Perfused Rat Liver. *Drug Metab. Dispos* 32 (1), 58–65. doi:10.1124/dmd.32.1.58

Graf, J., Herbal anti-inflammatory agents for skin disease. *Skin Ther Lett* 5: 3-5, 2000.

Griffiths, L.A., Smith, G.E. Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation in vivo and by the intestinal microflora in vitro. *Biochem. J.* 1972, 128, 901–911.

Grivennikov, S.I., Greten, F.R., Karin, M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* (2010) 140(6):883–99. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.

Gupta ,S., Afaq ,F., Mukhtar ,H. ,Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;287:914–920

Gupta, S., Afaq, F., and Mukhtar, H. (2002).Involvement of nuclear factor-kappa B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma cells. *Oncogene* 21, 3727–3738.doi: 10.1038/sj.onc.1205474.

Ha ,S. K., Lee, P. ,Park, J. A., et al. “Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model,” *Neurochemistry International*, vol. 52, no. 4-5, pp. 878–886, 2008.

Ha, T.K. Kim, M.E., Yoon, J.H., Bae, S.J., Yeom, J., Lee, J.S. Galangin induces human colon cancer cell death via the mitochondrial dysfunction and caspase-dependent pathway. *Exp. Biol. Med.* 2013, 238, 1047–1054.

Hajdu, S.I. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 1. *Cancer.* 2011;117(5):1097-1102.

Hajdu, S.I. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 2. *Cancer.* 2011; 117(12):2811-2820.

Hajdu, S.I. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 3. *Cancer.* 2012; 118(4):1155-1168.

Hajdu, S.I. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 4. *Cancer.* 2012;118(20):4914-4928.

Hakobyan, A., Arabyan ,E., Avetisyan, A., et al. Apigenin inhibits African swine fever virus infection in vitro. *Arch Virol.* 2016;161(12):3445–3453

Hamdi Cherif, M., Bidoli ,E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba ,H ,et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther.* 2015; 3(9):100-104.

Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri ,S., Mahnane ,A., Laouamri, S., Zaidi, Z., et al. Le cancer à Sétif, Algérie, 19862010. *J. Afr. Cancer* 2014 ; 6:166-73.

Hamdi-Cherif, M., Sekfali, N., Coleman, M.P. Incidence of cancer in the wilaya of Setif, Algeria.*Bull cancer.* 1991; 78(2):155167.

Hammouda, D., & Boutekdjiret, L. (2020). Surveillance épidémiologique des cancers: Résultats préliminaires nationaux. *Algerian Journal of Health Sciences*, 2.

Hanahan, D., & Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* (2011) 144:646–74.

Hanahan, D., & Weinberg, R. a. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57–70. doi:10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

Hanahan, D., & Weinberg, R. a. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.

Hanson Frost, M., Suman, V.J., Rummans, T.A., Dose, A.M., Taylor, M., et al. (2000). Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase. *Psychooncology* 9(3):221-231.

Hasnat, M.A., Pervin, M., Lim, J.H., Lim, B.O. L'apigénine atténue la migration des cellules du mélanome en induisant l'anoikis par l'inhibition de l'intégrine et de la kinase d'adhérence focale. *Molécules*. 2015;20:21157–66.

Hatakeyama, S., Yoneyama, T., Tobisawa, Y., Ohyama, C. Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *Int J Clin Oncol* 2016.

Haytowitz, D.B., Bhagwat, S., Harnly, J., Holden, J.M., Gebhardt, S.E. Sources of Flavonoids in the US Diet Using USDA's Updated Database on the Flavonoid Content of Selected Foods. U.S. Department of Agriculture (USDA). Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory and Food Composition Laboratory: Beltsville, MD, 2006.

Hazari, Y., Bravo-San Pedro, J. M., Hetz, C., Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2020). Autophagy in hepatic adaptation to stress. *J. Hepatol.* 72, 183–196. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.026.

Herkenne, C., Alberti, I., Naik, A., Kalia, Y.N., Mathy, F.X., Prétat, V., Guy, R.H. In vivo methods for the assessment of topical drug bioavailability. *Pharm. Res.* 2008, 25, 87–103.

Hoensch, H., Groh, B., Edler, J., Kirch, W., Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2187–2193.

Hoffmann, A., Baltimore, D. Circuiterie de signalisation du facteur nucléaire kappaB. *Immunol Rev.* 2006; 210:171–86.

Hofmeister ,S. Cervical cancer screening: how our approach may change. J Fam Pract 2016;65(8):551–

Hongbo, LIU., Fei ,YE., Qi ,SUN., et al. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. J Enzyme Inhib Med Chem. 2021; 36(1):497–503.

<https://recomedicales.fr/recommandations/cancer-colorectal/>.

<https://vincent.keunen.net/2008/01/19/les-facteurs-de-risque/>.

<https://www.naturitas.fr/p/complements/complements-alimentaires/apigenine-50-mg-90-capsules-de-50mg-swanson,2022>

<https://www.verywellhealth.com/more-cancer-types-4158486>

Hu, C.Q., Chen, K., Shi, Q., Kilkuskie, R.E., Cheng, Y.C., Lee, K.H. Anti-AIDS Agents, 10. Acacetin-7-O- β -D- Galactopyranoside, an Anti-HIV Principle from Chrysanthemum Morifolium and a Structure-Activity Correlation with Some Related Flavonoids. Journal of Natural Products 1994, 57, 42–51.

Hu, M., Chen, J., and Lin, H. (2003). Metabolism of Flavonoids via Enteric Recycling: Mechanistic Studies of Disposition of Apigenin in the Caco-2 Cell Culture Model. J. Pharmacol. Exp. Ther. 307 (1), 314–321. doi:10.1124/jpet.103.053496.

Hu, X.W., Meng, D., Fang, J. Apigenin inhibited migration and invasion of human ovarian cancer A2780 cells through focal adhesion kinase. Carcinogenesis. 2008;29:2369–76.

Huang, Y., Zhao, X., Zu, Y., Wang, L., Deng, Y., Wu, M., Wang, H. Enhanced Solubility and Bioavailability of Apigenin via Preparation of Solid Dispersions of Mesoporous Silica Nanoparticles. Iran. J. Pharm. Res. 2019, 18, 168–182.

- **Hubbard, S.R., Miller, W.T., 2007.** Receptor tyrosine kinases: Mechanisms of activation and signaling. Current Opinion in Cell Biology 19, 117–123.

Hui, J.Y. Epidemiology and etiology of sarcomas. Surg Clin North Am 2016;96(5):901–14.

Husain, K., Villalobos-Ayala, K., Laverde, V., Vazquez, O.A., Miller, B., Kazim, S., & Ghansah, T. (2022). L'apigénine cible le microARN-155, améliore l'expression de SHIP-1 et augmente les réponses antitumorales dans le cancer du pancréas. Cancers, 14 (15), 3613.

IARC, 2010. <http://www.iarc.fr/indexfr.php>.

Imran, M., Gondal, T.A., Atif, M., Shahbaz, M., Qaisarani, T.B., Mughal, M.H., Salehi, B., Martorell, M., Sharifi-Rad, J. Apigenin as an anticancer agent. *Phytother. Res.* 2020, 34, 1812–1828.

INCa, 2009.- La situation du cancer en France en 2009. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt. 205p.

Info Cancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – La dénomination des tumeurs [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/la-denomination-des-tumeurs.html/>

InVS, 2008.- Estimation de l'impact de dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein : contexte, méthodologie et faisabilité. St Maurice, 122p.

Jada, S.R., Subur, G.S., Matthews, C., Hamzah, A.S., Lajis, N.H., Saad, M.S., Stevens, M.F., Stanslas, J. *Phytochemistry*. 2007;68(6):904–912.

Jagetia, G.C., Nayak, V., Vidyasagar, M.S. *Cancer Lett.* 1998;127(1–2):71–82.

Jagetia, G.C., Rao, S.K. *Biol. Pharm. Bull.* 2006;29(3):460–466.

Janssen ,K., Mensink ,RP., Cox ,FJ., Harryvan, JL., Hovenier, R., Hollman ,PC., Katan, MB., Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67:255–262.

