



HAL
open science

Utilisation des venins en médecine : cas du venin de scorpion dans les cellules du cancer du sein in vitro

Imane Bekal

► **To cite this version:**

Imane Bekal. Utilisation des venins en médecine : cas du venin de scorpion dans les cellules du cancer du sein in vitro. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297950

HAL Id: hal-03297950

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297950>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE DE LORRAINE

2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 septembre 2019 sur un sujet dédié à :

**Utilisation des venins en médecine : cas du venin de scorpion
dans les cellules du cancer du sein in vitro**

pour obtenir :

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Imane BEKAL (ép. Chakir)

Née le 18 septembre 1991

Membres du Jury

Président : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités

Juges : Mme Sandrine CAPIZZI, Maître de Conférences
M. Xavier BELLANGER, Maître de Conférences
M. Julien GRAVOULET, Docteur en Pharmacie, Professeur associé
Mme Asmaa EL FATNI, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication
Innovation pédagogique
Référente ADE
Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER
Alexandrine LAMBERT
Virginie PICHON
Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine
Filière Industrie
Filière Hôpital
Pharma Plus ENSIC
Pharma Plus ENSAIA
Pharma Plus ENSGSI
Cellule de Formation Continue et Individuelle
Commission d'agrément des maîtres de stage
ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO
Julien GRAVOULET
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Béatrice DEMORE
Marie SOCHA
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Xavier BELLANGER
Igor CLAROT
Luc FERRARI
François DUPUIS
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Pierre LEROY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER

Philippe MAINCENT
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU
*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ^H	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Antoine CAROF ☒	85	Informatique
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES **A**POTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame CAPIZZI Sandrine d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et d'avoir apporté ses connaissances et ses précieux conseils dans la rédaction de cette thèse.

Je remercie également Monsieur FERRARI Luc de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je tiens ensuite à remercier Monsieur GRAVOULET Julien, Madame EL FATNI Asmaa et Monsieur BELLANGER Xavier d'avoir immédiatement accepté de participer à ma soutenance de thèse et de juger mon travail.

Et enfin, plus personnellement, merci à mes chers parents ainsi qu'à mon frère et ma sœur de m'avoir toujours encouragée et soutenue dans ces longues années d'études.

Merci à toi Rida, mon cher mari, pour ton soutien indéfectible.

Table des matières

INDEX DES TABLEAUX	10
INDEX DES FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : LE CANCER DU SEIN	16
I. Épidémiologie.....	17
II. Les facteurs de risque	18
1. Facteurs de risque liés à l'âge.....	18
2. Facteurs de risque liés au mode de vie	18
3. Facteurs de risque hormonaux.....	18
4. Facteurs de risque familiaux	19
5. Facteurs de risque génétiques	19
III. Le sein	20
1. L'anatomie du sein.....	20
2. Le système lymphatique	21
III. Le développement cancéreux.....	22
1. La classification du cancer du sein.....	22
2. Le processus de cancérisation	22
3. La régulation du cycle cellulaire, apoptose et cancer.....	23
IV. Le dépistage du cancer du sein.....	28
1. La mammographie	28
2. L'examen clinique	28
3. L'IRM	29
4. La biopsie	29
5. La classification TNM	29
6. Le bilan d'extension	30
V. Les traitements du cancer du sein	30
1. La chirurgie.....	30
2. La radiothérapie	32
3. La chimiothérapie	32
4. Les thérapies ciblées	35
5. L'hormonothérapie	35

PARTIE 2 : LES VENINS ET LEURS UTILISATIONS EN MEDECINE.....	37
I. Les venins dans le monde médical.....	39
1. Utilisation du venin du lézard monstre de Gila dans le traitement du diabète	39
2. Utilisation du venin de la vipère brésilienne dans le traitement de l'hypertension.....	40
3. Le traitement des douleurs neuropathiques chroniques par le venin de l'escargot marin.....	40
4. Utilisation du venin de la vipère des pyramides en tant qu'anticoagulant.....	41
II. Utilisation du venin en homéopathie	42
III. Le scorpion et son venin.....	42
1. Morphologie	43
2. L'appareil venimeux	44
3. La composition du venin	45
IV. Utilisation du venin en cancérologie	46
1. La bufotoxine issue du crapaud buffle pour limiter la progression des cancers dans la médecine traditionnelle chinoise	46
2. La lébétine issue de la vipère <i>Macrovipera lebetina</i>	46
3. La tozuléristide : un outil diagnostique prometteur.....	47
4. Les principaux scorpions présentant une activité anticancéreuse	47

PARTIE 3 : RECHERCHE SUR LES EFFETS DU VENIN DE SCORPION SUR LES CELLULES DU CANCER DU SEIN IN VITRO

PARTIE 3 : RECHERCHE SUR LES EFFETS DU VENIN DE SCORPION SUR LES CELLULES DU CANCER DU SEIN IN VITRO	51
I. Effets de l'inhibition des extraits du venin de scorpion <i>Buthus matensii</i> Karsch sur la croissance des cellules MCF-7 du cancer du sein humain	52
1. Expérience de survie cellulaire	52
2. Détection des protéines de l'apoptose par immunocytochimie	54
3. Effet du venin de <i>Buthus matensii</i> Karsch sur le cycle cellulaire des cellules MCF-7.....	55
4. Effets du venin <i>Buthus matensii</i> Karsch sur l'expression de la protéine CyclineD1 liée au cycle cellulaire	56
5. Conclusion.....	57
II. Effets de l'inhibition des extraits du venin de scorpion <i>Androctonus bicolor</i> sur les cellules du cancer du sein humain.....	58
1. Effet cytotoxique du venin d' <i>Androctonus bicolor</i>	58
2. Évaluation de la mort cellulaire.....	59
3. Analyse du cycle cellulaire	61
4. Conclusion.....	62

Index des tableaux

Tableau I : Le classement des facteurs de risques en fonction du risque relatif (RR) (9)	19
Tableau II : Les principales molécules utilisées en chimiothérapie du cancer du sein (37, 38)	33
Tableau III : Les principaux scorpions présentant un effet antitumoral (67)	48

Index des figures

Figure 1 : Evolution du taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein entre 1980 et 2012 en France (7).....	17
Figure 2 : L'anatomie du sein (13).....	20
Figure 3 : Les 3 étages de Berg utilisés en chirurgie du cancer du sein (14)	21
Figure 4 : Le processus de cancérisation (17).....	23
Figure 5 : La régulation du cycle cellulaire par les complexes CDK-cycline (22)	25
Figure 6 : Le rôle de p53 dans le cancer (26)	26
Figure 7 : Les voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose (27)	27
Figure 8 : La classification TNM (12)	29
Figure 9 : Les différents types de chirurgies pour traiter le cancer du sein (12)	31
Figure 10 : La morphologie du scorpion (6).....	43
Figure 11 : Effets du venin de <i>Buthus matensii</i> Karsch sur le pourcentage d'inhibition des cellules cancéreuses du sein humain (MCF-7) en fonction du temps (71).....	52
Figure 12 : Effets de différentes concentrations du venin de <i>Buthus matensii</i> Karsch sur le taux de survie des cellules cancéreuses mammaires humaines (MCF-7) (71)	53
Figure 13 : Effets du venin de <i>Buthus matensii</i> Karsch sur l'expression des protéines apoptotiques (71)	54
Figure 14 : Pourcentage de cellules dans le cycle cellulaire avec le venin de <i>Buthus matensii</i> Karsch et sans venin (71).....	55

Figure 15 : Visualisation des protéines par Western Blot de l'effet du venin de <i>Buthus matensii</i> Karsch à 600 µg/ml sur l'expression de la protéine CyclinD1 liée au cycle cellulaire (71).....	56
Figure 16 : Pourcentage de cellules viables du venin d' <i>Androctonus bicolor</i> sur les cellules MDA-MB-231 à 24 h de traitement et 48 de traitement (72)58	
Figure 17 : Cellules observées au microscope en contraste de phase avec de l'Iodure de Propidium (PI) et traitées au DAPI (72).....	59
Figure 18 : Pourcentage de cellules viables en apoptose et en nécrose à 24h et 48h de traitement, observées par immunofluorescence (72)	60
Figure 19 : Pourcentage de cellules en G0/G1, S et G2/M à 24h et 48h de traitement (72)	61

Liste des abréviations

AB : *Androctonus bicolor*

ACR : American College of Radiology

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AES : Auto-Examen des Seins

BAX: Bcl-2- Associated protein X

BI-RADS: Breast Imaging-Reporting and Data System

BCL2: B-Cell Lymphoma 2

BmK: *Buthus matensii* Karsch

BRCA: Breast Cancer

CDK: Cycline Dépendante Kinase

FEC: 5-FU-Epirubicine-Cyclophosphamide

FCH: Facteurs de Croissance Hématopoïétiques

GLP-1: Glucagon-Like-Peptide

Hb: Hémoglobine

HER: Human Epidermal Growth factor receptor

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MCF-7: Michigan Cancer Foundation-7

MPF: Mitosis Promoting Factor

MTT: 3-(4, 5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide

P53: Protéine 53

pRb : protéine du Rétinoblastome

RR : Risque Relatif

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

THS : Traitement Hormonal Substitutif

Introduction

La connaissance du cancer du sein remonte à l'antiquité. En effet un document datant de l'an 3000 à 2500 avant J-C et appartenant à Imhotep (médecin égyptien) dans lequel le cancer du sein était décrit, a été retrouvé (1).

Dans la tradition de la Grèce antique, Asclépios, dieu de la médecine, (dont le bâton est retrouvé dans le symbole de la médecine) soignait déjà le cancer du sein (1).

C'est au XIII^{ème} et XIV^{ème} siècle, que H. de Mondeville et G. de Chauliac ont mis à disposition des instruments pour permettre l'ablation de la tumeur. Cependant, l'absence d'anesthésie et les infections dus à l'absence d'asepsie rendaient la chirurgie inefficace (1).

C'est au XIX^{ème} siècle, que la chirurgie devient plus sûre, notamment avec la découverte de l'anesthésie (2).

Puis au XX^{ème} siècle, l'arrivée de la chimiothérapie et de la radiothérapie révolutionne la prise en charge (2).

Aujourd'hui, le cancer du sein reste le cancer le plus diagnostiqué chez la femme dans le monde (il représente environ un quart des cancers détectés chez la femme) (3).

En 2012, environ 1 670 000 nouveaux cas de cancer du sein et 521 907 décès ont été recensés dans le monde chez la femme. Il est le cancer le plus mortel chez la femme malgré une augmentation importante des nouveaux cas de cancer du poumon chez la femme (4, 5).

Par conséquent, il est nécessaire pour les chercheurs de développer des anticancéreux efficaces et peu toxiques. Outre la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, une attention de plus en plus grande est accordée aux thérapies biologiques.

Dans la nature, certains animaux venimeux peuvent être sources de molécules thérapeutiques. En effet, il existe actuellement des médicaments issus de ces venins délivrés tous les jours dans les pharmacies et les hôpitaux. Ils sont utilisés dans le traitement du diabète, de l'hypertension artérielle, et de la douleur.

Parmi ces venins, on retrouve celui du scorpion dans lequel il y a des mélanges complexes de toxines protéiques et non protéiques. Les composants non protéiques sont les lipides, les acides organiques et une petite quantité d'acides aminés libres. Les principaux composants actifs sont protéiques, et la majorité d'entre eux sont des polypeptides constitués de 20 à 80 acides aminés (6).

Il a attiré l'attention des scientifiques au cours de ces dernières années en raison de ses effets physiologiques. Il est connu pour avoir une activité antiépileptique, anticancéreuse, analgésique et fibrinolytique (6).

Dans cette thèse, nous nous intéresserons dans une première partie au cancer du sein en présentant les facteurs de risque, les moyens de dépistage, le développement cancéreux, ainsi que les différents traitements actuellement disponibles.

Puis, une deuxième partie sera consacrée à l'utilisation des venins en médecine avant de décrire avec plus de précision le scorpion et son venin. Puis nous présenterons les molécules issues de venins actuellement en recherche en cancérologie ainsi que les venins de scorpions qui posséderaient des effets anti-cancéreux

Dans une troisième partie, nous développerons deux études qui démontrent l'éventuel effet anti cancéreux du venin de scorpion et qui pourraient ouvrir de nouvelles perspectives de traitements dans les années à venir.

Partie 1 : le cancer du sein

Dans cette première partie, le cancer du sein est abordé avec notamment son épidémiologie, les facteurs de risque, l'anatomie du sein et les traitements actuels pour traiter ce cancer. Une partie sur le développement cancéreux sera développée afin de comprendre les mécanismes antitumoraux du venin de scorpion dans ce cancer.

I. Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme aujourd'hui en France, avec 58 459 nouveaux cas et 12 146 décès en 2018 (7) devant le cancer colorectal et le cancer des poumons .

L'âge moyen au décès est de 74 ans (7) .

Le taux d'incidence a augmenté en passant de 56,3 cas pour 100 000 habitants par an à 97,8 cas pour 100 000 habitants par an (7) entre 1980 et 2005. L'augmentation initiale pourrait s'expliquer par l'augmentation du nombre de dépistage ou l'augmentation du nombre de cas. Puis le taux est passé de 97,8 cas pour 100 000 habitants par an à 88,0 cas pour 100 000 habitants par an (figure 1).

Le taux de mortalité est relativement stable entre 1980 et 2000. Puis à partir de l'année 2000, il passe de 18,9 cas pour 100 000 habitants à 15,7 cas pour 100 000 habitants. Cette diminution pourrait s'expliquer par une meilleure prise en charge (figure 1) .

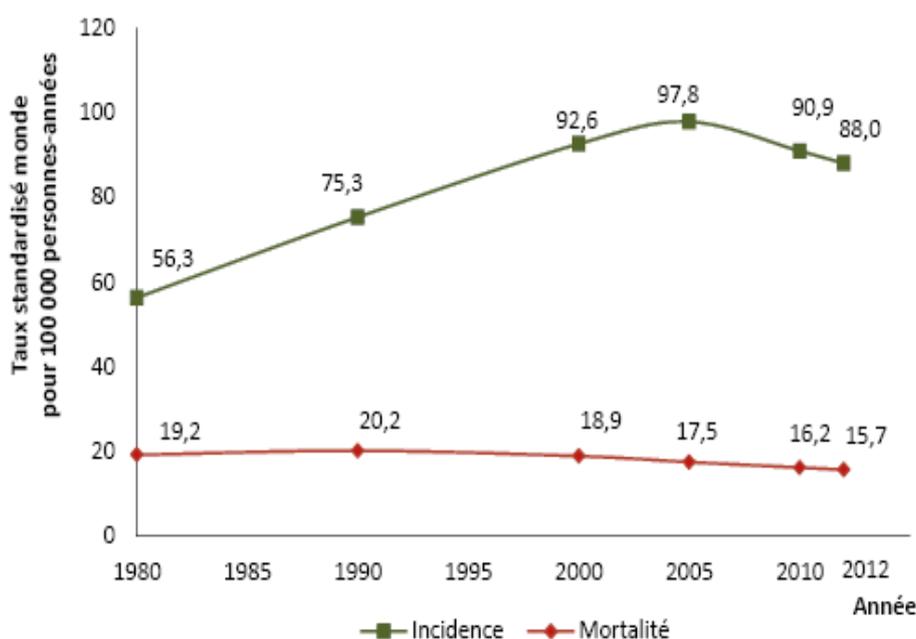


Figure 1 : Evolution du taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein entre 1980 et 2012 en France (7)

II. Les facteurs de risque

1. Facteurs de risque liés à l'âge

C'est le facteur de risque majeur de développer un cancer du sein. En effet, 80% se développent à partir de 50 ans (8).

2. Facteurs de risque liés au mode de vie

Aux Etats-Unis, selon certaines études, 30% des cancers du sein seraient dus aux facteurs hygiéno-diététiques (9).