Javed, Z., Sadia, H., Iqbal, M.J. et al. Apigenin role as cell-signaling pathways modulator: implications in cancer prevention and treatment. *Cancer Cell Int* 21, 189 (2021).

Jeyabalan, J., Aqil, F., Munagala, R., Annamalai, L., Vadhanam, M.V., Gupta, R.C. Chemopreventive and therapeutic activity of dietary blueberry against estrogen-mediated breast cancer. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 3963–3971.

Jess ,T., Simonsen, J., Jørgensen, K.T., Pedersen, B.V., Nielsen, N, M., Frisch, M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* (2012) 143(2):e13–4. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.016

Jiao, Q., Liu, C., Li, W., Li, W., Fang, F., Qian, Q., Zhang, X. Expression programmée des ligands 1 et 2 de la mort-1 dans le carcinome épidermoïde cutané et leur relation avec les cellules dendritiques infiltrant la tumeur. *Clin Exp Immunol.* 2017;188:420–9.

Kardinal, C ., Yarbrow, J.A conceptual history of cancer .*semin oncol* .1979 ; 6 :396-408.

Ketkaew, Y., Osathanon, T., Pavasant, P., Sooampon, S. L'apigénine a inhibé l'expression du marqueur de cellules souches induite par l'hypoxie dans une lignée cellulaire de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. *Arch Oral Biol.* 2017; 74:69–74.

Khan, M.A., Tania, M., Wei, C., Mei, Z., Fu, S., Cheng, J., Xu, J., Fu, J. Thymoquinone inhibits cancer metastasis by downregulating TWIST1 expression to reduce epithelial to mesenchymal transition. *Oncotarget* 2015, 6, 19580.

Khanna, P., Chua, P.J., Bay, B.H., Baeg, G.H. La cascade de signalisation JAK/STAT dans le carcinome gastrique. *Int J Oncol.*2015; 47:1617–26.

Kim, B., Jung, N., Lee, S., Sohng, J.K., Jung, H.J. L'apigénine inhibe les phénotypes de type cellule souche cancéreuse dans les cellules de glioblastome humain via la suppression de la signalisation c-Met. *Phytother Res.*2016; 30:1833–40.

Kim, B.B. Method for improving anti-cancer effect of apigenin by irradiation and pharmaceutical composition for treating or preventing cancer comprising irradiated apigenin. *In.*;2016.

Kim, H. K., Cheon, B. S., Kim, Y. H., Kim, S. Y., Kim, H. P. Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure–activity relationships. *Biochemical Pharmacology.* 1999;58(5):759–765. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00160-4.

Kim ,HY., Kim ,OH., Sung ,MK.,Effects of phenol-depleted and phenol-rich diets on blood markers of oxidative stress, and urinary excretion of quercetin and kaempferol in healthy volunteers. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:217–223.

Kim, S.H., Kang, J.G, Kim, C.S, Ihm, S.H, Choi, M.G, Yoo, H.J., Lee, S.J. La suppression de l'AKT potentialise la cytotoxicité synergique de l'apigénine avec TRAIL dans les cellules du carcinome anaplasique de la thyroïde. *Anticancer Res.*2015; 35:6529–37.

Kim, M., Jung, J., Jeong, N.Y., Chung, H.J., The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes. *Anat. Sci. Int.* 2019, 94, 285–294.

Kim, R., Emi, M., Tanabe, K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* (2007) 121(1):1–14. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x.

Konecny, G.E., Winterhoff, B., Wang, C. Gene-expression signatures in ovarian cancer: promise and challenges for patient stratification. *Gynecol Oncol* 2016;141(2):379–85.

Koroltchouk, V., Stanley, K., Stjernswärd, J., Mott, K. Bladder cancer: approaches to prevention and control. *Bull World Health Organ* 1987;65(4):513–20.

Koru, O. F. Toksoy, C. H. Acikel et al., “In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens,” *Anaerobe*, vol. 13, no. 3-4, pp. 140–145, 2007

Krausova, M. signalisation Korinek V. Wnt dans les cellules souches intestinales adultes et le cancer. *Signal cellulaire*. 2014;26:570–9

Kumar, R.A., Sridevi, K., Kumar, N.V, Nanduri, S., Rajagopal, S. J. *Ethnopharmacol.* 2004;92(2–3):291–295.

Küppers, R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2009:491–6.

Lakshmanan, A., Scarberry, D., J. A. Green, J. A. , Zhang, X., Selmi-Ruby, S., and Jhiang, S. M., “Modulation of thyroidal radioiodide uptake by oncological pipeline inhibitors and Apigenin,” *Oncotarget*, vol. 6, no. 31, p. 31792, 2015

Lee, W., Chen, W., Wang, C., Lin, W. and Tseng, T., “Apigenin inhibits HGF-promoted invasive growth and metastasis involving blocking PI3K/Akt pathway and $\beta 4$ integrin function in MDA-MB-231 breast cancer cells,” *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 226, no. 2, pp. 178–191, 2008.

Lee, C.D., Ott, M., Thygarajan, S.P., Shfritz, D.A., Burk, R.D., Gupta, S., Europ. J., *Clin. Invest.* 1996;26:1069–1076.

Lee, Y.M., Lee, G., Oh, T.I., Kim, B.M., Shim, D.W., Lee, K.H., Kim, Y.J., Lim, B.O., Lim, J.H. Inhibition of glutamine utilization sensitizes lung cancer cells to apigenin-induced apoptosis resulting from metabolic and oxidative stress. *Int J Oncol.* 2016; 48:399–408.

Lee, Y., Sung, B., Kang, Y. J., Kim, D. H., Jang, J. Y., Hwang, S. Y., et al. (2014). Apigenin-induced apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy formation in HCT116 human colon cancer cells. *Int. J. Oncol.* 44, 1599–1606. doi: 10.3892/ijo.2014.2339.

Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020). Fundamental aspects of oncogenesis. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1148-1160

Lefort, É. C., Blay, J. Apigenin and its impact on gastrointestinal cancers. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013;57(1):126–144. doi: 10.1002/mnfr.201200424.

Li, B., D. H. Robinson, and D. F. Birt, “Evaluation of properties of apigenin and [G-3H] apigenin and analytic method development,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, no. 6, pp. 721–725, 1997

Li, B., Birt, D.F. In vivo and in vitro percutaneous absorption of cancer preventive flavonoid apigenin in different vehicles in mouse skin. *Pharm. Res.* 1996, 13, 1710–1715.

Li, S., Chou, G., Hseu, Y., Yang, H., Kwan, H., Yu, Z., Isolation of Anticancer Constituents from Flos Genkwa (*Daphne Genkwa* Sieb. et Zucc.) Through Bioassay-Guided Procedures. *Chemistry Central Journal* 2013, 7, 1.

Liang, N., Liu, X., Zhang, S., and Sun, H. (2019). The role of Beclin 1 in IR-induced crosstalk between autophagy and G2/M cell cycle arrest. *Cell Signal* 62:109353. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109353.

Liang, Y.C., Huang, Y.T., Tsai, S.H., Lin Shiau, S.Y., Chen, C.F., Lin, J.K. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*. 1999;20(10):1945–1952. doi: 10.1093/carcin/20.10.1945.

Lieben L. Immunothérapie : garder le cancer du sein sous contrôle. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:454–5.

Lim, W., Park, S., Bazer, F. W., and Song, G. (2016). Apigenin reduces survival of choriocarcinoma cells by inducing apoptosis via the PI3K/AKT and ERK1/2MAPK pathways. *J. Cell Physiol.* 2016;231(12):2690–9.

Lin, C.H., Chang, C.Y., Lee, K.R., Lin, H.J, Chen, T.H., Wan, L. Les flavones inhibent la prolifération du cancer du sein par la voie de signalisation Akt/FOXO3a.*BMC Cancer.*2015; 15:958.

Lin, C.M., Che, H.H., Lin, C.A., Wu, H.C, Sheu, J.J., Chen, H.J. Dégradation lysosomale induite par l'apigénine de la bêta-caténine dans la signalisation Wnt/bêta-caténine. *Sci Rep.* 2017;7:372.

Liu, J., Cao, X.C., Xiao, Q., Quan, M.F. L'apigénine inhibe les cellules formant des sphères HeLa par inactivation de la caséine kinase 2alpha. *Mol Med Rep.* 2015;11:665–9.

Liu, L.Z., Fang, J., Zhou, Q., Hu, X., Shi, X., Jiang, B.H. Apigenin inhibits expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in human lung cancer cells: Implication of chemoprevention of lung cancer. *Mol. Pharmacol.* 2005, 68, 635–643.

Liu, R., Zhang, H., Yuan, M., et al.“Synthesis and Biological Evaluation of Apigenin Derivatives as Antibacterial and Antiproliferative Agents,” *Molecules*, vol. 18, no. 9, pp. 11496–11511, 2013.

Liu, X., Li, L., Lv, L., Chen, D., Shen, L., Xie, Z. L'apigénine inhibe la prolifération et l'invasion des cellules d'ostéosarcome en supprimant la voie de signalisation Wnt/bêta-caténine.*OncolRep.*2015; 34:1035–41.

Liu, Y. H., Liu, Q., Zhang, Y., Guo, T., Sun, C., Yang. Apigenin inhibits NF-Kb and snail signaling, EMT and metastasis in human hepatocellular carcinoma, *Oncotarget* 7 (27) (2016) 41421–41431.

Liu, Y., Liu, Y., Dai, Y., Xun, L., and Hu, M. (2003). Enteric Disposition and Recycling of Flavonoids and Ginkgo Flavonoids. *J. Altern. Complement. Med.* 9 (5), 631–640. doi:10.1089/107555303322524481.

Liu, Z. J., Xu, W., Han, J., Liu, Q. Y., Gao, L. F., Wang, X. H., et al. (2020). Quercetin induces apoptosis and enhances gemcitabine therapeutic efficacy against gemcitabine-resistant cancer cells. *Anticancer Drugs.*31, 684–692. doi: 10.1097/CAD.0000000000000933.

Mahbub, A.A., Le Maitre. C.L., Haywood-Small, S.L., Cross, N.A., Jordan-Mahy ,N. Polyphenols act synergistically with doxorubicin and etoposide in leukaemia cell lines. *Cell Death Discov.* 2015;1:15043. doi: 10.1038/cddiscovery.2015.43.

Mahoney, K.M., Rennert, P.D., Freeman, G.J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* (2015) 14(8):561–84. doi:10.1038/nrd4591

Mahé, M. (2015). Caractérisation des voies de signalisation des oncogènes FGFR3 muté et FGFR3-TACC3 dans les carcinomes de vessie (Doctoral dissertation, Paris 11)

Maggioni, D., Garavello, W., Rigolio, R., Pignataro, L., Gaini, R., Nicolini, G. Apigenin impairs oral squamous cell carcinoma growth in vitro inducing cell cycle arrestapoptosis. *Int J Oncol.* 2013;43:1675–82.

Mahoney, K.M., Rennert, P.D, Freeman, G.J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* (2015) 14(8):561–84. doi:10.1038/nrd4591.

Mahoney, K.M., Rennert, P.D., Freeman, G.J., Combinaison d'immunothérapie anticancéreuse et de nouvelles cibles immunomodulatrices. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:561–84.

Malik, F., Singh, J., Khajuria, A., Suri, K.A., Satti ,N.K., Singh, S., Kaul, M.K., Kumar, A., Bhatia, A., Qazi, G.N. *Life Sci.* 2007;80(16):1525–1538.

MAAMRI, A. (2015). Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc *Revue bibliographique. Annales des sciences de la santé*, 1(1), 20-29.

Martini, N. D., Katerere , D. R. P., and Eloff ,J. N., “Biological activity of five antibacterial flavonoids from *Combretum erythrophyllum* (Combretaceae),” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 93, no. 2-3, pp. 207–212, 2004.

Maruszewska, A., and Tarasiuk, J. (2020). Quercetin triggers induction of apoptotic and lysosomal death of sensitive and multidrug resistant leukaemia HL60 cells. *Nutr.Cancer*.doi: 10.1080/01635581.2020.1752745.

Masuelli, L., Benvenuto, M., Mattera, R., Di Stefano, E., Zago, E., Taffera, G., Tresoldi, I., Giganti, M.G., Frajese, G.V., Berardi, G., Modesti, A., Bei, R. In vitro and in vivo anti-

tumoral effects of the flavonoid apigenin in malignant mesothelioma. *Front Pharmacol.* 2017;8:373.

Mathas, S., Hartmann, S., Küppers ,R. Hodgkin lymphoma: pathology and biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139–47.

Matsushita, H., Vesely, M.D., Koboldt, D.C., Rickert ,C.G., Uppaluri, R., Magrini, V.J., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* (2012) 482(7385):400–4. doi:10.1038/nature10755 .

McCormick, F., 1989. ras GTPase activating protein: Signal transmitter and signal terminator. *Cell* 56, 5–8.

McKay, D.L., Blumberg, J.B. Un examen de la bioactivité et des avantages potentiels pour la santé du thé à la camomille (*Matricaria recutita* L.) *Phytother Res.* 2006 ; 20 : 519–530.

Mehta, R.S., Song, M., Nishihara, R., Drew, D.A., Wu, K., Qian, Z.R., Fung, T.T., Hamada, T., Masugi, Y., da Silva, A., et al. Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Molecular Subtypes. *Gastroenterology* 2017, 152,1944–1953.

Meng, S., Zhu, Y., Li, J. F., Wang, X., Liang, Z., Li, S. Q., et al. (2017). Apigenin inhibits renal cell carcinoma cell proliferation. *Oncotarget* 8, 19834–19842.doi: 10.18632/oncotarget.15771

Meyer, H., Bolarinwa, A., Wolfram, G., Linseisen, J., Bioavailability of Apigenin from Apiin-Rich Parsley in Humans. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2006, 50, 167–172.

Méjean, A., Lebre, T. [The metastatic cascade: angiogenesis and new concepts]. *Prog Urol.* 2008 Nov;18 Suppl 7:S156-66.

Min, Z., Rongjin, S., Sumit, B., Yong, M., Shufan, G., Taijun, Y., et al. (2017). Disposition of Flavonoids via Recycling: Direct Biliary Excretion of Enterically or Extrahepatically Derived Flavonoid Glucuronides. *Physiol. Behav.* 176 (3), 139–148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040

Mirzoeva, S., Franzen, C.A., Pelling, J.C. L'apigénine inhibe l'expression du VEGF induite par le TGF- β dans les cellules humaines du carcinome de la prostate via un mécanisme dépendant de Smad2/3 et Src. *Mol Carcinog.* 2014;53:598–609.

Mishra, A.K, Kadoishi, T., Wang, X., Driver, E., Chen, Z., Wang, X.J., Wang, J.H. Les carcinomes épidermoïdes échappent à la surveillance immunitaire en induisant une activation et un épuisement chroniques des cellules T CD8⁺ co-exprimant les récepteurs inhibiteurs PD-1 et LAG-3. *Oncotarget*. 2016;7:81341–56.

Mitsis, D., Francescutti, V., Skitzki, J. Current immunotherapies for sarcoma: clinical trials and rationale. *Sarcoma* 2016;2016:6.

Mongis, A. (2017). Une nouvelle stratégie d'immunothérapie: cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).

Morgan, G.J., Walker, B.A., Davies, F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5):335–48.

Morrison, R. Cancer of the urinary bladder – epidemiology and aetiology. *Urol Res* 1978; 6(4):183–4.

Mortezaee, K., Salehi, E., Mirtavoos-mahyari, H., Motevaseli, E., Najafi, M., Farhood, B., et al. (2019). Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: implications for cancer therapy. *J. Cell. Physiol.* 234, 12537–12550. doi: 10.1002/jcp.28122

Mothana, R.A.A. Kriegisch, S., Harms, M., Wende, K., Lindequist, U. Assessment of selected Yemeni medicinal plants for their in vitro antimicrobial, anticancer, and antioxidant activities. *Pharm. Biol.* 2011, 49, 200–210.