Ainsi :

-la consommation d'alcool : selon certaines études, la consommation d'un verre d'alcool par jour augmente de 10% le risque de contracter un cancer du sein (10).

-le tabac : les femmes qui consomment du tabac ont un risque plus élevé d'en développer un que celles qui vivent avec le tabagisme passif selon l'INSERM (11).

-le surpoids et l'obésité : ces deux facteurs pourraient augmenter le risque surtout après la ménopause (11).

-une alimentation déséquilibrée : les résultats d'une étude (*Women's Health Initiative* (WHI)) menée sur environ 49 000 femmes ménopausées a montré qu'une diminution des apports énergétiques (apportés par les mauvaises graisses) et une augmentation des apports en fruits, légumes et fibres végétales auraient permis une baisse de 9% de l'incidence du cancer du sein sur 8 ans (9).

3. Facteurs de risque hormonaux

Une puberté précoce c'est-à-dire avant 12 ans et une ménopause tardive peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein (communication personnelle).

Une grossesse tardive (> 30 ans) et une nulliparité sont également des facteurs de risque (12).

L'utilisation de la pilule a été longtemps un sujet controversé. Des études ont montré que la prise de contraceptifs oraux accroît légèrement le risque (environ 5 cas pour 100 000 femmes). Il est augmenté lorsque la prise de la pilule a débuté avant 20 ans et il est plus élevé durant les années de prise et diminue à l'arrêt (12).

Un THS c'est-à-dire un traitement hormonal substitutif de la ménopause augmente légèrement le risque après 3 ans de traitement (12).

4. Facteurs de risque familiaux

Un antécédent de cancer du sein dans la famille est aussi un facteur de risque. Lorsqu'un parent du 1^{er} degré (mère, fille, sœur) est atteint, cela multiplie le risque par 3. En effet, 20% à 30% des cancers du sein se développent chez des femmes ayant des antécédents familiaux (12).

5. Facteurs de risque génétiques

Une mutation d'un des gènes impliqués dans le cancer du sein (BRCA 1/BRCA 2) accroît le risque (cela concerne 5 % des femmes atteintes) (9) .

Lorsque des personnes de la famille sont aussi porteurs de cette mutation, il y a un risque pouvant aller jusqu'à 85% (12).

Les facteurs de risque ont été classés par la notion de risque relatif par les statisticiens (tableau I). Certains facteurs pour les risques relatifs (RR) faibles sont encore discutés :

Tableau I : Le classement des facteurs de risques en fonction du risque relatif (RR) (9)

Groupe à haut risque (RR>4)	Groupe à risque modéré (RR 2 et 4)	Groupe à risque faible (RR entre 1 à 2)
-antécédent personnel ou familial de lésions d'hyperplasie atypique	-antécédent familial de cancer du sein unilatéral post-ménopausique	-consommation d'alcool
-antécédent personnel de cancer du sein	-première grossesse tardive ou une nulliparité	-premières règles avant 12 ans
-syndrome de prédisposition familiale au cancer du sein (mutation de BRCA 1 ou BRCA2)	-obésité post-ménopausique	-traitement substituf hormonal ?
-antécédent familial de cancer du sein bilatéral et/ou pré ménopausique	-antécédent personnel de cancer de l'ovaire ou de l'endomètre	-niveau socio-économique élevé ?
	-mastopathie proliférative bénigne	-facteurs alimentaires ?
	-antécédent d'irradiation	

III. Le sein

1. L'anatomie du sein

C'est une glande dite exocrine qui se situe au niveau du thorax, en avant du grand pectoral. A son sommet, se trouve la plaque aréolo-mamelonnaire (13).

Dans chaque sein, on trouve une glande mammaire composée de plusieurs compartiments. Dans chaque compartiment il y a des lobes eux même divisés en lobules et ces éléments sont entourés de tissu graisseux (figure 2) (13).

La quantité de tissu graisseux dépend de l'âge, de la morphologie et des hormones.

On retrouve également une quinzaine de canaux galactophores qui se réunissent au niveau du mamelon (14).

Des veines et artères notamment l'artère thoracique latérale, interne, axillaire traversent cette glande pour la vasculariser (14).

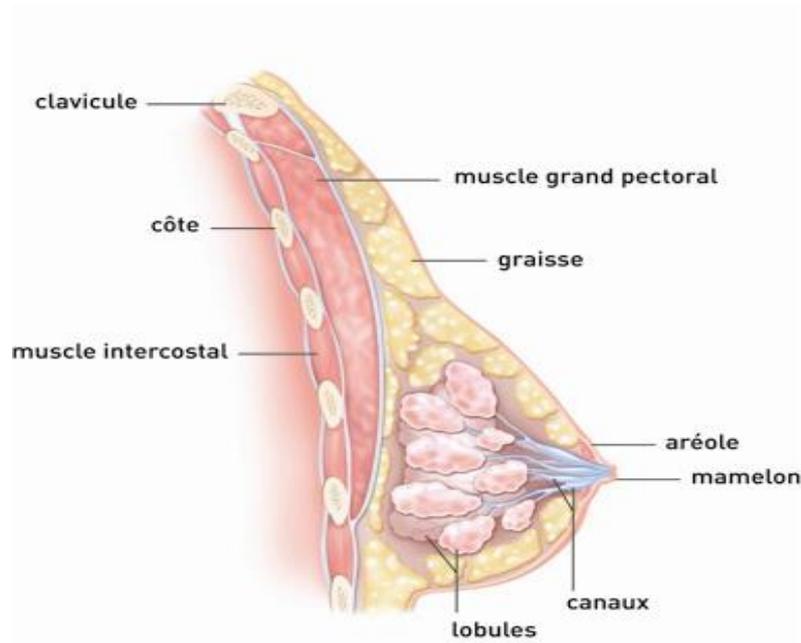


Figure 2 : L'anatomie du sein (13)

2. Le système lymphatique

Le drainage lymphatique est assuré par deux groupes de ganglions :

-les ganglions para-sternaux : ils sont au niveau des trois premiers espaces intercostaux.

-les ganglions axillaires : pectoraux, postérieurs, latéraux, centraux et apicaux (5 groupes).

Ces derniers sont classés en étages de Berg (figure 3) qui ont un intérêt important en chirurgie cancéreuse.

Niveau I : Ganglions latéraux et inférieurs au bord externe du muscle petit pectoral

Niveau II : Ganglions sous le petit pectoral

Niveau III : Ganglions en dedans et au-dessus du petit pectoral (14)

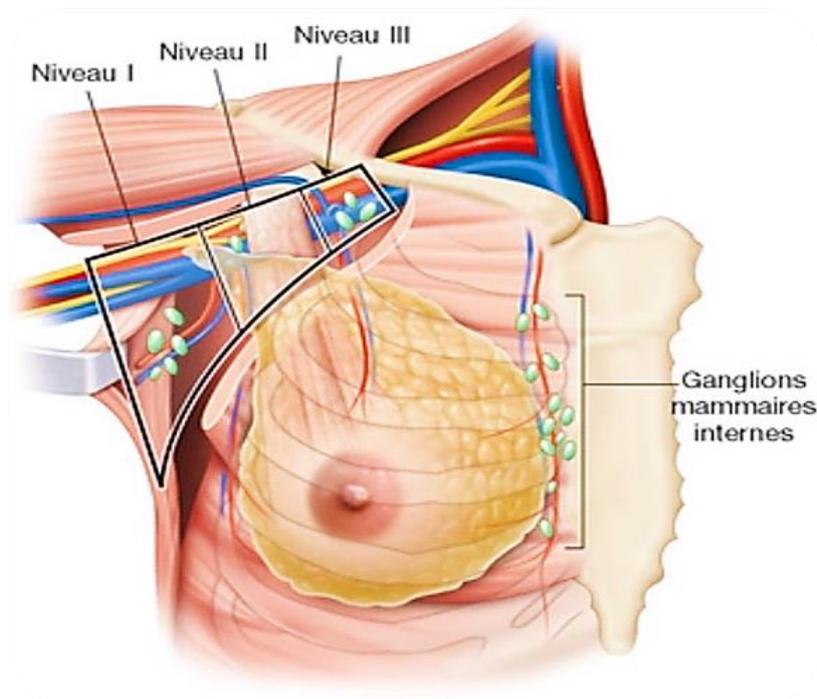


Figure 3 : Les 3 étages de Berg utilisés en chirurgie du cancer du sein (14)

III. Le développement cancéreux

1. La classification du cancer du sein

Le cancer du sein se développe dans les glandes mammaires à partir des membranes cellulaires des canaux ou des lobules et peut être classé en 2 catégories (15).

Au départ, le cancer est localisé. Il va ensuite proliférer vers les ganglions lymphatiques et lorsqu'il va devenir métastatique, il peut toucher les poumons, le foie et d'autres organes (15).

Lorsque le **carcinome est in situ**, il se développe au niveau des canaux ou des lobules, toutefois il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire.

Il peut être canalaire, c'est le plus fréquent, et est détecté par mammographie (communication personnelle). Il y a également des carcinomes lobulaires qui sont rencontrés, ils sont cependant plutôt rares et sont détectés par biopsie (15).

Dans le **carcinome infiltrant**, il y a envahissement des tissus voisins notamment les ganglions axillaires. 70 % des cancers infiltrants sont canaux (15).

Le déroulement du cycle cellulaire et le développement cancéreux sont directement liés. En effet, un dérèglement au niveau du cycle et notamment de l'apoptose induit le processus de cancérisation (16).

2. Le processus de cancérisation

Il se déroule en 3 étapes comme on le voit dans la figure 4.

Au départ, la cellule est dite normale et reçoit un signal extérieur chimique (tabac, amiante,...) ou physique (radiations UV, radiations gamma,...) qui provoque une lésion irréversible au niveau de l'ADN. La cellule subit alors des mutations qui peuvent être de type faux sens, substitution, délétion, inversion qui vont engendrer une multiplication de la cellule avec les erreurs qu'elle a subi et créer une cellule cancéreuse : **c'est l'étape d'initiation** (17).

Puis les cellules initiées vont continuer à être stimulées par le biais des promoteurs comme les hormones œstrogènes dans le cancer du sein par exemple : **c'est l'étape de promotion** (17).

Et pour finir, la cellule continue de se diviser de façon anarchique en échappant à l'apoptose : **c'est l'étape de progression** (18).

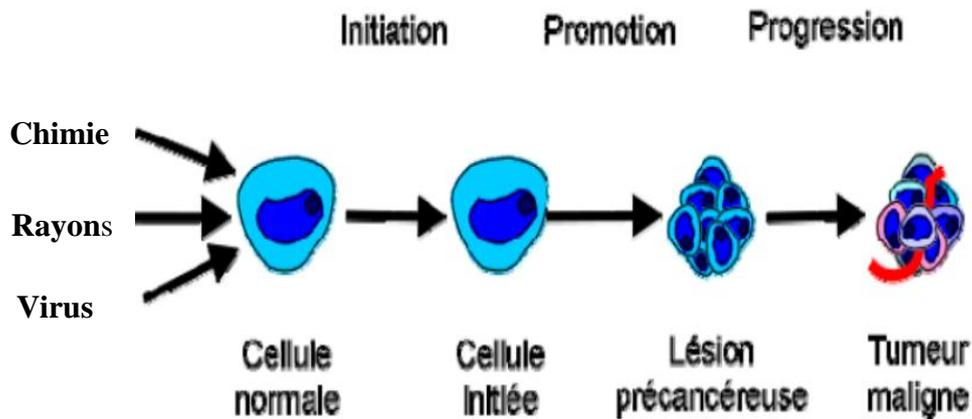


Figure 4 : Le processus de cancérisation (17)

3. La régulation du cycle cellulaire, apoptose et cancer

a. Le cycle cellulaire

Il comporte plusieurs étapes qui sont G₀, G₁, S, G₂ et la mitose (19) :

G₀ est la phase de repos jusqu'à que des facteurs externes déclenchent l'entrée en cycle cellulaire (19).

G₁ « gap », durant cette étape, la cellule se multiplie en utilisant des éléments moléculaires. A cette étape, rien n'est détectable à l'extérieur de la cellule mais à l'intérieur, il y a la synthèse de protéines et des transcriptions qui permettent à la cellule de passer en division cellulaire (19).

De plus, c'est durant cette étape que la traduction et la transcription vont avoir lieu pour synthétiser des éléments nécessaires à la suite du cycle comme des acides aminés et des protéines cyclines (19).

La quantité Q d'ADN est alors constante (19).

S « synthèse », c'est l'étape durant laquelle l'ADN se réplique grâce aux ADN polymérase qui vont polymériser 5000 nucléotides par seconde. Pendant cette étape, des mécanismes interviennent pour corriger des erreurs pour éviter les mutations. Il y a aussi croissance de la cellule (19).

La quantité d'ADN est doublée (2Q), en effet chaque molécule d'ADN se réplique et donne 2 molécules d'ADN (19).

G₂, pendant cette étape, le matériel génétique contenu à l'intérieur de la cellule est en double. C'est une phase « gap » identique à la G₁.

La quantité d'ADN reste à $2Q$.

-la phase M, la Mitose est la division cellulaire et comporte 4 phases (18, 19) :

- **La prophase** : c'est la première étape. L'ADN se condense et forme des chromosomes visibles. L'ADN s'enroule autour de protéine. Il y a alors un chromosome double avec 2 chromatides et chaque chromatide est constitué d'une molécule d'ADN issue de la réplication. L'enveloppe nucléaire quant à elle se disperse.
- **La métaphase** : le matériel génétique se place dans le plan équatorial.
- **L'anaphase** : les chromatides de chaque chromosome se séparent et migrent vers chaque pôle.
- **La télophase** : l'ADN se décondense et se déroule, l'enveloppe nucléaire réapparaît à chaque pôle de la cellule et la cellule termine sa division.
On a alors 2 cellules distinctes.

Tout au long du cycle, différents éléments viennent le réguler. Ainsi, la compréhension de cette régulation est primordiale pour comprendre le développement cancéreux et les traitements.

b. La régulation du cycle cellulaire par les cyclines

L'entrée en mitose est assurée par le complexe CDK1-CyclineB (21) qui comprend une CDK (Kinase cycline dépendante) qui est la sous-unité catalytique et une cycline qui est la sous-unité régulatrice qui permettra d'activer une CDK. Ce complexe a un rôle essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire en déclenchant les différentes phases du cycle. Une même cycline peut activer des CDK différents (21). La régulation de ce complexe se fait par phosphorylation/déphosphorylation (figure 5).

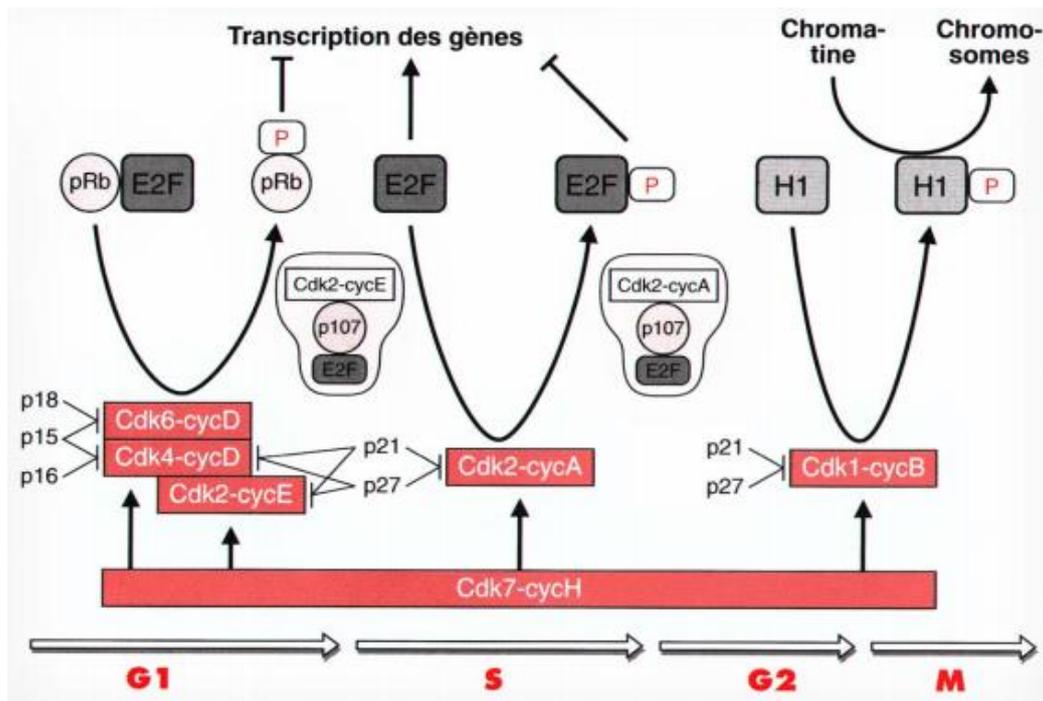


Figure 5 : La régulation du cycle cellulaire par les complexes CDK-cycline (22)

Il existe des cyclines dites **mitotiques** qui participent à la division cellulaire. Ce sont les cyclines A et B. Et des cyclines dites **cyclines G1** qui sont les cyclines C et D présentes à la phase G1 et permettent l'activation des CDK-4 et 6 pour la cycline D1 (22).