Mullen, M., Gonzalez-Perez, R.R. Signalisation JAK/STAT induite par la leptine et croissance du cancer. *Vaccins*. 2016; 4(3).doi: 10.3390/vaccins4030026

Nabavi, S. M., Habtemariam, S. M. Daglia, and S. F. Nabavi. “Apigenin and breast cancers: from chemistry to medicine,” *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 15, no. 6, pp. 728–735, 2015.

Nanda, N., Dhawan, D.K., Bhatia, A., Mahmood, A., Mahmood, S . (2016) Doxycycline Promotes Carcinogenesis & Metastasis via Chronic Inflammatory Pathway: An In Vivo Approach. *PLoS ONE* 11(3): e0151539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151539>

Nazim, U. M., Yin, H., and Park, S. Y. (2020). Downregulation of cFLIP and upregulation of DR5 by cantharidin sensitizes TRAIL mediated apoptosis in prostate cancer cells via autophagy flux. *Int. J. Mol. Med.* 46, 280–288.doi: 10.3892/ijmm.2020.4566.

Nelson, N., Szekeres, K., Iclozan, C., Rivera, I.O., McGill, A., Johnson, G., Nwogu O., Ghansah, T. Apigénine : l'inhibiteur sélectif de CK2 augmente l'expression d'Ikaros et améliore l'homéostasie et la fonction des cellules T dans le cancer du pancréas murin. *PLoS ONE*. 2017;12:e0170197.

Nicholas, C., Batra, S., Vargo, M. A., et al. Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF- κ B through the suppression of p65 phosphorylation. *The Journal of Immunology*. 2007;179(10):7121–7127. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.7121.

NIH, National Cancer Institute. Cancer Classification.

Nisari, M., Yılmaz S, Eroz R, Ertekin T, Bircan D, et al. (2017). The detection of curcumins antitumoral effects via argyrophilic nucleolar organizing region-associated protein synthesis in mice with ehrlich's ascitic carcinoma. *Bratisl Med* 118(1): 61-65.

Nisari, M., Yılmaz, S., Ertekin, T., Ceylan, D., İnanç, N., et al. (2017). Effects of Curcumin on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Kidney, Liver, Brain and Testis of Mice Bearing Ehrlich Solid Tumor. *MDPI Journal* 1(10): 994.

O'Rourke, C., Byres, M., Delazar, A., Kumarasamy, Y., Nahar, L., Stewart, F., Sarker, S.D. Hirsutanonol, Oregonin and Genkwanin from the Seeds of *Alnus Glutinosa* (Betulaceae). *Biochemical Systematics and Ecology* 2005, 33, 749–752.

Ohno, S., Shinoda, S., Toyoshima, S., Nakazawa, H., Makino, T., Nakajin, S. Effects of Flavonoid Phytochemicals on Cortisol Production and on Activities of Steroidogenic Enzymes in Human Adrenocortical H295R Cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2002, 80, 355–363.

Oishi, M., Iizumi, Y., Taniguchi, T., Goi, W., Miki, T., Sakai, T. L'apigénine sensibilise les cellules cancéreuses de la prostate à Apo2L/TRAIL en ciblant l'adénine nucléotide translocase-2. *PLoS ONE*. 2013;8:e55922

OMS, 2009.-aide-mémoire n°297 sur le cancer

OMS, Cancer. Aide-mémoire N°297. Février 2018. Disponible sur le site: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>.

Osaki, M., Oshimura, M., Ito, H., 2004. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 9, 667–676.

Palmai-Pallag, T., Bachrati, C.Z. Inflammation-induced DNA damage and damage-induced inflammation: a vicious cycle. *Microbes Infect* (2014) 16(10):822–32. doi:10.1016/j.micinf.2014.10.001

Pan, X., Y. Shao, F. Wang, Z. Cai, S. Liu, J. Xi, R. He, Y. Zhao, R. Zhuang. Protective effect of apigenin magnesium complex on H₂O₂-induced oxidative stress and inflammatory responses in rat hepatic stellate cells, *Pharm. Biol.* 58 (1) (2020) 553–560.

Pardoll, D.M. Le blocage des points de contrôle immunitaires dans l'immunothérapie du cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–64.

Parsons, S. J., DaSilva, J. O., & Parsons, J. T. (2016). Interplay between Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Human Disease.

Patel, D., Shukla, S., and Gupta, S., “Apigenin and cancer chemoprevention: Progress, potential and promise (Review),” *International Journal of Oncology*, vol. 30, no. 1, pp. 233–245, 2007.

Pavlidou, A., Vlahos, N.F. Altérations moléculaires de la voie PI3K/Akt/mTOR : une cible thérapeutique dans le cancer de l'endomètre. *Sci World J.* 2014; 2014:709736.

Peng, X., Zheng, Z., Cheng, K.W., Shan, F.; Ren, G.X., Chen, F., Wang, M., Inhibitory Effect of Mung Bean Extract and Its Constituents Vitexin and Isovitexin on the Formation of Advanced Glycation End Products. *Food Chemistry* 2008, 106, 475–481.

Pforte, H., Hempel, J., Jacobasch, G. Distribution pattern of a flavonoid extract in the gastrointestinal lumen and wall of rats. *Nahrung* 1999, 43, 205–208.

Pham H., Chen, M., Takahashi, H., King, J., Reber, H.A., Hines, O.J, Pandol S., Eibl, G. L'apigénine inhibe l'activation de la kinase d'adhésion focale induite par NNK dans les cellules cancéreuses du pancréas. *Pancréas.* 2012;41:1306–15.

Pham, H., Chen, M., Takahashi, H., King, J., Reber, H.A., Hines, O.J., Pandol, S., Eibl, G. L'apigénine inhibe l'activation de la kinase d'adhérence focale induite par NNK dans les cellules cancéreuses du pancréas. *Pancréas*. 2012 ; 41 :1306–1315.doi : 10.1097/MPA.0b013e31824d64d9.

Philippe, G., Jean, T. livre de cancérologie édition 2017.

Pohl, S.G., Brook, N., Agostino, M., Arfuso, F., Kumar, A.P., Dharmarajan, A. Signalisation Wnt dans le cancer du sein triple négatif. *Oncogénèse*. 2017;6:e310.

Popescu, B., Ene, P., Bertesteanu, S.V., et al. Methods of investigating metastatic lymph nodes in head and neck cancer. *Maedica* 2013;8(4):384–7.

Potmesil, M. *Cancer Res*. 1994;54(6):1431–1439.

Qin, Y., D. Zhao, H. Zhou, X. Wang, W. Zhong, S. Chen, W. Gu, W. Wang, C. Zhang, J. Yang, C. Pi, G. Wang. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells, *Biomed. Pharmacother*. 103 (2018) 699–707.

Quesnelle, K.M., Boehm, A.L, Grandis, J.R. Signalisation EGFR médiée par STAT dans le cancer. *J Cell Biochem*.2007; 102:311–9.

Rahmani, A. H., Alsahli, M. A., Almatroudi, A., Almogbel, M. A., Khan, A. A., Anwar, S., & Almatroodi, S. A. (2022). The potential role of apigenin in cancer prevention and treatment. *Molecules*, 27(18), 6051.

Ramakrishnan, A.B., Cadigan, K.M. Gènes cibles Wnt et où les trouver. *F1000Recherche*.2017; 6:746.

Rao, Y.K., Lee, M.J., Chen, K., Lee, Y.C., Wu, W.S. Tzeng, Y.M. Insulin-Mimetic Action of Rhoifolin and Cosmosiin Isolated from Citrus Grandis (L.) Osbeck Leaves: Enhanced Adiponectin Secretion and Insulin Receptor Phosphorylation in 3T3-L1 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011, 2011, 1–9.

Rao, Y.K., Lee, M.J., Chen, K., Lee, Y.C., Wu, W.S., Tzeng, Y.M., Insulin-Mimetic Action of Rhoifolin and Cosmosiin Isolated from Citrus Grandis (L.) Osbeck Leaves: Enhanced Adiponectin Secretion and Insulin Receptor Phosphorylation in 3T3-L1 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011, 2011, 1–9.

Ravoori, S., Vadhanam, M.V., Aqil, F., Gupta, R.C. Inhibition of Estrogen-Mediated Mammary Tumorigenesis by Blueberry and Black Raspberry. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 5547–5555.

Rawlings, J.S., Rosler, K.M., Harrison, D.A. La voie de signalisation JAK/STAT. *J Cell Sci.* 2004;117:1281–3.

Rein, M.J., Renouf, M., Cruz-Hernandez, C., Actis-Goretta, L. Thakkar, S.K., da Pinto, M. Bioavailability of bioactive food compounds: A challenging journey to bioefficacy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013, 75, 588–602.

Riscal, R. (2016). *L'oncogène Mdm2: nouvelles fonctions et implications dans le métabolisme des cellules cancéreuses* (Doctoral dissertation, Université Montpellier).

Romanova ,D., Vachálkova ,A., Čipák ,L., Ovesná ,Z., and Rauko .P, “Study of antioxidant effect of apigenin, luteolin and quercetin by DNA protective method,” *Neoplasma*, vol. 48, no. 2, pp. 104–107, 2001.

Romanova, D., Vachálkova, A., Čipák, L., Ovesná .Z, and Rauko .P. “Study of antioxidant effect of apigenin, luteolin and quercetin by DNA protective method,” *Neoplasma*, vol. 48, no. 2, pp. 104–107, 2001.

Ruela-de-Sousa, R.R., Fuhler, G.M, Blom, N., Ferreira, C.V., Aoyama, H., Peppelenbosch, M.P. Cytotoxicité de l'apigénine sur les lignées cellulaires leucémiques : implications pour la prévention et la thérapie. *Mort cellulaire Dis.* 2010;1:e19.

Salehi, B., Venditti ,A., Sharif-Rad ,M., Kręgiel ,D., Sharif-Rad, J., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini ,A., Souto ,E.B., Novellino ,E., The therapeutic potential of apigenin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1305.

Salmani, J. M. M., Zhang, X. P., Jacob, J. A., and Chen, B. A. (2017). Apigenin's anticancer properties and molecular mechanisms of action: recent advances and future perspectives. *Chin. J. Nat. Med.* 15, 321–329.doi: 10.1016/S1875-5364(17)30052-3.

Samuels, Y., Waldman, T., 2010. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 347, 21–41.

Sanderson, J.T., Hordijk, J., Denison, M.S., Springsteel, M.F. Induction and Inhibition of Aromatase (CYP19) Activity by Natural and Synthetic Flavonoid Compounds in H295R Human Adrenocortical Carcinoma Cells. *Toxicological Sciences* 2004, 82, 70–79.

Sato, Y., Suzaki, S., Nishikawa, T., Kihara, M., Shibata, H., and Higuti, T., “Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 72, no. 3, pp. 483–488, 2000

Sasco, A. J., Kaaks, R., Ruth, E. 2003.- Little Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism. *Expert review of anticancer therapy*; 3(4):546-62.

Scalbert, A., Williamson, G. Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. *The Journal of Nutrition* 2000,130, 2073S–2085S.

Schnatter, A.R., Rosamilia, K., Wojcik, N.C. Review of the literature on benzene exposure and leukemia sub-types. *Chem Biol Interact* 2005;153-154:9–21.

Schiffman, M., Castle, P.E., Jeronimo, J., Rodriguez, A.C., Wacholder, S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* (2007) 370(9590):890–907. doi:10.1016/S0140-6736(07)61416-0

Seher Yilmaz. Experimental Cancer Models. *Am J Biomed Sci & Res.* 2019 - 6(3). AJBSR.MS.ID.001030. DOI: 10.34297/AJBSR.2019.06.001030.

Selvarajoo, K. Une approche de biologie systémique pour surmonter la résistance TRAIL dans le traitement du cancer. *Prog Biophys Mol Biol.* 2017;128:142–54.

Seo, H.S., Ku, J.M., Choi, H.S., Woo, J.K, Jang, B.H., Go, H., Shin, Y.C., Ko, S.G. L'apigénine induit l'apoptose dépendante de la caspase en inhibant le transducteur de signal et l'activateur de la signalisation de la transcription 3 dans les cellules cancéreuses du sein SKBR3 surexprimant HER2. *Mol Med Rep.*2015; 12:2977–84.

Seo, H.S., Ku, J.M., Choi, H.S, Woo, J.K., Jang, B.H., Shin, Y.C., Ko, S.G. Induction de l'apoptose dépendante de la caspase par l'apigénine en inhibant la signalisation STAT3 dans les cellules cancéreuses du sein MDA-MB-453 surexprimant HER2. *Anticancer Res.* 2014;34:2869–82.

Seo, H. S., Jo, J. K., Ku, J. M., Choi, H. S., Choi, Y. K., Woo, J. K., et al. (2015). Induction of caspase-dependent extrinsic apoptosis by apigenin through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signalling in HER2-overexpressing BT-474 breast cancer cells. *Biosci. Rep.* 35:165. doi: 10.1042/BSR20150165.

Shankar, E., Goel, A., Gupta, K., Gupta, S., Plant flavone apigenin: An emerging anticancer agent. *Curr Pharmacol Rep.* 2017 Dec;3(6):423-446. doi: 10.1007/s40495-017-0113-2. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29399439; PMCID: PMC5791748.

Shao, Z.M., Shen, Z.Z., Liu, C.H., Sartippour, M.R., Go ,V.L., Heber D, Nguyen M. *Int. J. Cancer.* 2002; 98(2):234–240.

Shao, H., Jing, K., Mahmoud, E., Huang, H., Fang, X., and Yu, C. (2013). Apigenin sensitizes colon cancer cells to antitumor activity of ABT-263. *Mol.Cancer Ther.* 12, 2640–2650. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0066.

Sharma, A., Ghani ,A., Sak ,K., Tuli ,H.S., Sharma, A.K., Setzer, W.N., Sharma, S., Das, A.K. Probing into therapeutic anti-cancer potential of apigenin: recent trends and future directions. *Recent Pat Infamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(2):124–33.

Sharma, M., Li, L., Celver, J., Killian, C., Kovoov, A., Seeram, N.P. Effects of Fruit Ellagitannin Extracts, Ellagic Acid, and Their Colonic Metabolite, Urolithin A., on Wnt Signaling. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 3965–3969.

Shi, M.D., Shiao, C.K., Lee, Y.C., Shih, Y.W. Apigenin, a Dietary Flavonoid, Inhibits Proliferation of Human Bladder Cancer T-24 Cells Via Blocking Cell Cycle Progression and Inducing Apoptosis. *Cancer Cell International* 2015, 15, 33.

Shi, R. S. Qiao, D. Yu et al., “Simultaneous determination of five flavonoids from *Scutellaria Barbata* extract in rat plasma by LC-MS/MS and its application to pharmacokinetic study,” *Journal of Chromatography B*, vol. 879, no. 19, pp. 1625–1632, 2011.

Shoubaky ,GAE., Abdel-Daim ,MM., Mansour ,MH., Salem ,EA., Isolation and identification of a flavone apigenin from marine red alga *A canthophoraspicifera* with antinociceptive and anti-Inflammatory activities. *J Exp Neurosci.* 2016, 10:21-9.

Shuai, C., Zan, J., Qi, F., Wang, G., Liu, Z., Yang, Y., et al. (2019). nMgO-incorporated PLLA bone scaffolds: enhanced crystallinity and neutralized acidic products. *Mater. Design* 174, 107801–107810. doi: 10.1016/j.matdes.2019.107801

Shukla, S., Bhaskaran, N., Babcook, M.A, Fu, P., MacLennan, G.T., Gupta S. L'apigénine inhibe la progression du cancer de la prostate chez les souris TRAMP via le ciblage de la voie PI3K/Akt/FoxO. *Carcinogénèse*. 2014; 35:452–60.

Shukla, S., Fu, P., and Gupta, S. (2014). Apigenin induces apoptosis by targeting inhibitor of apoptosis proteins and Ku70-Bax interaction in prostate cancer. *Apoptosis* 19, 883–894. doi: 10.1007/s10495-014-0971-6.

Shukla, S., Gupta, S (2010). Apigenin: A promising molecule for cancer prevention. *Pharm Res* 27: 962-978.