La cyclineD1 se lie à CDK-4 et CDK-6 (figure 5) pour phosphoryler la protéine RB (pRb) qui est une protéine ayant un rôle de contrôle négatif sur le cycle cellulaire et qui possède ainsi un rôle anti tumorale. Elle bloque la phase G1 via le facteur de transcription E2F. Sans pRb la cellule serait toujours en division (22).

Quand pRb n'est pas phosphorylée, elle est active et ne libère pas le facteur E2F et il y a alors le blocage du passage de la phase G1 à S (22).

Quand pRb est phosphorylée, elle est inactive et le facteur E2F est libéré, il y a alors transition de la phase G1 à S (22).

CyclineD1 possède un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire pendant la phase G1 et cette protéine est surexprimée dans environ 50% des cas de cancer du sein et dans d'autres cancers (22, 23).

4. Le contrôle du cycle cellulaire

Ce contrôle permet de réparer l'ADN, de vérifier la duplication complète de l'ADN et s'assurer qu'il y a eu une croissance suffisante (25).

La protéine P53 qui est anti-oncogénique favorise la réparation des dommages qui ont eu lieu en déclenchant l'apoptose. Elle est synthétisée à partir du golgi dans le cytosol et va ensuite dans le noyau. Elle vérifie la transcription des gènes importants impliqués dans la réplication de l'ADN, la mort cellulaire et le cycle cellulaire (25) .

La mutation de P53 est présente dans 30 % des cancers dont le cancer du sein, il n'y a alors pas de protéine P53 active pour déclencher l'apoptose (figure 6) (26).

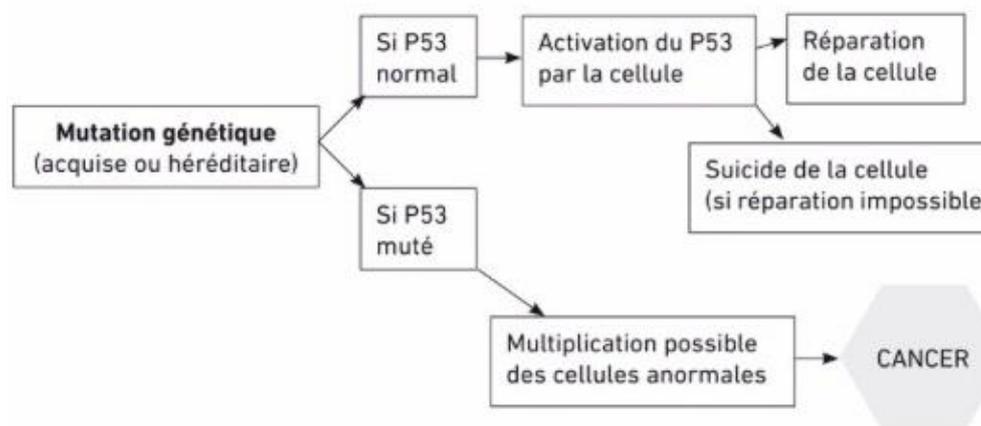


Figure 6 : Le rôle de p53 dans le cancer (26)

5. L'apoptose

L'apoptose est une « mort cellulaire programmée » médiée par des facteurs pro et anti-apoptotiques (26).

L'apparition d'un cancer est le résultat d'un déséquilibre entre l'apoptose et la prolifération cellulaire. En effet, une inhibition de l'apoptose favorise le développement tumoral (27).

Elle comprend 2 voies qui sont la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (26).

- **La voie extrinsèque**

La cellule présente à sa surface un récepteur de mort cellulaire comme TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor) qui se lie à des facteurs solubles qui permettent l'activation de la caspase-8 qui active ensuite la caspase-3 (figure 7) ce qui conduit à la mort cellulaire (26).

Au niveau cellulaire, la cellule subit des changements avec une condensation de la cellule et un noyau fragmenté (26).

- **La voie intrinsèque : la voie mitochondriale**

Elle se déroule au niveau de la mitochondrie. Lorsque l'ADN est endommagé, il y a une augmentation de la production de la protéine p53 qui est anti-oncogénique, ce qui permet de stimuler les protéines pro-apoptotiques (Bax, Bak) (27).

Tout d'abord, il y a libération du cytochrome C dans le cytosol. Le cytochrome C recrute ensuite APAF-1 qui à son tour recrute la caspase-9 qui active la caspase-3 par protéolyse ce qui entraîne l'apoptose (16).

Il y a également des protéines anti-apoptotiques Bcl2 et Bclx1 qui vont bloquer la libération du cytochrome C (27). Les 2 voies sont liées entre elles (figure 7) :

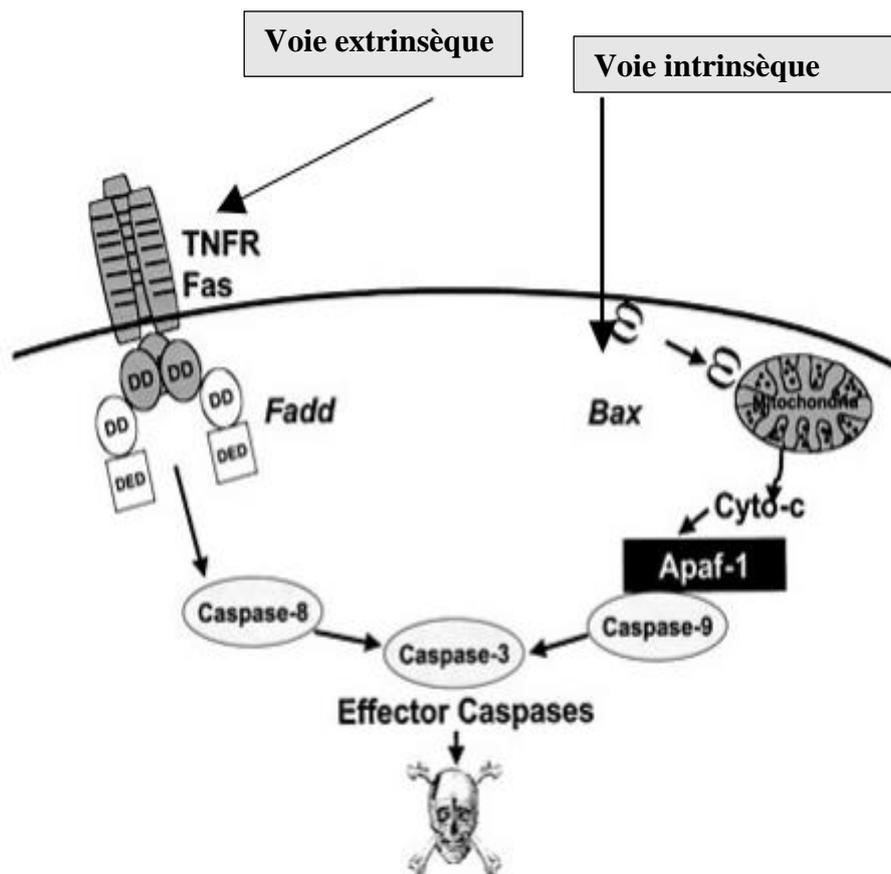


Figure 7 : Les voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose (27)

Après avoir vu l'épidémiologie ainsi que les facteurs de risque et le mécanisme cellulaire du développement cancéreux de plus près, nous allons nous intéresser aux moyens de dépistage et aux traitements actuels.

Il existe différents moyens de dépistage tels que la mammographie, l'examen clinique, l'IRM et la biopsie à disposition des médecins.

IV. Le dépistage du cancer du sein

1. La mammographie

C'est une technique de dépistage qui repose sur l'utilisation de rayons X et d'une technique de compression des seins entre deux plaques (28). C'est l'un des principaux moyens de dépistage au cours duquel 2 clichés par sein sont réalisés. Elle est recommandée aux femmes de plus de 50 ans tous les ans (29).

Elle permet de dépister des anomalies classées en 6 catégories du système BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) (12) :

- ACR0 : en attente
- ACR1 : normal
- ACR2 : bénin
- ACR3 : surveillance bénin probable
- ACR4 : indéterminé ou suspect
- ACR5 : cancer

2. L'examen clinique

Il est effectué par un médecin qualifié et consiste à palper le sein en effectuant une pression afin de détecter des anomalies telles que la présence d'une masse ou d'un nodule, d'une rétractation du mamelon, la présence de signes inflammatoires et une adénopathie axillaire et/ou sus claviculaire (12).

Il est systématiquement effectué chez les femmes de plus de 40 ans au moins une fois par an (12).

Il ne faut pas le confondre avec l'AES (Auto-Examen des Seins) dont les preuves sont encore discutées (12).

3. L'IRM

L'Imagerie par Résonance Magnétique est un moyen de dépistage non systématique qui repose sur une technique d'imagerie obtenue grâce à un appareil d'imagerie qui utilise l'hydrogène présentes dans le corps (30). En effet, la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons va être observer. Elle est utile après le diagnostic et apporte plus de précision que la mammographie ou l'examen clinique pour les femmes présentant un haut risque (mutation du gène BRCA par exemple). En effet, elle permet d'indiquer la taille de la tumeur, et l'envahissement de la paroi thoracique de façon précise (31).

4. La biopsie

Lorsqu'une tumeur est détectée, une cytoponction est réalisée sur cette masse tumorale pour détecter des éventuelles cellules malignes (communication personnelle). Le grade de la tumeur est ensuite vérifié par l'examen histologique du prélèvement biopsique. Le stade est estimé selon la classification TNM (12).

5. La classification TNM

Elle permet de situer le stade du cancer. L'acronyme TNM signifie Taille de la tumeur, Node en l'anglais qui signifie ganglion, et Métastase (12).

Stade	Tumeur	Ganglion lymphatique régional/Métastases à distance
0	Tis	N0/M0
IA	T1*	N0/M0
IB	T0	N1mi/M0
	T1*	N1mi/M0
IIA	T0	N1 [†] /M0
	T1*	N1 [†] /M0
	T2	N0/M0
IIB	T2	N1/M 0
	T3	N0/M0
IIIA	T0	N2/M0
	T1*	N2/M0
	T2	N2/M0
	T3	N1/M 0
IIIB	T3	N2/M0
	T4	N0/M0
	T4	N1/M 0
IIIC	T4	N2/M0
	Tout T	N3/M0
IV	Tout T	Tout N/M 1

Figure 8 : La classification TNM (12)

T1 inclut T1mi*

Le stade 0 correspondant à la taille Tis indique un carcinome *in situ* (12).

Ensuite, la **taille** de la tumeur varie de $T1 \leq 2$ cm à $T3 \leq 5$ cm et $T4$ =toute taille, qui correspondent respectivement aux stades IA à IV (12)

Concernant la présence ou non de **ganglions**, dans les stades 0 et IA il n'y a aucune extension aux ganglions à proximité (12).

A partir du stade IB et jusqu'au stade IV, il y a présence de 1 à 3 ganglions pour N1 (12).

Et N1mi indique la présence de ganglions N1 avec des micro-métastases. Et N2 signale la présence de plusieurs ganglions et de micro métastases (12)

Et enfin, concernant les **métastases**, M0 indique qu'il n'y a pas de métastase et M1 la présence de métastases (11).

6. Le bilan d'extension

Il est effectué lorsque les facteurs pronostiques sont connus et en cas de risque métastatique.

Le bilan d'extension comprend :

- Une échographie hépatique
- Une scintigraphie osseuse
- RP et marqueurs en option (32).

V. Les traitements du cancer du sein

Les différents traitements sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

1. La chirurgie

a. La chirurgie conservatrice

Il s'agit d'une tumorectomie qui correspond à une mastectomie partielle (figure 9). Le chirurgien retire la tumeur en passant au large pour garder le sein le plus intact possible. Il faut que les berges soient saines (33).

Une radiothérapie est toujours réalisée par la suite (34).

Cette intervention est indiquée lorsque la tumeur est assez petite par rapport au sein et lorsque la tumeur est grande, on effectue préalablement une chimiothérapie pour diminuer sa taille (33).

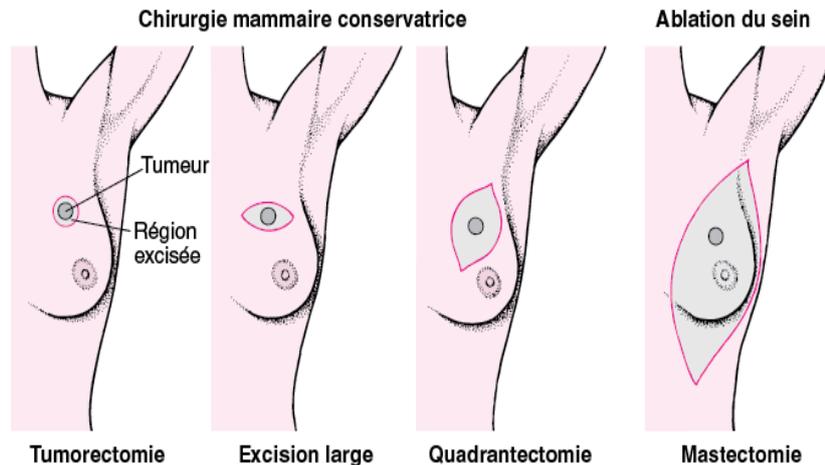


Figure 9 : Les différents types de chirurgies pour traiter le cancer du sein (12)

- **La chirurgie du ganglion sentinelle**

L'exérèse de ce ganglion (regroupe les ganglions proches de la tumeur) permet de savoir si la tumeur s'infiltré au-delà du sein et si les ganglions lymphatiques contiennent des cellules cancéreuses (34) .

Pour déterminer la localisation, un colorant bleu (bleu patenté) et/ou un produit radioactif est injecté (34).

Si l'examen est positif, un curage axillaire est alors effectué. Il va permettre de retirer les cellules cancéreuses qui se sont propagé aux ganglions lymphatiques (34).

- **La chirurgie non conservatrice**

Il s'agit-là d'une mastectomie. Dans cette intervention, le sein est retiré dans sa totalité. Un curage axillaire complet des étages de Berg est également réalisé (33).

Elle est indiquée lorsque la taille de la tumeur est trop importante par rapport à la taille du sein (33).

2. La radiothérapie

Le principe de ce traitement repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses afin de limiter leur multiplication. Ces rayonnements sont dirigés vers une structure anatomique précise tout en évitant de toucher le tissu sain autour (35).

On peut réaliser la radiothérapie métabolique (externe). Elle repose sur l'utilisation d'une source externe (un accélérateur à particules) pour traiter la zone. Une dose de radiation (50 Gray en général) est délivrée sur 5 semaines dans le schéma de traitement de référence (36). C'est la technique la plus utilisée dans ce cancer (35).