Shukla, S., Gupta, S. L'arrêt du cycle cellulaire induit par l'apigénine est médié par la modulation de MAPK, PI3K-Akt et la perte de la déphosphorylation du rétinoblastome associée à la cycline D1 dans les cellules cancéreuses de la prostate humaine. *Cycle cellulaire*. 2007;6:1102–14.

Shukla, S., Kanwal, R., Shankar, E., Datt, M., Chance, M.R., Fu, P., MacLennan, G.T., Gupta, S. L'apigénine bloque l'activation de l'IKK α et supprime la progression du cancer de la prostate. *Oncocible*. 2015;6:31216–32.

Shukla, S., MacLennan, G.T., Fu, P., Gupta, S. L'apigénine atténue la signalisation du facteur de croissance analogue à l'insuline dans un modèle autochtone de cancer de la prostate chez la souris. *Pharm Res*. 2012;29:1506–17.

Shukla, S., Shankar, E., Fu, P., MacLennan, G.T, Gupta, S. Suppression de l'expression des gènes NF- κ B et NF- κ B-Regulated par l'apigénine via les voies I κ B α et IKK chez les souris TRAMP. *PLoS ONE*. 2015;10:e0138710.

Shukla, S., Gupta, S. La mort des cellules cancéreuses de la prostate induite par l'apigénine est initiée par les espèces réactives de l'oxygène et l'activation de p53. *Radic lib Zheng PW, Chiang LC, Lin CC.* L'apigénine a induit l'apoptose par la voie dépendante de p53 dans les cellules de carcinome cervical humain. *Vie Sci*. 2005 ; 76 :1367–1379.

Sidana, A., Srinivasan, R. Therapeutic strategies for hereditary kidney cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(8):50.

Singh, J. in Indo-US symposium on Botanicals organized by CSIR, IIM, Jammu & NCNPR, University of Mississippi. New Delhi: IGH, NASC complex; 2007. A Novel Standardized Herbal Formulation of *Withania somnifera* Useful for Anti-Cancer Land Th-1 Immune Upregulation. Indian Patent: 0202NF2006; Del 01321 dated 19.06.2007.

Singh, R.P, Rao, A.R. *Phytother. Res.* 2001;15(5):382–390.

Singh, D., Gupta, M., Sarwat, M. et Siddique, H.R (2022). L'apigénine dans la prévention et le traitement du cancer : une revue systématique et une méta-analyse de modèles animaux. *Revue critiques en oncologie/hématologie*, 103751.

Slichenmyer, W.J., Rowinsky, E.K., Donehower, R.C., Kaufmann, S.H. J. *Natl. Cancer Inst.* 1993;85(4):271–291.

Ślowikowski, B.K., Lianeri, M., Jagodziński, P.P. Exploring estrogenic activity in lung cancer. *Mol Biol Rep* 2016.

Smith, M.R. Non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 1996;20(1):677.

Smalley, M., Ashworth, A. Stem cells and breast cancer: a field in transit. *Nat Rev Cancer* 2003;3(11):832–44. [8] Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):659–72.

Soliman, K. F. A., Mazzi, E. A. In vitro attenuation of nitric oxide production in C6 astrocyte cell culture by various dietary compounds. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1998;218(4):390–397. doi: 10.3181/00379727-218-44309

Solmaz, S., AdanGokbulut, A., Cincin, B., Ozdogu, H., Boga, C., Cakmakoglu, B., et al. (2014). Therapeutic potential of apigenin, a plant flavonoid, for imatinib-sensitive and resistant chronic myeloid leukemia cells. *Nutr. Cancer* 66, 599–612. doi: 10.1080/01635581.2014.894099

Somasagara, R.R., Hegde, M., Chiruvella, K.K., Musini, A., Choudhary, B., Raghavan, S.C. Extracts of Strawberry Fruits Induce Intrinsic Pathway of Apoptosis in Breast Cancer Cells and Inhibits Tumor Progression in Mice. *PLoS ONE* 2012, 7, e47021.

Srinivas, N. R. (2015).Recent Trends in Preclinical Drug-Drug Interaction Studies of Flavonoids - Review of Case Studies, Issues and Perspectives. *Phytother. Res.* 29 (11), 1679–1691. doi:10.1002/ptr.5447

Srinivas, U. S., Tan, B. W. Q., Vellayappan, B. A., and Jeyasekharan, A. D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 25:101084.doi: 10.1016/j.redox.2018.101084.

Sudarshan, S., Linehan, W.M. Genetic basis of cancer of the kidney. *Semin Oncol* 2006;33(5):544–51.

Suh, Y.A., Jo, S.Y., Lee, H.Y., Lee, C. Inhibition de l'axe IL-6/STAT3 et ciblage des récepteurs tyrosine kinases Axl et Tyro3 par l'apigénine contournant la résistance au taxol dans les cellules cancéreuses de l'ovaire. *Int J Oncol.*2015; 46:1405–11.

Sui ,Haixia., ‘Experimental study on the safety and antihypertensive effect of apigenin and its mechanism’, 2009, Chinese Center for Disease Control and Prevention, PhD dissertation.

Sun, J. W., Qiu, S., Yang, J. Y., Chen, X., and Li, H. X. (2020). Hsa_circ_0124055 and hsa_circ_0101622 regulate proliferation and apoptosis in thyroid cancer and serve as prognostic and diagnostic indicators. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*24, 4348–4360.doi: 10.26355/eurev_202004_21016

Sung, B., Chung, H. Y., and Kim, N. D. (2016). Role of apigenin in cancer prevention via the induction of apoptosis and autophagy. *J. Cancer Prev.* 21,216–226. doi: 10.15430/JCP.2016.21.4.216.

Syrovets, T., Büchele, B., Laumonier, Y., Zugmaier, W., Genze, F., Simmet, T. J. *Biol. Chem.* 2005;280(7):6170–6180.

Tang, A.Q., Cao, X., Tian, L., He, L., Liu, F. L'apigénine inhibe la capacité d'auto-renouvellement des cellules formant des sphères dérivées du cancer de l'ovaire humain SKOV3.*Mol Med Rep.*2015; 11:2221–6.

Tang, L., Zhou, J., Yang, C.H., Xia, B.J., Hu, M., Liu, Z.Q. Systematic studies of sulfation and glucuronidation of 12 flavonoids in the mouse liver S9 fraction reveal both unique and shared positional preferences. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 3223–3233.

Telange, D. R., Patil, A. T., Pethe, A. M., Fegade, H., S, Anand., and V. S. Dave. “Formulation and characterization of an apigenin-phospholipid phytosome (APLC) for improved solubility, in vivo bioavailability, and antioxidant potential,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 108, pp. 36–49, 2017.

Thalluri, GSK., & Srinu, P., (2018). Rôle de la camomille dans le traitement du cancer. *J Pathol Clin Med Res* , 1 (001).

Thiery-Vuillemin ,A., Nguyen ,T., Pivot, X., Spano, JP., Dufresne ,A., Soria ,JC. Molecularly targeted agents: Their promise as cancer chemopreventive interventions. *Eur J Cancer*. 2005;41:2003–2015

Tian, H., Zhang, B., Di, J., Jiang, G., Chen, F., Li, H., Li, L., Pei, D., Zheng, J. Keap1 : une pierre tue trois oiseaux Nrf 2, IKKbeta et Bcl-2/Bcl-xL. *Cancer Lett*.2012; 325:26–34.

Tomasetti, C., & Vogelstein, B. (2015). Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, 347(6217).

Tong, X., Pelling, J.C. Ciblage de l'axe PI3K/Akt/mTOR par l'apigénine pour la prévention du cancer. *Agents anticancéreux Med Chem*. 2013; 13:971–8.

Tong, X., Smith, K.A., Pelling, J.C. L'apigénine, un bioflavonoïde chimiopréventif, induit l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP dans les kératinocytes humains. *Mol Carcinog*.2012; 51:268–79.