Il existe également la curiethérapie, durant laquelle on place à l'intérieur du corps une source radioactive (le radio isotope Iridium 192) qui est en contact direct avec la tumeur (35).

La radiothérapie présente des effets indésirables de deux types. Les effets transitoires sont une asthénie, une modification cutanée avec notamment des rougeurs et le changement de la morphologie du sein (37) Les effets à long terme sont un lymphoedème, des lésions aux niveaux des côtes et des séquelles cardiaques et/ou pulmonaires (37).

3. La chimiothérapie

Les molécules utilisées en chimiothérapie agissent en bloquant la division cellulaire. Elle est utilisée en fonction du stade du cancer mais également en fonction de l'âge, l'état de santé du patient, et le risque de récurrence. Elle est réalisée avant ou après la chirurgie (38).

Quand elle est administrée avant la chirurgie, elle est dite néoadjuvante. Et lorsqu'une chirurgie est réalisée avant, la chimiothérapie est adjuvante (38).

Lorsqu'elle est effectuée après la chirurgie, un délai de 3 à 6 semaines est respecté (39).

Un protocole qui associe différentes molécules est adapté à chaque patiente et peut durer jusqu'à 2 ans. Le protocole de base est le FEC (5FU, Epirubicine, Cyclophosphamide), il se déroule en 4 à 6 séances toutes les 3 semaines (35, 38). Il y a également le protocole EpiTax (Epirubicine-Taxotère) et le FT (5-F- Taxotère) (39).

Les agents majeurs de la chimiothérapie du cancer du sein ont été classés selon leur mode d'action (tableau II) :

Tableau II : Les principales molécules utilisées en chimiothérapie du cancer du sein (37, 38)

Familles	Molécules	Mode d'action
Anthracyclines	Doxorubicine Epirubicine	Inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN
Taxanes	Docétaxel (taxotère)	Action sur le fuseau
Analogues des pyrimidines	5-fluorouracile	Incorporation dans l'ADN Inhibition des ADN polymérases
Moutardes à l'azote (=alkylant)	Cyclophosphamide	Inhibition totale de synthèse ou synthèse d'un produit anormal

Les effets indésirables de la chimiothérapie sont nombreux. Il y a tout d'abord **les nausées et vomissements** qui interviennent après la séance de chimiothérapie (40).

Un anti émétique est prescrit dès la première séance. La molécule Aprepitant (Emend ®) qui agit en tant qu'antagoniste des récepteurs de la neurokinine est utilisée seule à la posologie de 125 mg à J1 puis à 80 mg à J2 et J3. Elle peut aussi être associée à des corticoïdes et des sétrons (40).

Les antagonistes à la dopamine peuvent également être utilisés. Certaines molécules sont plus émétisantes que d'autres (40).

Des règles hygiéno-diététiques sont préconisées afin de limiter cet effet indésirable. Elles consistent à fractionner les repas, à prendre des compléments alimentaires hyperprotéinés pour limiter la perte de poids, à s'hydrater correctement (au moins 1,5 L par jour), et à proposer des plats froids pour limiter les odeurs (40) .

L'alopecie est un autre effet indésirable fréquent. Elle apparaît de façon progressive et est généralement temporaire. Cet effet intervient à partir de la 2^{ème} semaine après la première séance. L'utilisation d'un casque réfrigéré est recommandée pour limiter cet effet indésirable (41).

Il peut aussi y avoir **une mucite**, qui est un érythème de la muqueuse buccale avec une sensation de brûlure, de douleurs et de rougeurs (42). Cet effet est prononcé quand le 5FU ou la capécitabine sont utilisés (42).

Pour la traiter, on utilise un bain de bouche au bicarbonate de sodium et des antifongiques. On adapte l'alimentation en consommant de la nourriture tiède et en s'hydratant suffisamment. Il est également conseillé d'éviter le tabac et l'alcool (41, 42) .

Les diarrhées sont fréquentes durant la chimiothérapie. Ainsi, un anti-diarrhéique tel que l'opéramide et/ou racécadotril sont prescrits. Il est conseillé de limiter la consommation de fibres et de produits laitiers et de favoriser la consommation de riz, de pâtes, de carottes par exemple (43).

La chimiothérapie entraîne la destruction des polynucléaires neutrophiles (PNN) ce qui provoque **une neutropénie** ($PNN < 1700 /mm^3$) qui augmente le risque d'infection (communication personnelle). Cette toxicité est le plus souvent réversible, non cumulative et dose dépendante. C'est une urgence médicale lorsque les $PNN \leq 500/mm^3$ (44).

Pour pallier cet effet, des facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) sont prescrits. Ils stimulent la synthèse des polynucléaires neutrophiles et renforcent leurs fonctions (44).

En sous-cutanée et en intraveineux, Neupogen® (Filgrastim) ou Granocyte ® (Lenograstim) sont administrés. En sous-cutanée, ce sera uniquement Neulasta ® (PegFilgrastim) (44).

L'anémie qui est un autre effet indésirable de la chimiothérapie se traduit par une importante fatigue, un essoufflement, et une qualité de vie du patient diminuée. Biologiquement, elle se traduit par un taux d'hémoglobine (Hb) < 13 g/dl chez l'homme et un taux d'Hb < 12 g/dl chez la femme (45).

Selon *Hedenus et al. Med* (45), 75 % des patients atteints de cancers sont concernés. Lorsque le taux d'Hb est inférieur à 7,5-8 g/dl, on effectue une transfusion d'érythropoïétine avec les molécules Epoétine alpha (Eprex ®) ou Darbepoétine alfa (Aranesp ®) (45).

Et enfin, une **toxicité cardiaque** peut être observée avec certaines molécules notamment les anthracyclines (38).

4. Les thérapies ciblées

Le récepteur HER (Human Epidermal growth factor Receptor) a été identifié ces dernières années et est surexprimé dans jusqu'à 20% des cancers du sein. Il favorise la croissance des cellules cancéreuses. Les thérapies ciblées permettent de cibler ce récepteur pour traiter le cancer du sein (46).

Les effets indésirables de ces traitements sont nettement moins importants que la chimiothérapie. En général, ce sont des diarrhées, un syndrome main-pied et une asthénie qui sont observés (47).

Il y a deux molécules principales qui sont utilisées actuellement. Le lapatinib qui agit en inhibant la tyrosine kinase anti HER 1 et 2, est indiqué en association avec le capécitabine ou à un inhibiteur de l'aromatase (chez les patientes ménopausées) (48).

Le trastuzumab qui est un anticorps monoclonal anti HER 2 est indiqué en monothérapie, après échec d'autres traitements ou en association avec le paclitaxel ou docétaxel (48).

Les deux molécules présentent une toxicité cardiaque (49).

5. L'hormonothérapie

Elle est utilisée dans 80% des cancers du sein qui sont hormonodépendants c'est-à-dire que les hormones (œstrogènes et progestérone) ont un rôle dans le développement du cancer. La cellule cancéreuse grandit grâce à ces hormones (50). Des molécules vont bloquer la croissance des cellules hormonodépendantes. Le traitement sera différent selon la femme est ménopausée ou non (50).

Chez la femme non ménopausée, en première intention, ce sont les anti-oestrogéniques qui sont utilisés (50).

Pour la femme ménopausée, en première intention ce sera les anti-aromatases (50).

a. Les anti-œstrogènes utilisés en hormonothérapie

La principale molécule est le tamoxifène qui agit en tant qu'antagoniste des récepteurs aux œstrogènes. Il se lie compétitivement aux récepteurs œstrogènes en les bloquant : c'est un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) (51).

Le tamoxifène utilisé pendant 5 ans permet de réduire la mortalité annuelle de près de 25% (12).

Il est indiqué dans les formes évoluées à une posologie entre 20 mg et 40 mg et en traitement préventif des récives à la posologie de 20 mg par jour pendant 5 ans (52).

Les effets indésirables les plus fréquents sont une fatigue, des nausées/vomissements, des anomalies de l'endomètre, une anémie, des bouffées chaleurs, une rétention hydrosodée, et des leucorrhées (52).

Une augmentation des accidents thrombo-emboliques peut également être observée (12).

Il peut aussi accroître le risque de cancer de l'endomètre avec une incidence rapportée de 1 cas sur 100 000 cas chez la femme ménopausée (12).

b. Les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein

L'aromatase est une enzyme qui permet de produire des œstrogènes à partir des androgènes. Les trois molécules utilisées sont le létrozole, l'anastrozole et l'exémestanase (53).

Ces molécules entrent en compétition avec l'aromatase afin qu'elle n'assure plus son rôle. Elles peuvent être utilisées exclusivement chez la femme ménopausée durant 5 ans ou durant 2 ans avec un relais par un anti-œstrogène prescrit pendant les 3 années suivantes (53).

Elles sont en général bien tolérées, cependant des effets secondaires tels que des bouffées de chaleur, des arthralgies, des nausées, et une sécheresse vaginale peuvent se manifester surtout pendant la première année (52).

De plus, la densité osseuse est à contrôler durant le traitement qui peut augmenter le risque d'ostéoporose (52).

Partie 2 : les venins et leurs utilisations en médecine

Les animaux venimeux comme les araignées, les serpents, les scorpions, ... nous paraissent effrayants. Pourtant, ils peuvent être sources de médicaments qui soignent des millions de personnes dans le monde comme dans l'hypertension artérielle, le diabète, la douleur grâce à leur venin.

L'utilisation des venins dans la médecine ne date pas d'aujourd'hui. Dès le V^{ème} siècle, Hippocrate décrit l'envenimation par la vipère et son traitement. C'est ensuite Aristote, qui décrit avec plus de précision les abeilles, les araignées, et les scorpions. Ses observations seront complétées durant le I^{er} siècle et le II^{ème} siècle par Celse et Pline l'ancien (54).

Un siècle après, Galien se sert du venin d'abeille pour soigner les douleurs liées au rhumatisme (54) .

Au XVIII^{ème} siècle, l'étude des animaux intéressent les chercheurs un peu partout dans le monde (54).

En effet, depuis plusieurs années des médicaments vendus tous les jours dans les officines ou utilisés dans les hôpitaux sont produits à partir de venins d'animaux.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous détaillerons quelques molécules issues d'animaux venimeux prescrites actuellement pour traiter certaines pathologies puis le scorpion et son venin seront exposés. Et enfin, nous présenterons quelques molécules actuellement en recherche en cancérologie ainsi que les principaux scorpions présentant une activité anticancéreuse.

I. Les venins dans le monde médical

1. Utilisation du venin du lézard monstre de Gila dans le traitement du diabète

Le monstre de Gila, au nom latin *Heloderma suspectum*, est retrouvé dans le sud-ouest de l'Amérique et plus précisément dans la rivière Gila dans l'Arizona. Il s'agit d'un lézard avec un corps imposant et pouvant atteindre 60 cm de longueur. Le venin est contenu dans sa salive (55).

Dans son venin, on retrouve une protéine : l'exendine-4 qui a été découverte par un endocrinologue alors qu'il faisait des recherches sur cet animal. Il a ainsi remarqué que la protéine contenue dans son venin possédait 53% de similitude avec GLP-1, une molécule protéique présente naturellement dans le sang et qui fait baisser le taux de glycémie dans le sang (56).

Cette découverte a permis de produire l'exénatide par le laboratoire Lilly (Byetta ®) (56).

Il agit comme un agoniste du GLP-1 qui augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas (56).

Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et /ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique correct avec les traitements oraux (52).

Il est à injecter par voie sous-cutanée à une posologie de 2 fois par jour en augmentant progressivement la dose (52).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées/vomissements et une hypoglycémie. Ces effets peuvent être pris en charge en modulant la dose injectée (52).

2. Utilisation du venin de la vipère brésilienne dans le traitement de l'hypertension

Le venin de la vipère brésilienne au nom latin *Bothrops jararaca*, a permis à une société pharmaceutique de commercialiser le captopril, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (57).

Cette vipère est retrouvée en Amérique du Sud, et principalement dans le sud du Brésil (57).

L'envenimation par ce serpent provoque une baisse de la pression artérielle allant jusqu'à la perte de connaissance. Ce venin est également à l'origine d'un gonflement local et de graves saignements (57).

Le captopril agit comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion. En effet, il provoque une vasodilatation, et une baisse du volume sanguin ce entraîne une diminution de la pression dans le sang (52).

Il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle mais également l'insuffisance cardiaque congestive, dans les premières heures suivant l'infarctus du myocarde ou en post infarctus (52).

Les effets indésirables les plus fréquents sont une toux sèche et irritative (non productive), des sensations vertigineuses, une altération du goût et des troubles digestifs (52).

3. Le traitement des douleurs neuropathiques chroniques par le venin de l'escargot marin

L'escargot marin *Conus* au nom latin *Conus magus*, vit dans l'océan Indien et l'océan Pacifique. Il se sert du neurotoxique contenu dans son venin pour paralyser sa proie. La piqûre peut provoquer une douleur pouvant être létale (58).

Cet escargot produit des centaines de conotoxiques, ce qui fait de lui une source intéressante qui fait l'objet de beaucoup de recherches. L'avantage pour la recherche demeure essentiellement dans le fait que chaque conotoxique cible un seul canal ionique (58).

Prialt® (Ziconotide) a été le premier médicament qui à être développé à partir d'un venin neurotoxique (58).

Il agit en bloquant les canaux calciques de type N ce qui permet l'inhibition de la libération du neurotransmetteur responsable de la douleur (59).

Ce médicament est utilisé pour soulager la douleur intense et chronique. L'effet analgésique est très puissant. A titre de comparaison, il est 100 fois plus puissant que la morphine. Le problème qui se pose actuellement est que les chercheurs n'ont pas encore trouvé un moyen efficace pour

l'administrer en IV ou per os sans danger. Il est donc administré seulement en étant injecté par voie intrarachidienne (58).

Les effets indésirables sont observés chez 88% des patients, ils se traduisent par des sensations vertigineuses, des nausées et vomissements, un état confusionnel et des céphalées. Cependant, ces effets disparaissent avec le temps (52).

4. Utilisation du venin de la vipère des pyramides en tant qu'anticoagulant

La vipères des pyramides au nom latin *Echis carinatus*, est retrouvée dans la région du moyen Orient et en Asie (60)

À la suite d'une morsure, il apparait un gonflement local et une douleur. Il y a ensuite des effets au niveau de la coagulation comme des saignements importants pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aigue (60).

Ces effets ont permis aux chercheurs de produire un traitement aux propriétés anticoagulantes, le Tirobifan (60).

Il est utilisé en prévention d'un infarctus du myocarde chez les personnes souffrant d'un syndrome coronarien aigu. Et aussi pour réduire le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (52).

Il est préconisé de l'utiliser en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée (52).

L'effet indésirable le plus fréquent est la présence de saignements légers au niveau cutané, des muqueuses et au site de cautérisation. Des saignements gastro-intestinaux et intracrâniens ont également été relevés (52).

II. Utilisation du venin en homéopathie

Certains homéopathes emploient dans certaines souches des venins d'animaux venimeux et notamment le venin de serpents (61).

Le venin de serpent est un mélange complexe qui contient entre autres 60% à 80% d'eau, des toxines protéiques, des enzymes, des composés organiques tels que des peptides, et des lipides. Ce mélange lui confère des propriétés intéressantes. C'est notamment le cas pour la famille *Viperiadae* dont 2 sous-familles ont permis de concevoir des souches homéopathiques (61):

La première famille qui est ***Viperinae*** aurait un effet important sur la coagulation (61).

La souche *Lachesis mutus* provenant du venin du serpent du même nom est utilisée entre autres durant la ménopause, le syndrome prémenstruel et pourrait soulager les affections ORL (61) .

La deuxième famille, ***Crotalinae*** posséderait une action vasculaire (61).