Tong, X., Smith, K. A., and Pelling, J. C. (2012). Apigenin, a chemopreventive bioflavonoid, induces AMP-activated protein kinase activation in human keratinocytes. *Mol. Carcinog*. 51, 268–279.doi: 10.1002/mc.20793

Tseng, T.H., Chien, M.H., Lin, W.L., Wen, Y.C., Chow , J.M., Chen, C.K, Kuo, T.C., Lee, W.J.Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation and tumor growth by apigenin through induction of G2/M arrest and histone H3 acetylation-mediated p21WAF1/CIP1 expression. *Environ Toxicol*. 2017;32:434–44.

Van der Schroeff, M.P., Baatenburg de Jong, R.J. Staging and prognosis in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):356–60.

Vega-Rubín-de-Celis, S. (2019).The role of beclin 1-dependent autophagy in cancer. *Biology* 9:10004. doi: 10.3390/biology9010004

Vela, L., and Marzo, I. (2015). Bcl-2 family of proteins as drug targets for cancer chemotherapy: the long way of BH3 mimetics from bench to bedside. *Curr. Opin. Pharmacol.* 23, 74–81. doi: 10.1016/j.coph.2015.05.014

Vendramini-Costa ,D.B., Carvalho ,J.E. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* (2012) 18(26):3831–52. doi:10.2174/138161212802083707doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

Venook, A.P., Papandreou, C. J., Furuse, J.L., Ladron, L.´ De Guevara, The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective, *Oncol.* 15 (S4) (2010) 5–13.

Villa-rodriguez, JA., Kerimi ,A., Abranko, L., et al. Acute metabolic actions of the major polyphenols in chamomile: an in vitro mechanistic study on their potential to attenuate postprandial hyperglycaemia. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–14.

Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer Genome Landscapes, 339(6127), 1546–1558. doi:10.1126/science.1235122.Cancer.

Vogiatzoglou ,A. A. A., Mulligan, M. A., Lentjes et al., “Flavonoid Intake in European Adults (18 to 64 Years),” *PLoS ONE*, vol. 10, no. 5, p. e0128132, 2015.

Wall, M.E., Wani, M.C., Ann, N. Y. *Acad. Sci.* 1996;803:1–12.

Wan, Y., Fei, X., Wang, Z., Jiang, D., Chen, H., Wang, M., Zhou, S. miR-423-5p knockdown améliore la sensibilité des cellules souches du gliome à l'apigénine par la voie mitochondriale. *Tumeur Biol.* 2017;39:1010428317695526.

Wang, B., and Zhao, X. H. (2017). Apigenin induces both intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis in human colon carcinoma HCT-116 cells. *Oncol. Rep.* 37, 1132–1140. doi: 10.3892/or.2016.5303.

Wang, I. K., Lin-Shiau, S. Y., and Lin, J. K. (1999). Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoïdes through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells. *Eur. J. Cancer* 35, 1517–1525. doi: 10.1016/S0959-8049(99)00168-9.

Wang, M., Firrman, J.L., Zhang et al., “Apigenin Impacts the Growth of the Gut Microbiota and Alters the Gene Expression of Enterococcus,” *Molecules*, vol. 22, no. 8, p. 1292, 2017.

Wang, N., Wang, Z.Y., Mo, S.L., Loo, T.Y., Wang, D.M., Luo, H.B., Yang, D.P., Chen, Y.L., Shen, J.G., Chen, J.P. Ellagic acid, a phenolic compound, exerts anti-angiogenesis effects via VEGFR-2 signaling pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012, 134, 943–955.

Wang, Q., Zeng, P., Liu, Y., Wen, G., Fu, X., and Sun, X. (2015).Inhibition of autophagy ameliorates atherogenic inflammation by augmenting apigenin-induced macrophage apoptosis. *Int. Immunopharmacol.* 27, 24–31.doi: 10.1016/j.intimp.2015.04.018.

Wang, Y., Chen, S., Yu, O. Metabolic Engineering of Flavonoids in Plants and Microorganisms. *Micro Biotech* 2011, 91, 949–956.

Watson, I. R., Takahashi, K., Futreal, P. A., & Chin, L. (2013). Emerging patterns of Somatic mutations in cancer. *Nature Reviews. Genetics*, 14(10), 703–18doi:10.1038/nrg3539.

Weinberg, R. A. (2014). The biology of cancer, second edition.Ed : Garland Science.

Wen, W., Li, D., Li, X., Gao, Y., Li, W., Li, H., Yan, J. Metabolome-Based Genome-Wide Association Study of Maize Kernel Leads to Novel Biochemical Insights. *Nature Communications* 2014, 5, 1–10.

Wen, X., and Klionsky, D. J. (2019). At a glance: a history of autophagy and cancer. *Semin. Cancer Biol.* 66, 3–11. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.11.005.

Wherry, E.J., Kurachi, M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* (2015) 15(8):486–99. doi:10.1038/nri3862

Wilson, C.B. Current concepts in cancer: brain tumors. *N Engl J Med* 1979;300(26):1469–71.

Woo, J.H., Kim, Y.H., Choi, Y.J., Kim, D.G., Lee, K.S., Bae, J.H., Min, D.S., Chang, J.S., Jeong, Y.J., Lee, Y.H., Park, J.W., Kwon, T.K. *Carcinogenesis*. 2003;24(7):1199–1208.

Wu, C., Chen, F., Rushing, J.W., Wang, X., Kim, H.J., Huang, G., Haley-Zitlin, V., He, G. Activités antiprolifératives du parthénolide et de l'extrait de grande camomille dorée contre trois lignées cellulaires cancéreuses humaines. *J Med Food*. 2006 ; 9 : 55–61.

Wu, J.C, Wang, C.T., Hung, H.C., Wu, W.J., Wu, D.C., Chang , M.C., Sung, P.J., Chou, Y.W., Wen, Z.H., Tai, M.H. L'hétéronemine est un nouvel inhibiteur de c-Met/STAT3 contre les cellules cancéreuses avancées de la prostate. *Prostate*. 2016;76:1469–83.

Wu, K., Yuan, L.H., Xia, W. Effets inhibiteurs de l'apigénine sur la croissance des cellules SGC-7901 du carcinome gastrique. *Monde J Gastroenterol*. 2005 ; 11 :4461–4464.

Wu, T.T.L., Peters, A.A., Tan, P.T., Roberts-Thomson, S.J., Monteith, G.R. Consequences of activating the calcium-permeable ion channel TRPV1 in breast cancer cells with regulated TRPV1 expression. *Cell Calcium* 2014, 56, 59–67.

Xu, M., Wang, S., Song, Y.U., Yao, J., Huang, K., Zhu, X. Apigenin suppresses colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Oncol Lett*. 2016;11:3075–80.

Xu, R., Jiang, C., Zhou, L., Li, B., Hu, Y., Guo, Y., Xiao, X., Lu, S., Fabrication of stable apigenin nanosuspension with PEG 400 as antisolvent for enhancing the solubility and bioavailability. *AAPS PharmSciTech* 2021, 23, 12

Xu, X. Processed Meat Intake and Bladder Cancer Risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cohort. *CancerEpidemiol. Prev. Biomark*. 2019, 28, 1993–1997

Xueting, YAO., Fei ,YE., Zhang ,M., et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732–739.

Yan, J., Yu, L., Xu, S., Gu, W., Zhu, W. Apigenin Accumulation and Expression Analysis of Apigenin Biosynthesis Relative Genes in Celery. *Scientia Horticulturae* 2014, 165, 218–224.

Yang,C.S., Landau, J.M., Huang ,M.T., Newmark ,H.L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:381–406.

Yang, J.Y., Hung, M.C. Une nouvelle fourche pour l'application clinique : cibler les facteurs de transcription de la fourche dans le cancer. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:7527.

Yang, P.M., Chou ,C.J., Tseng, S.H., Hung ,C.F. Bioinformatics and in vitro experimental analyses identify the selective therapeutic potential of interferon gamma and apigenin against cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:46145–46162.

Yang, Y., J. He, J., Chen, L., Lin, Y., Liu, C., Zhou, Y., Su, H., Wei, Dihydroartemisinin sensitizes mutant p53 (R248Q)-Expressing hepatocellular carcinoma cells to doxorubicin by inhibiting P-gp expression, *BioMed Res. Int.* 2019 (2019) 8207056–8207065.