La souche *Crotalus horridus* issue du venin lyophilisé du serpent portant le même nom, retrouvé en Amérique du Nord permettrait d'atténuer les hémorragies grâce à son action anticoagulante (61).

III. Le scorpion et son venin

Le scorpion fait partie d'un petit groupe d'arachnides dont il existe 184 genres et environ 1 800 espèces connues. La famille la plus répartie et la plus dangereuse est celle des Buthidés (6).

Ces animaux sont venimeux et peuvent être très dangereux pour l'homme. Leurs piqûres pouvant être mortelles (6).

On les retrouve un peu partout dans le monde, du Canada à la pointe sud de l'Amérique et du sud de l'Europe et de l'Asie centrale à l'Afrique du Sud et à l'Australie (6).

Les scorpions sont des animaux qui vivent la nuit et la plupart du temps dans des petites cavités. Ils se nourrissent d'insectes, d'araignées, et de petits vertébrés (6).

Ils vivent dans les déserts, les savanes, les prairies, les forêts dans les zones tempérées, les forêts tropicales, en altitude, en bord de mer dans les grottes et même dans des régions enneigées (6).

1. Morphologie

Ce sont des arthropodes dont la taille varie de 0,85 cm à plus de 26 cm (6). La famille des *Scorpionidae* comportent les plus grandes espèces. La longueur peut atteindre 15 à 20 cm et le poids peut aller jusqu'à 32 g (6). Comme le montre la figure 10, son corps est divisé en deux parties. Le céphalothorax correspond au prosome et l'abdomen correspond à l'opithosome. Il est entouré d'une carapace segmentée contenant de la chitine (6).

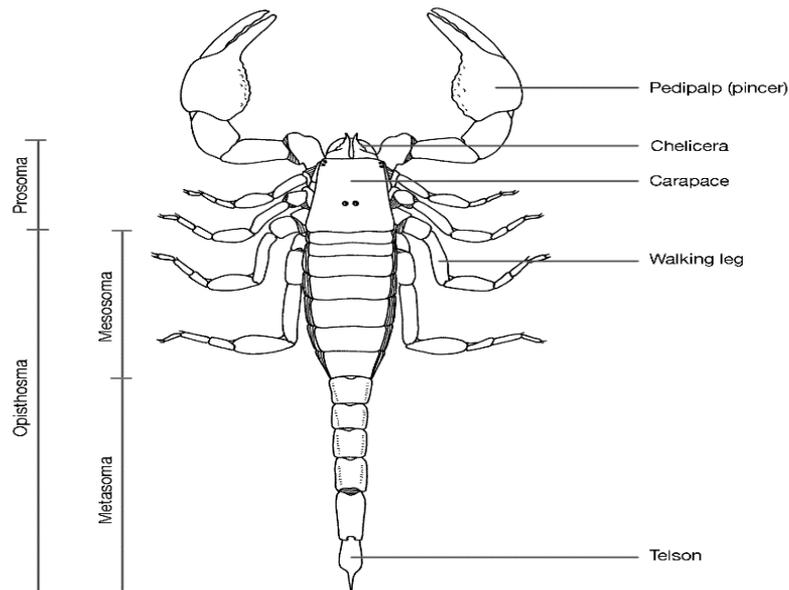


Figure 10 : La morphologie du scorpion (6)

- **L'opithosome** est divisé en mésosome et en métasome.

Le mésosome est constitué en 7 segments appelés les tergites. Au niveau du premier sternite, se situe l'opercule génital constitué de 2 plaques triangulaires (les valves génitales) soudés ou non qui recouvre un orifice génital femelle ou mâle. Le second sternite est constitué de la plaque pectinifère qui porte les peignes sur lesquels se trouvent des pics qui correspondent aux « dents ». Les 5 suivants sont composés seulement de larges plaques.

Le métasome est quant à lui composé de 5 anneaux de longueur inégale et de la vésicule à venin terminée par l'aiguillon. On trouve entre la vésicule et le 5^{ème} anneau, 4 petites plaques anales au milieu desquelles il y a l'anus (6).

- **Le prosome** est recouvert par une plaque sclérifiée dure appelée carapace.

Les yeux, dont le nombre varie de 0 à 10, selon la famille, le genre et l'espèce sont situés sur la carapace.

Au niveau du prosome, on retrouve de nombreuses pièces (6) :

-Les chélicères sont utilisés pour l'alimentation, le toilettage et le creusement (pour certains genres seulement).

Ils comportent 3 articles dont un article base, une « main » avec un doigt fixe interne et un doigt mobile externe.

-La cavité prébuccale est formée par les chélicères dorsalement, au niveau latéral par les hanches des pinces et ventralement par les lames coxales.

-Les pédipalpes représentent les grandes pinces du scorpion et se composent de 6 segments qui sont le coxa, le trochanter, le fémur, la patelle, le tibia et le tarse (doigt mobile)

-Le doigt mobile, tibia, la patelle et le fémur sont porteurs de trichobothries qui fonctionnent comme un organe sensoriel et sont utilisés pour la capture de proies, la défense, la capture de proies.

Les scorpions possèdent des pattes qui sont en nombre de 8 dont la taille augmente de l'avant à l'arrière. Quatre paires de pattes sont composées de 8 articles à savoir le coxa (hanche), le trochanter, le fémur, la patelle, le tibia, le métatarse et le tarse. À la fin du tarse il y a l'apotèle qui comporte 2 griffes.

Le sternum est situé entre les deux dernières paires de pattes. La longueur des pattes augmente en longueur de l'avant à l'arrière (6).

2. L'appareil venimeux

La vésicule à venin se trouve au niveau du métasome en arrière de l'anus et se termine par une aiguillon sur lequel se trouve 2 glandes symétriques (6).

Chaque glande est enveloppée par une couche musculaire et se termine par un canal excréteur. Cette couche musculaire permet un contrôle de l'expulsion du venin qui n'est pas inoculé à chaque piqûre.

La forme de l'aiguillon peut être plus ou moins longue et plus ou moins courbée et peut parfois présenter un bulbe renflé à sa base.

Le scorpion inocule le venin à la proie lorsque celle-ci essaie de s'enfuir. Ce venin la paralyse d'abord et ensuite la tue. Cette fonction venimeuse est également un moyen de défense qui permet de fuir un prédateur (6).

3. La composition du venin

Le venin est un liquide d'apparence limpide. Peu importe le type de prélèvement, il possède une stabilité exceptionnelle lorsqu'il est gardé à l'abri de la lumière et dans un endroit frais (6).

C'est une équipe marseillaise, qui, dans les années 1960, a purifié les premières toxines. Toutes sont de petites chaînes de protéines stabilisées par des ponts disulfures, ce qui explique la remarquable stabilité et une résistance élevée aux dégradations enzymatiques (6).

Elles sont toutes neurotoxiques agissant sur la transmission de l'influx nerveux en modifiant la perméabilité des flux ioniques (6).

Il y a 3 types de toxines selon la longueur de la chaîne protéique (6) :

-Les toxines longues (60 acides aminés et 4 ponts disulfures)

Elles agissent sur la perméabilité du canal sodium au niveau des cellules nerveuses, musculaires mais aussi cardiaques. C'est le groupe de toxine le plus important (6).

Il y a les toxines alpha qui inhibent le potentiel de fermeture du canal sodium, les toxines contracturantes qui sont responsables d'une paralysie rapide, et les toxines de type flasque qui sont moins puissantes que les autres et sont spécifiques aux insectes (6).

-Les toxines courtes (30 à 40 acides aminés et 3 ponts disulfures)

Elles agissent au niveau des flux du canal potassium. Elles sont présentes en petite quantité (0,2%) et n'ont pas encore d'effet pathogène connu. Elles renforceraient cependant l'effet des longues toxines (6).

Parmi elles, on peut citer la kaliotoxine (KTx) du scorpion *Centruroides noxius*, la noxiustoxine (NTx) et la charybdotoxine (ChTx) issue du scorpion *Leiurus quinquestriatus* (6, 62).

-Les autres toxines

Elles agissent sur les canaux calciques et chlores.

Les kurttoxines inhibent un type de canal calcium et les impératoxines sont agonistes ou antagonistes des canaux calcium (6).

Les chlorotoxines sont actives sur les canaux chlores. Elles sont potentiel-dépendantes et bloquent les canaux chlores (6).

Comme nous avons vu dans cette partie, le mélange complexe de toxines contenues dans le venin a permis de synthétiser plusieurs molécules pour traiter différentes pathologies actuellement.

Depuis longtemps, le venin est utilisé en cancérologie dans la médecine traditionnelle chinoise. Les recherches continuent aujourd'hui pour découvrir de nouvelles molécules pour guérir le cancer.

IV. Utilisation du venin en cancérologie

1. La bufotoxine issue du crapaud buffle pour limiter la progression des cancers dans la médecine traditionnelle chinoise

Il s'agit d'un crapaud de grande taille qu'on retrouve en Amérique latine et centrale. En Australie, dans les années 30, il a été utilisé pour tuer un parasite (63).

Sa fonction venimeuse est constituée de glandes qui se situent à l'arrière des yeux et derrière le dos et produit le venin dans lequel on retrouve la bufotoxine (63).

Cette dernière est considérée comme une drogue semblable à l'héroïne pour ses propriétés hallucinogènes (63).

Outre ses propriétés hallucinogènes, le venin de ce crapaud intéresse les chercheurs car il possède des propriétés anticancéreuses (63).

Dans la médecine traditionnelle chinoise, le Huachansu est utilisé pour ralentir la progression de certains cancers (cancer des poumons, du côlon) avec une toxicité acceptable (63).

2. La lébétine issue de la vipère *Macrovipera lebetina*

Le venin de cette vipère est composé de protéines contenant des désintégrines, des métalloprotéinases, des phospholipases, des sérines protéases et des lectines de type C (64).

La lébétine, une lectine de type C, est actuellement en recherche expérimentale dans le traitement du mélanome et du cancer du poumon (65, 66).

En effet, en plus de ces propriétés antiplaquettaires et cardioprotectrices, des effets antitumoraux dans le mélanome ont été démontrés dans une étude publiée en juillet 2016. Il a été montré à travers plusieurs expériences que ce venin induit l'apoptose (64).

Son effet sur le cancer du poumon a quant à lui été établi dans une étude réalisée en Iran et publiée en 2017. Cette étude démontre que le venin a un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses de manière dépendante de la dose (65).

3. La tozuléristide : un outil diagnostique prometteur

Un essai de phase 1 a été réalisé pour diagnostiquer une tumeur du cerveau grâce à la tozuléristide qui est composée d'un peptide chlorotoxine issu du venin du scorpion égyptien *Leiurus quinquestriatus*, et d'indocyanine qui rend la molécule fluorescente à l'imagerie et permet ainsi de détecter avec précision un gliome (66).

17 patients ont reçu par IV une dose de 3 à 30 mg, 3 à 29 heures avant la chirurgie (66).

Aucun effet indésirable et aucune dose toxique n'ont été rapporté. De plus, les tumeurs de grade élevé ont une fluorescence supérieure aux tumeurs de faible grade (66).

D'après la revue « Scorpion and spider venoms in cancer treatment : state of the art, challenges, and perspectives », les venins de scorpions et d'araignées posséderaient quatre mécanismes antitumoraux (63):

- induction de l'arrêt du cycle cellulaire, inhibition de la croissance et induction de l'apoptose
- inhibition de l'angiogenèse
- inhibition de l'invasion et des métastases
- blocage de canaux transmembranaires spécifiques

4. Les principaux scorpions présentant une activité anticancéreuse

Dans un extrait du tableau ci-dessous tiré de la revue « *Scorpion and spider venoms in cancer treatment: state of the art, challenges, and perspectives* »(67), nous pouvons voir que le venin de scorpion a fait l'objet de nombreux études pour exploiter son effet anti cancéreux selon les caractéristiques de chaque cancer (tableau III):

Tableau III : Les principaux scorpions présentant un effet antitumoral (67)

Specie	Compound	Target/Mechanism	Effect on cancer hallmarks [‡]	<i>In vitro</i> cancer cell lines and <i>in vivo</i> tumor models [•]
Scorpion				
<i>Buthus martensii</i> Karsch (BmK)	Whole venom	Up-regulates caspase 3; Arrests cell cycle on G0/G1; Decreases Cyclin D1; Increases PTEN, p27	1, 2	Human glioma (U251-MG) [•] ; Human lymphoma (Raji and Jurkat); Human breast cancer (MCF-7); Human hepatoma (SMMC7721)
	PESV	Decreases PI3K, Akt; Increases PTEN; Arrests cell cycle on G0/G1; Decreases mTOR; Reduces VEGF; Decreases microvessel density	1, 2, 3	Human leukemia (K562); Murine hepatoma (H2-2) [•] ; Human lung (A549)
	BmKn-2	Increases caspase-3, 7, 9; decreases Bcl-2; Increases p53 and BAX	2	Human oral squamous carcinoma (HSC-4); Human mouth epidermoid carcinoma (KB)
	LMWSVP	Increases caspase-3; Decreases Bcl-2	2	Human hepatoma (SMMC7721)
	GST-	Blocks Cl ⁻ channel;	1, 4	Rat glioma (C6) [•]
	BmKCT	Reduces MMP-2		
Ad-BmKCT	Blocks Cl ⁻ channel; Reduces MMP-2	1, 4	Rat glioma (C6) [•]	
rAGAP	Inhibit proliferation; Suppress migration; Arrest cell cycle on G1; Suppress CDK2, CDK6, pRb; Reduce pAkt, VEGF and MMP-9	1, 3, 4	Human anaplastic astrocytoma (SHG-44); Rat glioma (C6)	
BmKKx2	Blocks K ²⁺ channels; Suppressed proliferation; Inhibits differentiation; Promotes differentiation-dependent apoptosis	1, 2	Human myelogenous leukemic (K562)	
TM-601	Blocks Cl ⁻ channel	4	Rat glioma (F98); Human glioblastoma (U87)	

<i>Androctonus amoreuxi</i>	Whole venom	Increases caspase-3; Induces DNA fragmentation; Reduces VEGF; Decreases cell motility and colony formation	2, 3, 4	Ehrlich ascites and solid tumors [*] ; Human breast cancer (MCF-7)
<i>Androctonus crassicauda</i>	Whole venom	Increases caspase-3; Arrests cell cycle on S-phase; Depolarizes mitochondrial membrane; Decreases cell motility and colony formation	1, 2, 4	Human neuroblastoma (SH-SY5Y); Human breast cancer (MCF-7); Human ileocecal adenocarcinoma (HCT-8); Human colorectal carcinoma (HCT-116); Human breast carcinoma (MDA-MB-231)
	Acra3	-----	2	Mouse brain tumor (BC3H1)
<i>Odontobuthus doriae</i>	Whole venom	Induces mitochondria depolarization and increases caspase-3	1, 2	Human neuroblastoma (SH-SY5Y); Human breast (MCF-7)
<i>Rhopalurus junceus</i>	Whole venom	Induces chromatin condensation; Increases p53, caspases 3, 8, 9; decreases <i>bcl-2</i> mRNA	2	Human lung (A549, NCI-H292); Human breast (MDA-MB-213, MDA-MB-468)
<i>Androctonus bicolor</i>	Whole venom	Decreases cell motility and colony formation	4	Human breast carcinoma (MDA-MB-231)

Effect on cancer hallmarks: 1. Deregulated cell proliferation, 2. Evasion of programmed cell death, 3. Sustained angiogenesis, and 4. Tissue invasion and metastasis.

Ainsi comme nous pouvons voir dans le tableau III, plusieurs venins de scorpions possèdent des propriétés anti-cancéreuses sur différents cancers et notamment le cancer du sein.

Ainsi, dans le cancer du sein, le venin entier du scorpion *Buthus matensii* Karsch a démontré des effets dans le cancer du sein en arrêtant notamment le cycle cellulaire en G0/G1 et en diminuant la quantité de cyclineD1.