Yang, Y., and Klionsky, D. J. (2020). Autophagy and disease: unanswered questions. *Cell Death Differentiation* 27, 858–871. doi: 10.1038/s41418-019-0480-9

Yano, S., Umeda, D., Maeda, N., Fujimura, Y., Yamada, K., Tachibana, H. L'apigénine alimentaire supprime la production d'IgE et de cytokines inflammatoires chez les souris C57BL/6N. *J Agric Food Chem.* 2006;54:5203–7.

Yap, T.A., Garrett, M.D., Walton, M.I., Raynaud, F., de Bono, J.S., Workman P. Cibler la voie PI3K-AKT-mTOR : progrès, pièges et promesses. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8:393–412.

Yılmaz, H., Ertekin, T., Atay, E., Nisari, M., Güler, H.S., et al. (2018). Antioxidant role of melatonin against nicotine's teratogenic effects on embryonic bone development. *Iran J Basic Med Sci* 21: 787-793.

Yılmaz, S., Alpa, Ş., Nisari ,M., Karatoprak, G.Ş., Doğanyığıt, Z., et al. (2019) Examining the Antitumoral Effect of Cornelian Cherry (*Cornus mas*) in Ehrlich Ascites Tumor-induced Mice. *Journal of the anatomical society of india* 68(1): 16-22.

Yin, F., Giuliano, A.E., Van Herle, A.J. Signal Pathways Involved in Apigenin Inhibition of Growth and Induction of Apoptosis of Human Anaplastic Thyroid Cancer Cells (ARO). *Anticancer Research* 1998, 19,4297–4303.

Yin, Y., Shen, W.H., 2008. PTEN: A new guardian of the genome. *Oncogene* 27, 5443–5453.

Yu, J.S., Cui, W. Prolifération, survie et métabolisme : le rôle de la signalisation PI3K/AKT/mTOR dans la pluripotence et la détermination du destin cellulaire. *Développement*. 2016 ; 143:3050–60.

Yu, W., Sun, H., Zha, W., Cui, W., Xu, L., Min, Q., Wu, J. L'apigénine atténue l'apoptose des cardiomyocytes induite par l'adriamycine via la voie PI3K/AKT/mTOR. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017; 2017:2590676

Yuan ,M., Hejun , LIU., WU ,NC., et al. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369(6507):1119–1123.

Zambrano, A., Molt, M., Uribe, E., and Salas, M. (2019). Glut 1 in cancer cells and the inhibitory action of resveratrol as a potential therapeutic strategy. *Int. J. Mol. Sci.* 20:3374. doi: 10.3390/ijms20133374.

Zhang, L., Cheng, X., Gao, Y., Zheng, J., Xu, Q., Sun, Y., Guan, H., Yu, H., Sun, Z. L'apigénine induit la mort cellulaire autophagique dans les cellules BCPAP du carcinome papillaire thyroïdien humain. *Fonction alimentaire.* 2015 novembre;6(11):3464-72. doi : 10.1039/c5fo00671f. Publication en ligne le 21 août 2015. PMID: 26292725

Zhang, J., Liu, D., Huang, Y., Gao, Y., Qian, S. Biopharmaceutics classification and intestinal absorption study of apigenin. *Int. J. Pharm.* 2012, 436, 311–317.

Zhang, L., Cheng, X., Gao, Y., Zheng, J., Xu, Q., Sun, Y., et al. (2015). Apigenin induces autophagic cell death in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells. *Food Funct.* 6, 3464–3472. doi: 10.1039/C5FO00671F. Publication en ligne le 21 août 2015. PMID : 26292725

Zhang, Q., Zhu, B., & Li, Y. (2017). Resolution of cancer-promoting inflammation: a new approach for anticancer therapy. *Frontiers in immunology*, 8, 71.

Zhang, X., Han, R., Sun, X., Li, G., Yang, Q., Li, Q., Gai, W., Zhang, M., Chen, L., Yang, G., et al. The Effect of the Skeleton Structure of Flavanone and Flavonoid on Interaction with Transferrin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 6677–6681

Zhang, X., Zhang, W., Chen, F., Lu, Z. Combined effect of chrysin and apigenin on inhibiting the development and progression of colorectal cancer by suppressing the activity of P38-MAPK/AKT pathway. *IUBMB Life* 2021, 73, 774–783.

Zhao, G., Han, X., Cheng, W., Ni, J., Zhang, Y., Lin, J., Song, Z. L'apigénine inhibe la prolifération et l'invasion, et induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules de mélanome humain. *Oncol Rep.* 2017; 37:2277–85.

Zhao, J., Dasmahapatra, A.K., Khan, S.I., Khan, I.A., Anti-Aromatase Activity of the Constituents from Damiana (*Turnera Diffusa*). *Journal of Ethnopharmacology* 2008, 120, 387–393.

Zheng, H.C. Les mécanismes moléculaires de la chimiorésistance dans les cancers. *Oncocible*. 2017; 8:59950–64.

Zheng, J. H., Viacava Follis, A., Kriwacki, R. W., and Moldoveanu, T. (2016). Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis. *FEBS J.* 283, 2690–2700. doi: 10.1111/febs.13527.

Zhang, Q., Zhu, B., & Li, Y. (2017). Resolution of cancer-promoting inflammation: a new approach for anticancer therapy. *Frontiers in immunology*, 8, 71.

Zhang, X., Han, R., Sun, X., Li, G., Yang, Q., Li, Q., Gai, W., Zhang, M., Chen, L., Yang, G., et al. The Effect of the Skeleton Structure of Flavanone and Flavonoid on Interaction with Transferrin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 6677–6681

Zhao, G., Han, X., Cheng, W., Ni, J, Zhang, Y., Lin, J., Song, Z. L'apigénine inhibe la prolifération et l'invasion, et induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules de mélanome humain. *Oncol Rep.* 2017;37:2277–85.

Zhou, Z., Tang, M., Liu, Y., Zhang, Z., Lu, R., Lu, J. L'apigénine inhibe la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires en ciblant Akt dans la lignée cellulaire de cancer du poumon humain A549. *Médicaments anticancéreux.* 2017;28:446–56.

Zhu, Y., Wu, J., Li, S., Wang, X., Liang, Z., Xu, X., Xu, X., Hu, Z.; Lin, Y., Chen, H., et coll. L'apigénine inhibe la migration et l'invasion via la modulation de la transition mésenchymateuse épithéliale dans le cancer de la prostate. *Mol. Méd. Rép.* 2015, 11, 1004–1008.

Résumé

L'apigénine est un flavonoïde alimentaire commun qui est abondamment présent dans de nombreux fruits, légumes et herbes médicinales chinoises et remplit de multiples fonctions physiologiques, telles que de fortes activités anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes et antivirales et une réduction de la pression artérielle. Par conséquent, l'apigénine est utilisée comme médicament traditionnel depuis des siècles. Récemment, l'apigénine a été largement étudiée pour ses activités anticancéreuses et sa faible toxicité. Il a été rapporté que l'apigénine supprime divers cancers humains *in vitro* et *in vivo* par de multiples effets biologiques, tels que le déclenchement de l'apoptose cellulaire et de l'autophagie, l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire, la suppression de la migration et de l'invasion cellulaire et la stimulation d'une réponse immunitaire. Dans cette revue, nous nous concentrons sur les avancées les plus récentes dans les effets anticancéreux de l'apigénine et leurs mécanismes sous-jacents, et nous résumons les voies de signalisation modulées par l'apigénine, y compris le PI3K/AKT, MAPK/ERK, JAK/STAT, voies NF- κ B et Wnt/ β -caténine, miARN, TRAIL. Nous discutons également des stratégies combinatoires pour améliorer l'effet anticancéreux de l'apigénine sur divers cancers par des modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* et Les fonctions de l'apigénine contre les cellules souches cancéreuses. Ces données démontrent que l'apigénine est un réactif prometteur pour le traitement du cancer. L'apigénine semble avoir le potentiel d'être développée soit comme complément alimentaire, soit comme agent chimiothérapeutiques adjuvant pour le traitement du cancer.

Mots clés : Apigénine, Cancer, Anticancéreux, Voies de signalisation, Apoptose, Cellules souches cancéreuses