Ensuite, le venin entier du scorpion *Androctonus amoreuxi* possède une activité antitumorale sur les cellules du cancer du sein en augmentant l'activité des caspases-3 et en diminuant la formation des cellules cancéreuses entre autres.

Une étude publiée en 2016 (68) démontre la propriété antitumorale de ce scorpion. En effet, *in vitro*, une expérience montre que son venin induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses et *in vivo*, il diminue significativement le volume de la tumeur et le nombre de cellules tumorales.

Une autre étude, qui concerne le scorpion *Androctonus crassicauda* (69), publiée en 2018 démontre les effets cytotoxiques du venin de scorpion de manière dépendante du temps et de la concentration dans le cancer du sein et le cancer colorectal. De plus, un arrêt du cycle cellulaire a également pu être observé.

Des venins d'autres scorpions, tels que *Odontobuthus doriae*, *Rhopalurus junceus* et *Androctonus bicolor*, ont démontré des effets antitumoraux dans le cancer de la glande mammaire (70).

Dans la dernière partie de cette thèse, nous allons comprendre le mécanisme antitumorale qu'exerce ce dernier scorpion et *Buthus matensii* Karsch dans le cancer du sein.

**Partie 3 : recherche sur
les effets du venin de
scorpion sur les cellules
du cancer du sein in
vitro**

I. Effets de l'inhibition des extraits du venin de scorpion *Buthus matensii* Karsch sur la croissance des cellules MCF-7 du cancer du sein humain

L'étude « *Inhibition Effects of Scorpion Venom Extracts (Buthus matensii Karsch) on the Growth of Human Breast Cancer MCF-7 Cells* » publiée en 2014 (71), a été réalisée par une équipe de chercheurs chinois qui sont Weiling Li, Ye Li, Yuwan Zhao, Jieli Yuan et Weifeng Mao.

La Fondation nationale des sciences naturelles de Chine a financé ces recherches.

1. Expérience de survie cellulaire

La survie cellulaire a été étudiée grâce au test MTT qui repose sur l'activité mitochondriale. Ainsi, une modification de l'activité mitochondriale est directement liée au nombre de cellules viables.

Dans cette expérience, les effets de différentes concentrations de 100 µg/ml, 200 µg/ml, 400 µg/ml, 600 µg/ml, 800 µg/ml de *Buthus matensii* Karsch (*BmK*) sur le taux de survie des cellules cancéreuses mammaires humaines (MCF-7) (figure 12) et à divers moments (0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 24h) ont été observés (figure 11).

Les auteurs n'ont pas renseigné si ces concentrations ont un effet sur les cellules normales.

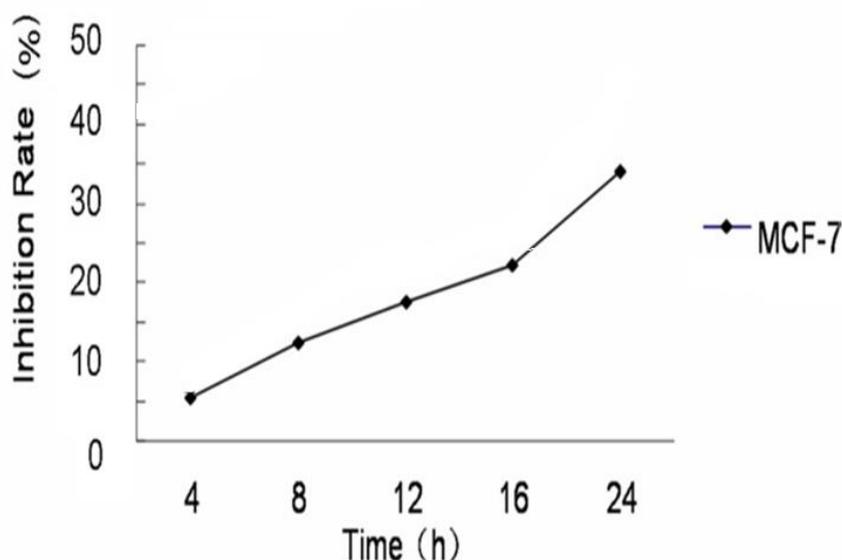


Figure 11 : Effets du venin de *Buthus matensii* Karsch sur le pourcentage d'inhibition des cellules cancéreuses du sein humain (MCF-7) en fonction du temps (71)

Dans la figure 11, on observe qu'à T=4h le taux d'inhibition est à 5% et passe à 15% à T=12h puis à 35% au bout de 24h.

On en déduit que l'inhibition augmente avec le temps.

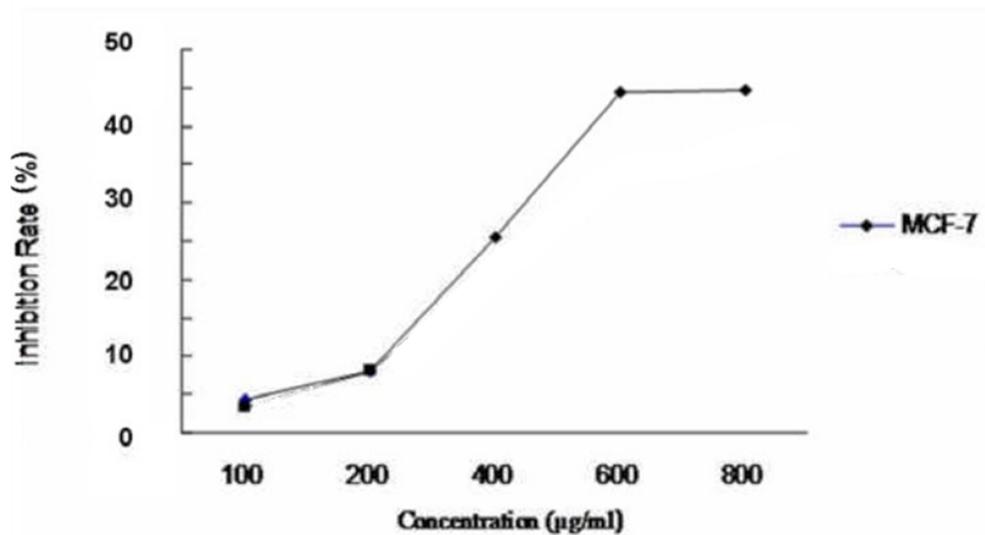


Figure 12 : Effets de différentes concentrations du venin de *Buthus matensii* Karsch sur le taux de survie des cellules cancéreuses mammaires humaines (MCF-7) (71)

Dans la figure 12, à une concentration de 100 µg/ml, le taux d'inhibition est de 5% puis il passe à 10% avec une concentration de 200 µg/ml et 45% à des concentrations de 600 µg/ml et 800 µg/ml.

On en déduit que plus la concentration du venin de *BmK* est élevée, plus le taux d'inhibition est élevé.

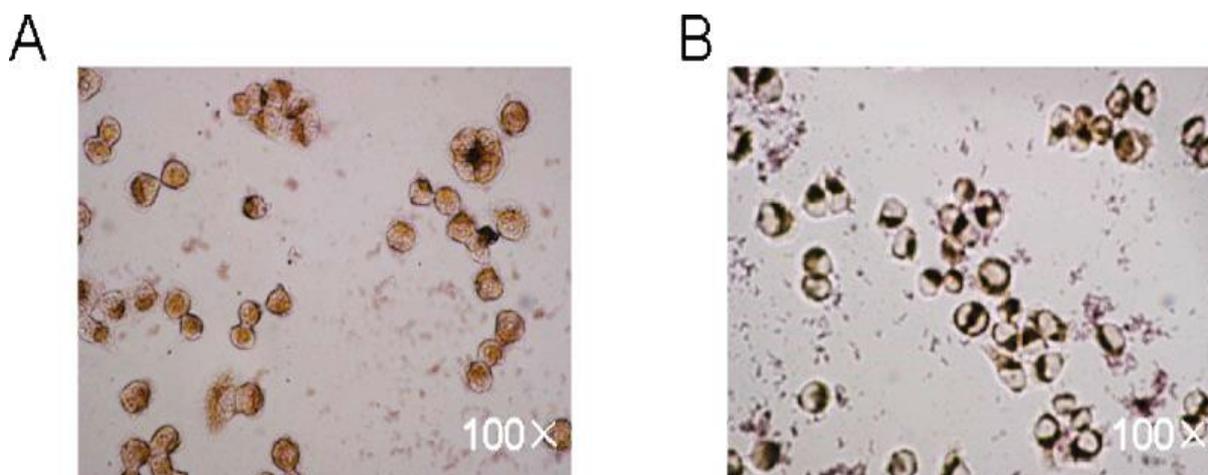
Cependant on ne sait pas si ces concentrations sont létales chez l'homme.

Avec la concentration croissante et l'extension du temps, ce venin inhibe significativement la croissance des cellules MCF-7.

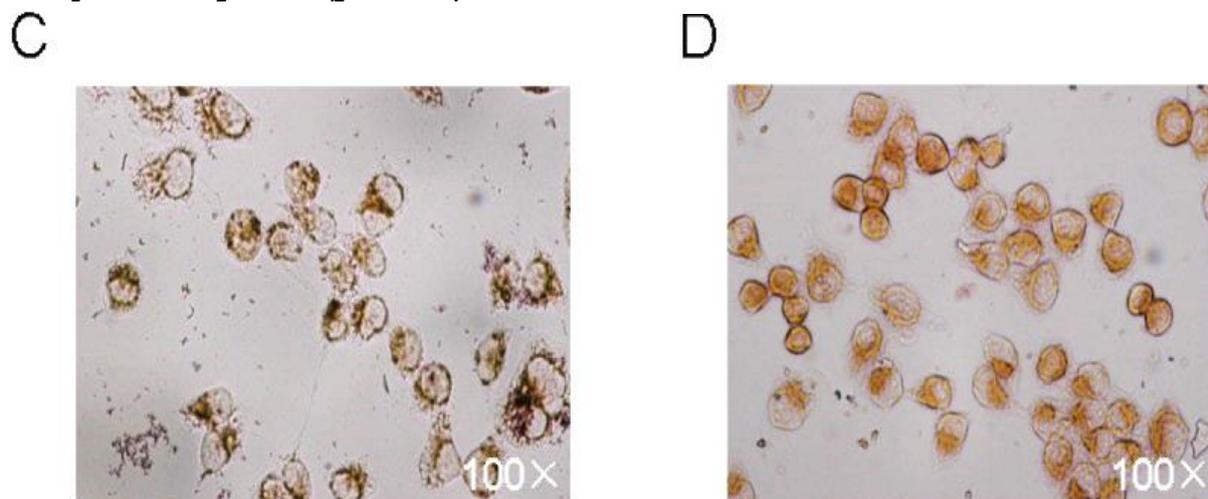
2. Détection des protéines de l'apoptose par immunocytochimie

Dans cette expérience, des protéines apoptotiques ont été détectées pour vérifier l'induction de l'apoptose par le venin de *BmK* sur les cellules cancéreuses.

Les analyses réalisées sont effectuées à partir d'anticorps utilisés dans la coloration par immunocytochimie sont la **caspase-3** (protéine pro-apoptotique) et **Bcl-2** (anti-apoptotique).



Photographie immunocytochimique de contrôle sous microscope (100X) (**photo A**) et des cellules MCF-7 traitées avec 600 µg/ml du venin de *BmK* et colorées par la **caspase-3** (**photo B**)



Photographie immunocytochimique de contrôle sous microscope (100X) (**photo C**) et des cellules MCF-7 traitées avec 600 µg/ml de *BmK* et colorées par **Bcl-2** (**photo D**)

Figure 13 : Effets du venin de *Buthus matensii* Karsch sur l'expression des protéines apoptotiques (71)

Les résultats montrent que l'expression de la protéine pro-apoptotique caspase-3 (A et B) augmente alors que celle de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 diminue (C et D) pour les cellules MCF-7 traitées avec 600 µg/ml de venin pendant 24 h (le groupe témoin est traité sans venin de scorpion) (figure 13). On en déduit que cet extrait de venin induit l'activation de la voie apoptotique intrinsèque.

3. Effet du venin de *Buthus matensii* Karsch sur le cycle cellulaire des cellules MCF-7

Comme mentionné dans la première partie, la quantité d'ADN évolue dans le cycle cellulaire.

Dans cette expérience, l'ADN a été observé avec à la coloration iodure de propidium et les changements du cycle cellulaire ont ainsi été déduits.

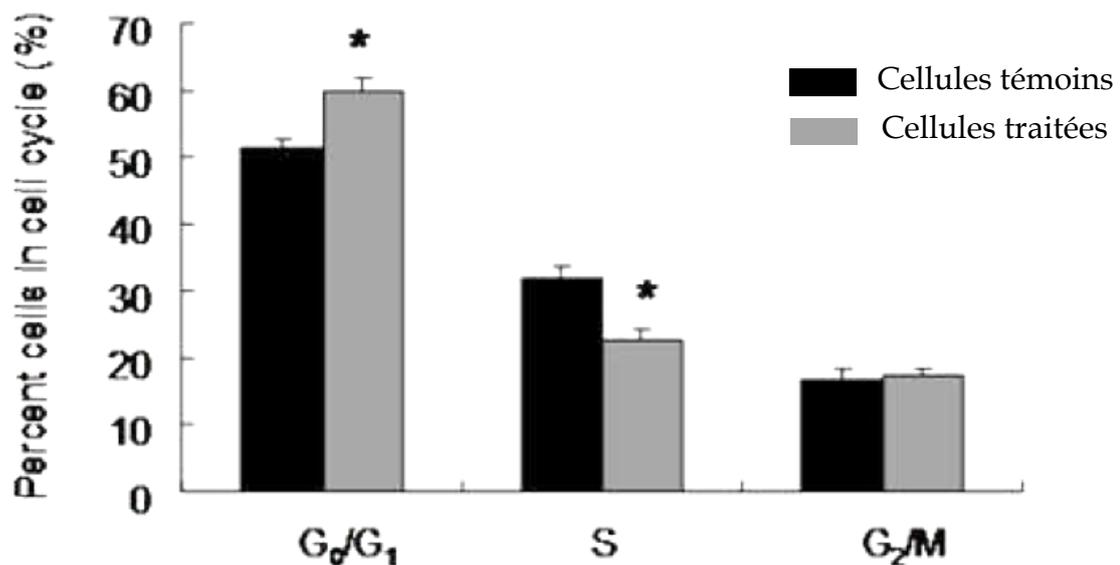


Figure 14 : Pourcentage de cellules dans le cycle cellulaire avec le venin de *Buthus matensii* Karsch et sans venin (71)

Les résultats montrent qu'après que les cellules MCF-7 ont été traitées avec 600 µg/ ml de venin de *BmK* pendant 24 h (figure 14) :

- G0 / G1 : le nombre de cellules dans cette phase a augmenté par rapport au groupe témoin de 50 % à 60%.
- la phase S a diminué (de 35% à 20%)
- G2 / M : il n'y a pas de changement significatif

Ces résultats indiquent que le venin de *BmK* pourrait induire l'arrêt de phase G1 et S dans les cellules MCF-7, inhibant ainsi la croissance des cellules cancéreuses du sein.

4. Effets du venin *Buthus matensii* Karsch sur l'expression de la protéine CyclineD1 liée au cycle cellulaire

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la protéine CyclineD1 est liée à la phase G1 du cycle cellulaire.

L'observation des modifications de cette protéine a été réalisée par la technique Western blot grâce à des anticorps spécifiques.

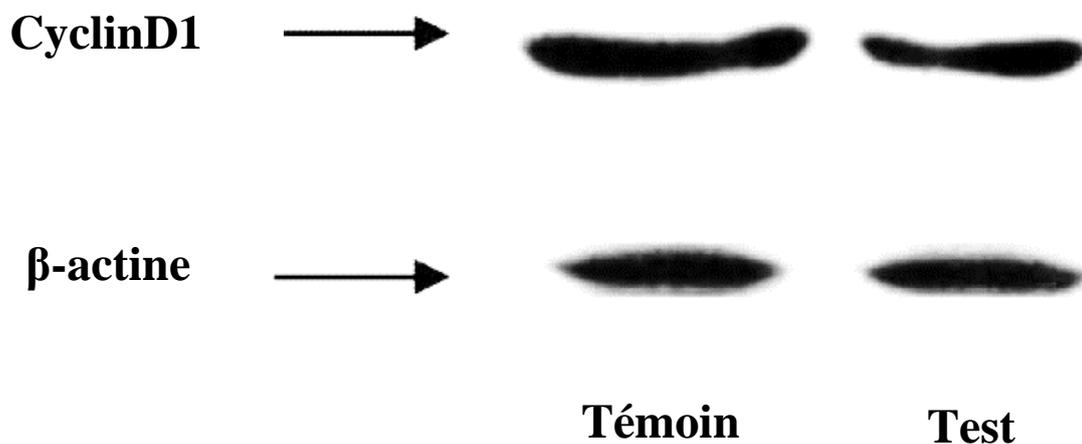


Figure 15 : Visualisation des protéines par Western Blot de l'effet du venin de *Buthus matensii* Karsch à 600 µg/ml sur l'expression de la protéine CyclinD1 liée au cycle cellulaire (71)

Nous pouvons voir que par rapport aux cellules témoins, l'expression de la protéine CyclineD1 a diminué dans les cellules MCF-7 traitées (figure 15).

Les auteurs ont remarqué que l'expression de la cyclineD1 a diminué après traitement avec le venin de BmK. Cependant une analyse d'image aurait été utile pour conclure.

L'expression de cette protéine liée à la phase G1 au cycle cellulaire a été spécifiquement observée car il a été prouvé qu'elle est surexprimée dans environ 50% des cancers du sein (23). Ainsi, on voit que son expression est diminuée ici, on en déduit que ce venin inhibe la phase G1.

5. Conclusion

Dans la première expérience, il a été premièrement démontré que le venin de *Buthus matensii Karsch* inhibe significativement la croissance des cellules MCF-7 en fonction de la concentration et du temps.

Ensuite, une expérience portant sur l'apoptose a été menée. En effet nous avons vu dans une précédente partie qu'un dysfonctionnement de l'apoptose est à l'origine du développement cancéreux. Le venin de *Buthus matensii Karsch* induit l'apoptose via la voie intrinsèque ce qui permettrait l'inhibition qu'on a pu observer dans la première expérience.

Puis le cycle cellulaire a été étudié en observant la variation de la quantité d'ADN en fonction de la phase du cycle. Nos résultats montrent que le venin de scorpion intervient au niveau du cycle cellulaire et inhibe la phase S de synthèse des cellules tumorales et va ainsi empêcher leur croissance.

Par la suite, les auteurs se sont intéressés à la cyclineD1 qui est surexprimée dans le cancer du sein. Son expression a diminué après traitement avec le venin de ce scorpion.

Nous pouvons donc déduire que le venin de *BmK* exerce son activité anti tumorale en affectant la phase G1 du cycle cellulaire.

En conclusion, les résultats permettraient de comprendre comment le venin du scorpion *Buthus matensii Karsch* possède une activité antitumorale et est une source prometteuse de traitement anti-cancéreux dans les décennies à venir.

II. Effets de l'inhibition des extraits du venin de scorpion *Androctonus bicolor* sur les cellules du cancer du sein humain

L'étude « *Scorpion (Androctonus bicolor) venom exhibits cytotoxicity and induces cell cycle arrest and apoptosis in breast and colorectal cancer cell lines* » publiée en 2016 (72), a été réalisée par une équipe de chercheurs d'Arabie Saoudite qui sont Abdulrahman K. Al-Asmari , Anvarbatcha Riyasdeen , Rajamohamed Abbasmanthiri , Mohammed Arshaduddin ,et Fahad Ali Al-Harhi.

Cette étude a été parrainée et financée par le centre de recherche de l'hôpital médical militaire Prince Sultan et de la ville du roi Abdulaziz pour la science et la technologie (KACST).

1. Effet cytotoxique du venin d'*Androctonus bicolor*

L'objectif principal de cette étude était de rechercher la cytotoxicité provoquée par le venin (figure 16). L'analyse a été faite par un test MTT.

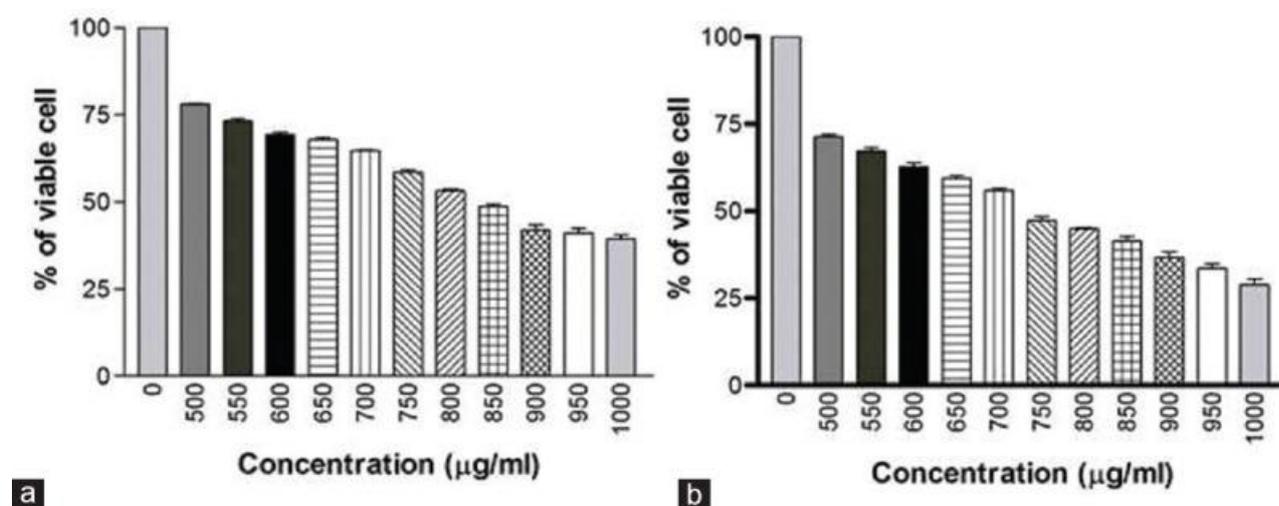


Figure 16 : Pourcentage de cellules viables du venin d'*Androctonus bicolor* sur les cellules MDA-MB-231 à 24 h de traitement et 48 de traitement (72)

A une concentration de 500 $\mu\text{g/ml}$, le pourcentage de cellules viables passe de 78% à 24h à 72% à 48h.

A une concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$, le pourcentage de cellules viables passe à 29 % à 24h à 19% à 48h.

Nous pouvons alors déduire que le venin d'AB exerce des effets cytotoxiques sur les cellules MDA-MB-231 d'une manière dépendante de la dose et du temps.

Les valeurs des concentrations qui permettent d'inhiber 50% des cellules pour MDA-MB-231 sont à environ 840 $\mu\text{g/ml}$ à 24h et 736 $\mu\text{g/ml}$ à 48h.

2. Évaluation de la mort cellulaire

Les cellules apoptotiques ont été examinées à l'aide d'un microscope à contraste de phase. Les changements cellulaires des cellules traitées au venin ont été observées en utilisant la coloration PI.

La lignée cellulaire du cancer du sein a répondu par l'apoptose et par la nécrose après traitement avec le venin.

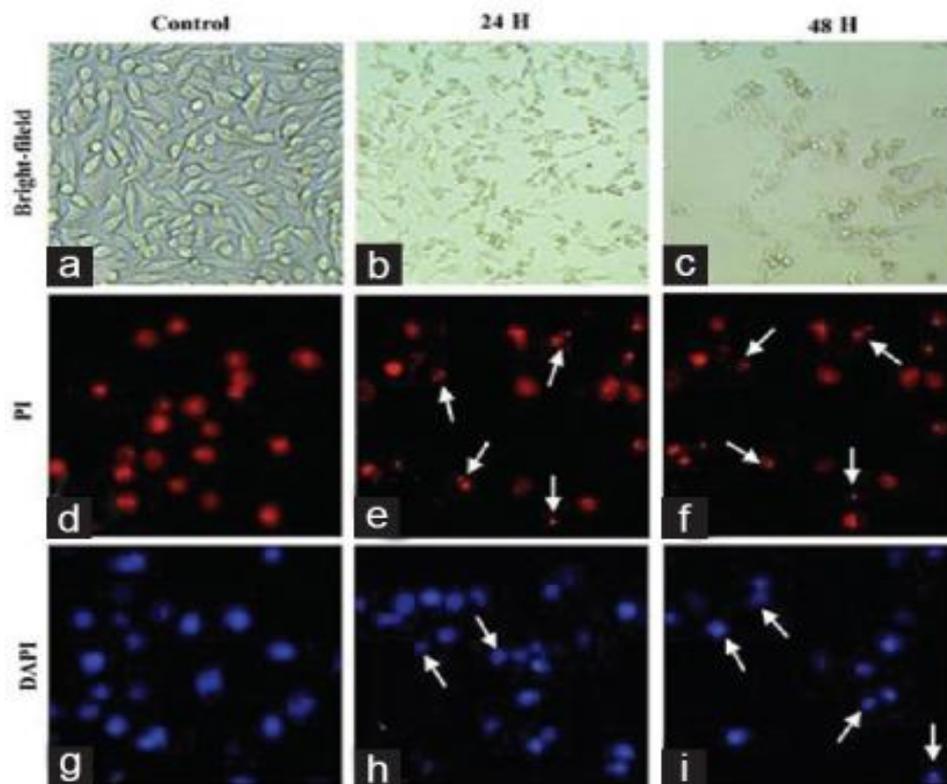


Figure 17 : Cellules observées au microscope en contraste de phase avec de l'Iodure de Propidium (PI) et traitées au DAPI (72)

Les flèches correspondent aux cellules atteintes après coloration.

L'Iodure de propidium entre dans les cellules mortes et à l'inverse DAPI marque les cellules vivantes.

Les auteurs ont observé dans la figure 17 qu'il y a de plus en plus de cellules mortes (coloration PI) et de moins en moins de cellules vivantes (coloration DAPI). Cependant, ces observations ne sont pas très visibles à l'œil nu.

On en déduit que le venin d'AB induit la mort des cellules de cette lignée cancéreuse.

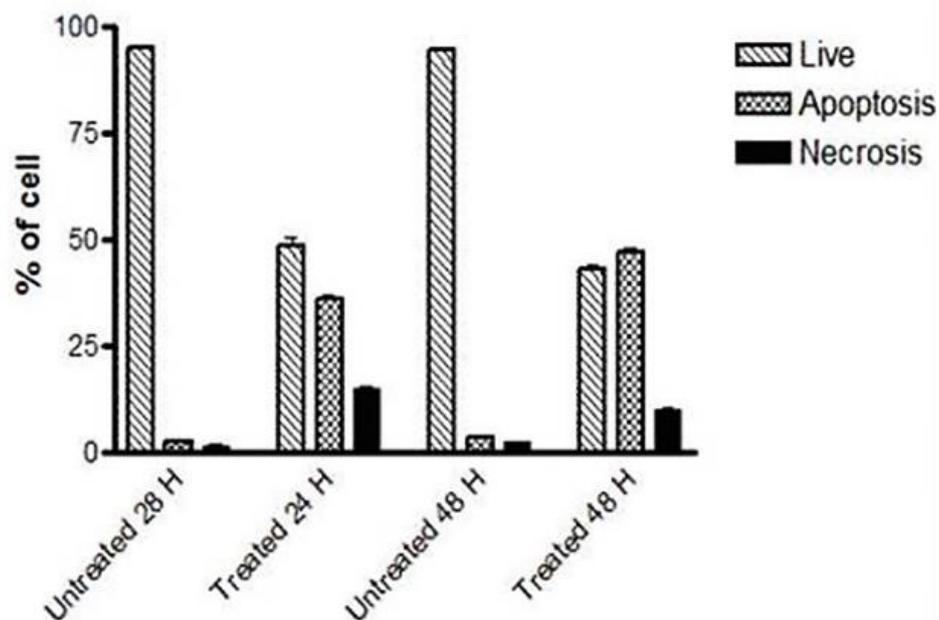


Figure 18 : Pourcentage de cellules viables en apoptose et en nécrose à 24h et 48h de traitement, observées par immunofluorescence (72)

A 24 h de traitement dans la lignée cellulaire MDA-MB-231, le pourcentage de cellules est deux fois plus important que celles en nécrose (environ 30% contre environ 15%) (figure 18).

A 48 h, le nombre de cellules en apoptose passe à 50%.

Nous pouvons également remarquer que les cellules non traitées ont un taux d'apoptose proche de 0%.

On en déduit que le venin d'AB induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses MDA-MB-231.

3. Analyse du cycle cellulaire

Comme nous avons pu voir dans la première partie, le nombre de cellules varie en fonction du cycle, cette expérience permet ainsi d'évaluer chaque étape du cycle cellulaire (nombre de cellules, apoptose) grâce à une détection par fluorescence.

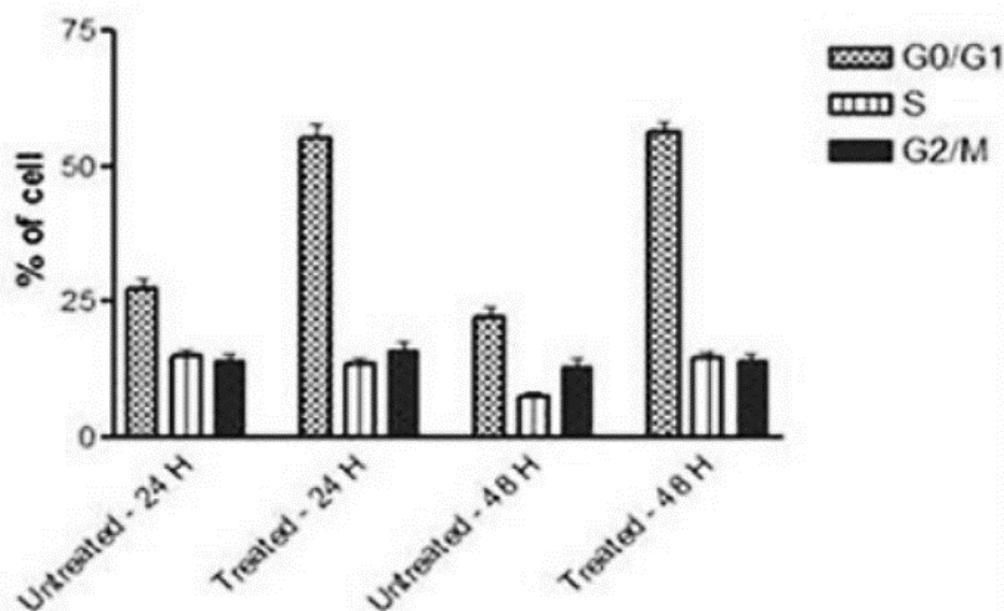


Figure 19 : Pourcentage de cellules en G0/G1, S et G2/M à 24h et 48h de traitement (72)

En G0/G1, à 24 h et 48h de traitement, environ 55% des cellules sont bloquées en phase G0/G1 comparativement à environ 28% de cellules non traitées (figure 19).

En phase S et G2/M, il n'y a pas de changement significatif.

Il y a donc une augmentation significative des cellules dans la population G0 / G1 entre les cellules traitées et non traitées, en raison de l'arrêt du cycle à G0 / G1 (figure 19).

De ce fait, les résultats montrent que ce venin est capable d'induire l'arrêt du cycle cellulaire G0/G1 dans les cellules MDA-MB-231.

4. Conclusion

Cette étude a permis dans un premier temps d'évaluer la cytotoxicité d'*Androctonus bicolor* qui nous a bien été confirmée dans la première expérience. Ce résultat a permis aux auteurs de déduire l'activité cytotoxique de ce venin sur les cellules cancéreuses.

Puis, l'apoptose a ensuite été étudiée. Comme nous avons pu le voir au début de la thèse, l'apoptose a un rôle majeur dans le développement cancéreux. Ainsi, cibler cette voie en thérapeutique en l'induisant dans les cellules cancéreuses permettrait le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

La deuxième expérience a suggéré aux auteurs que le venin de ce scorpion induit l'apoptose dans les cellules MDA-MB-231 ce qui fait de lui une source prometteuse.

Et enfin, nous avons pu voir que ce scorpion induit l'arrêt du cycle cellulaire ce qui rappelle le mode d'action d'un anticancéreux actuellement utilisé en cancérologie, la cisplatine qui agit en induisant l'inhibition des cellules cancéreuses et l'apoptose (73).

Conclusion

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'effet du venin de scorpion dans le cancer du sein qui est problème majeur de santé publique en France et dans le monde. Pour cela, ce cancer a été présenté dans une première partie, avec notamment sa prise en charge thérapeutique actuelle et leurs effets indésirables qui peuvent être très lourds surtout pour la chimiothérapie. Il est donc primordial de développer sans cesse de nouvelles molécules avec le moins d'effets indésirables possibles.

Le mécanisme de développement tumoral a également été abordé pour permettre par la suite de comprendre les études. Nous avons ainsi vu dans cette partie que l'apoptose avait un rôle essentiel dans le développement cancéreux.

Nous avons ensuite présenté dans une deuxième partie consacrée aux venins et au scorpion, les molécules issus de venins d'animaux venimeux actuellement utilisés pour traiter de nombreuses pathologies telles que le diabète avec le Byetta[®] et le captopril utilisé pour traiter l'hypertension. Quelques molécules en phase de recherche en cancérologie ont également été présentées. Ainsi, nous avons vu que le tozuléristide est un outil de diagnostic prometteur dans les années à venir qui n'a pas démontré d'effet indésirable dans l'étude mentionnée dans cette thèse.

Dans la troisième partie, nous nous sommes intéressés plus profondément à la propriété antitumorale du venin de scorpion dans le cancer du sein et avons démontrés à travers deux études réalisées par deux équipes et portant sur deux scorpions différents, cette propriété qui s'explique en induisant notamment l'apoptose et en bloquant le cycle cellulaire dans les lignées cancéreuses du cancer du sein.

Au terme de cette thèse, nous pouvons conclure que le venin de scorpion est une source prometteuse pour traiter le cancer du sein dans les années à venir à condition de pouvoir l'utiliser sans danger chez l'homme.

Les recherches se poursuivent un peu partout dans le monde. En effet des venins de milliers d'animaux venimeux, ont été récoltés dans le cadre d'un projet européen nommé « Veinomics » qui a été mené pendant quatre ans (2011-2015) pour recenser les molécules présentant un éventuel effet thérapeutique et créer une banque de données de venins pour permettre aux chercheurs de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques (74).

Références bibliographiques

1. LAKHTAKIA R. A Brief History of Breast Cancer. Sultan Qaboos Univ Med J. mai 2014;14(2):e166-9.
2. EKMEKTZOGLU K., XANTHOS T., GERMAN V., ZOGRAFOS G. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):3-8.
3. CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer. Dernières données mondiales sur le cancer [Internet]. 2018 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf
4. FRM (Fondation pour la Recherche Médicale). Les cancers en chiffres [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancers-en-chiffres>
5. INCa (Institut National du Cancer). Les cancers en France [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=
6. STOCKMANN R., YTHIER E., FET V. Scorpions du monde. Vol. 1. France, Fr: NAP ed.; 2010. 572 p.
7. INCa (Institut National du Cancer). Epidémiologie du cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=
8. HAS (Haute Autorité de Santé). Dépistage et prévention du cancer du sein [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
9. BEUZEBOC P., SAGLIER J., POMMEYROL A., TOLEDANO A. Cancer du sein : questions et réponses au quotidien. France, Fr: Elsevier Health Sciences Ed.; 2011. 208 p.
10. INCa (Institut National du Cancer). Nutrition et prévention des cancers: des connaissances scientifiques aux recommandations [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids>
11. INCa (Institut National du Cancer). Facteurs de risque - Cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
12. UNIVADIS : la référence en ligne des professionnels de santé. Guide sur le cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/page/msdmanual-withdrawal>
13. INCa (Institut National du Cancer). Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
14. FITOUSSI A., COUTURAUD B., DELAY E., LANTIERI L. Chirurgie du cancer du sein: traitement conservateur, oncoplastie et reconstitution. France, Fr: Elsevier Health Sciences Ed.; 2011. 312 p.

15. INSERMiPubli (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Classification histologique et pathologie moléculaire du cancer du sein [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38>
16. SOLARY E, BERTRAND R, POMMIER Y. Le rôle de l'apoptose dans la genèse et le traitement du cancer. *Med Sci (Paris)*. 1993;9(6-7):667.
17. Mécanismes de la cancérogenèse: l'exemple du cancer colorectal [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.sahgeed.com/upload/files/1CICD2009/2-Oukal.pdf>
18. INCa (Institut National du Cancer). Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer? [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
19. DESCAMPS S., GALAS S. et MARTINEZ A-M. Le cycle cellulaire. France, Fr: De Boeck Supérieur Ed.; 2011. 115 p.
20. Cell Division-Binary Fission and Mitosis Answered Review F 07.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.lbwcc.edu/Content/Uploads/lbwcc.edu/files/Cell%20Division-Binary%20Fission%20and%20Mitosis%20Answered%20Review%20F%2007.pdf>
21. LE PEUCH C. La régulation de la division cellulaire. *Med Sci (Paris)*. 1990;6(1):10.
22. WOLOWIEC D., FFRENCH M. Kinases dépendantes des cyclines : rôle biologique et implications dans la pathologie humaine. *Med Sci (Paris)*. 1996;12(2):165.
23. INOUE K, FRY E-A. Aberrant expression of D1 in cancer. *Sign Transduct Insights*. 2015;4:1-13.
24. MOHAMMADIZADE F, MOHSEN N, RANAEE M, BAGHERI M. Role of cyclin D1 in breast carcinoma. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(12):1021.
25. POMMIER Y., KOHN KW. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(2):173-86.
26. BODIN L. Cancer, les chemins de guérison: Tous les traitements expliqués. Guy Trédaniel Ed.; 2015. 174 p.
27. REED J-C., Mechanisms of Apoptosis. 2000;157(5): 1415–1430
28. EIFS (Institut Européen de Formation en Santé). Mammographie [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.eifs.fr/eifs/Pages/IFMEM/Metiers/Mammographie.aspx>
29. INCa (Institut National du Cancer). Mammographie - Diagnostic [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie>

30. IRM Imagerie par résonance magnétique Technique [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.rim-radiologie.fr/irm.php>
31. INCa (Institut National du Cancer). IRM - Diagnostic [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM>
32. GALLIX B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus - [Internet]. EM consulte. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99681>
33. INCa (Institut National du Cancer). Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
34. INCa (Institut National du Cancer). Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>
35. INCa (Institut National du Cancer). Radiothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
36. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
37. INCa (Institut National du Cancer). Effets secondaires - Radiothérapie [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Effets-secondaires>
38. CLASSE J-M. Cancer du sein, Dépistage et prise en charge. France, Fr : Elsevier Masson ed ; 2016. 248 p.
39. InfoCancer - Cancer du sein - Traitements - La chimiothérapie [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie.html/>
40. JOVENIN N., DURA?D P., DOLIZY I., JONVEAUX E., JOUANNAUD C., Lancry L, et al. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits. :56.
41. KHAYAT D. Protocoles de chimiothérapie anticancéreuse et traitement des effets secondaires. France, Fr: Arnette Blackwell ed; 1998. 316 p.
42. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux .pdf [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>
43. INCa (Institut National du Cancer). Effets secondaires - Chimiothérapie [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>

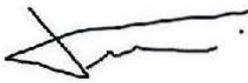
44. TIGAUD J-C, BASTION Y., COIFFIER B. Applications cliniques des facteurs de croissance hématopoïétiques en oncohématologie. [cité 10 juill. 2019]; Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4384/MS_1991_5_444.pdf?sequence=1
45. ABDESELLEM L, BEREDER I, BIRON P, BROUERS S, BRUN M, Couderc AL, et al. Anémie et cancer. :23.
46. FUMOLEAU P, CAMPONE M, COUDERT B, MAYER F, FAVIER L, FERRANT E. Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER). Bulletin du Cancer. 2007;94(6):147-70.
47. GUILLOT B. Effets secondaires cutanés des thérapies ciblées [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: http://www.oncolr.org/upload/3C/Effets_secondaires_3C_NL.pdf
48. INCa (Institut National du Cancer). Thérapies ciblées - Cancer du sein [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees>
49. Thérapies ciblées - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
50. INCa (Institut National du Cancer). Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
51. INCa (Institut National du Cancer). Anti-œstrogènes - Hormonothérapie [Internet]. [cité 17 juill. 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>
52. VIDAL Le Dictionnaire. 91^{ème}. MOHN MEDIA Ed.; 2015.
53. INCa (Institut National du Cancer). Anti-aromatases - Hormonothérapie [Internet]. [cité 17 juill. 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
54. CHIPPAUX J-P. Venins animaux dans la recherche biologique [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-ethnologie-francaise-2004-3-page-419.htm?contenu=plan>
55. SCRASE R. Monstre de Gila | ari.info [Internet]. ari.info. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/mise-au-point-de-medicaments/venom-derived-drugs/gila-monster/>
56. MEYER P. Du monstre de Gila à un médicament contre le diabète [Internet]. d-journal romand. 2007 [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.d-journal-romand.ch/articles/archive/du-monstre-de-gila-a-un-medicament-contre-le-diabete/>
57. SCRASE R. Vipère brésilienne | ari.info [Internet]. ari.info. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/mise-au-point-de-medicaments/venom-derived-drugs/brazilian-pit-viper/>

58. SCRASE R. Les escargots de cône | ari.info [Internet]. ari.info. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/mise-au-point-de-medicaments/venom-derived-drugs/cone-snail/>
59. Annexe I: résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prialt-epar-product-information_fr.pdf
60. SCRASE R. Vipère des pyramides | ari.info [Internet]. ari.info. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/mise-au-point-de-medicaments/venom-derived-drugs/saw-scaled-viper/>
61. GUERMONPREZ M., PINKAS M., TORCK M. Matière médicale homéopathique. Similia Ed. France, Fr; 2016. 520 p.
62. BERNARD C. Bases structurales de la spécificité de reconnaissance entre les toxines animales et les canaux ioniques [Thèse de Docteur de l'Université d'Aix-Marseille II]. [Université de la Méditerranée]; 2002.
63. SCRASE R. Le crapaud buffle | ari.info [Internet]. ari.info. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/mise-au-point-de-medicaments/venom-derived-drugs/cane-toad/>
64. HAMMOUDA M, MONTENEGRO M, SANCHEZ-DEL-CAMPO L, ZAKRAOUI O, ALAOUI Z, Riahi-Chebbi I, et al. Lebein, a Snake Venom Disintegrin, Induces Apoptosis in Human Melanoma Cells. *Toxins (Basel)* [Internet]. 5 juill. 2016 [cité 30 juin 2019];8(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963839/>
65. OGHALAIE A, KAZEMI LOMEDASHT F, ZAREINEJAD M, SHAHBAZZADEH D. Antiadhesive and cytotoxic effect of Iranian Vipera lebetina snake venom on lung epithelial cancer cells. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(4):780-3.
66. PATIL C, WALKER D, MILLER D, BUTTE P, MORRISON B, Kittle DS, et al. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Fluorescence Imaging Study of Tozuleristide (BLZ-100) in Adults With Newly Diagnosed or Recurrent Gliomas. *Neurosurgery*, Volume 85, Issue 4, Pages E641–E649 [Internet]. [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz125>
67. RAPÔSO C. Scorpion and spider venoms in cancer treatment: state of the art, challenges, and perspectives. *J Clin Transl Res*. 2017;3(2):233-49.
68. SALAM M, SHOUKRY N, TELEB W, ABDEL-DAIM M, ABDEL-RAHMAN M. In vitro and in vivo antitumor effects of the Egyptian scorpion *Androctonus amoreuxi* venom in an Ehrlich ascites tumor model. *Springerplus* [Internet]. 2016 [cité 25 juill 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864766/>
69. ZARGAN J, SAJAD M, UMAR S, NAIME M, Ali S, Khan HA. Scorpion (*Androctonus crassicauda*) venom limits growth of transformed cells (SH-SY5Y and MCF-7) by cytotoxicity and cell cycle arrest. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011;91(1):447-54.

70. AL-ASMARI A, RIYASDEEN A, ISLAM M. Scorpion Venom Causes Apoptosis by Increasing Reactive Oxygen Species and Cell Cycle Arrest in MDA-MB-231 and HCT-8 Cancer Cell Lines. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 1 janv 2018;23:2156587217751796.
71. LI W, LI Y, ZHAO Y, YUAN J, MAO W. Inhibition Effects of Scorpion Venom Extracts (*Buthus Matensii* Karsch) on the Growth of Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2014;11(5):105-10.
72. AL-ASMARI A, RIYASDEEN A, ABBASMANTHIRI R, ARSHADDUDIN M, AL-HARTHI F-A. Scorpion (*Androctonus bicolor*) venom exhibits cytotoxicity and induces cell cycle arrest and apoptosis in breast and colorectal cancer cell lines. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(5):537-43.
73. TAO C, LIN H, CHEN S. The regulation of ERK and p-ERK expression by cisplatin and sorafenib in gastric cancer cells. *Gene.* 2014;552(1):106-15.
74. CORDIS (Community Research and Development Information Services). Les toxines animales dans la recherche de médicaments, n°165840 [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/101790/brief/fr>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 septembre 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : BEKAL (ép. Chakir) Imane</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>Utilisation des venins en médecine : cas du venin de scorpion dans le cancer du sein</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Luc FERRARI, Professeur Directeur : Mme Sandrine CAPIZZI, Maître de conférences Juges : M. Xavier BELLANGER, Maître de conférences M. Julien GRAVOULET, Pharmacien Mme EL FATNI Asmaa, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 25 août 2019</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center"><i>Luc FERRARI</i> <i>Sandrine CAPIZZI</i></p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 27.08.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Pr. Raphaël NUVAL</i></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 2 SEP. 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Pierre MUTZENHARDT</i></p> <p>N° d'enregistrement : 10822.</p>

N° d'identification :

TITRE

**Utilisation des venins en médecine : cas du venin de scorpion
dans le cancer du sein**

Thèse soutenue le 24 septembre 2019

Par BEKAL Imane

RESUME :

Les animaux venimeux tels que les scorpions, les serpents, et les araignées engendrent la peur chez beaucoup d'entre nous, cependant leurs venins renferment des toxines qui ont des propriétés thérapeutiques déjà reconnues depuis plusieurs décennies avec notamment des traitements pour le diabète, l'hypertension, et la douleur.

L'effet du venin de scorpion a attiré notre attention dans cette thèse et plus particulièrement dans le cancer du sein qui reste le cancer le plus fréquent en France chez la femme malgré des campagnes de dépistages, et de prévention très présentes.

Outre les venins d'autres animaux venimeux en recherche actuellement en cancérologie, nous nous sommes intéressés à deux scorpions : *Buthus matensii* Karsch et *Androctonus bicolor*. Ainsi, nous avons exploré leur effet antitumoral grâce à deux études qui nous suggère que le venin de scorpion est une source prometteuse dans les années à venir pour traiter le cancer.

MOTS CLES : scorpion, cancer, sein, venin, apoptose

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
CAPIZZI Sandrine	Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour les Matériaux et l'Environnement	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> 3&5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
⑤ – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle