



CANCER CARE

THE ROLE OF REPURPOSED DRUGS
AND METABOLIC INTERVENTIONS
IN TREATING CANCER

2ND EDITION

October 1, 2024

Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP



© 2024 FLCCC Alliance. Certains droits sont réservés conformément à la licence Creative Commons CC BY-NC-ND, qui autorise généralement la distribution de l'œuvre, avec attribution, à condition qu'elle ne soit ni modifiée ni utilisée à des fins commerciales.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
AVANT-PROPOS de la 2e ÉDITION DE SOINS CANCÉREUX	8
PRÉFACE.....	11
PRÉFACE à la 2e édition.....	12
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	15
Oncologie intégrative et autres modèles de soins aux patients.....	15
L'impact sociétal du cancer.....	17
CHAPITRE 2 : QU'EST-CE QUE LE CANCER ? COMPRENDRE SES CAUSES PATHOGÉNÉTIQUES	20
Une autre théorie : le cancer est une maladie métabolique	21
COVID-19, protéine Spike et « cancers turbo ».....	25
Voies de signalisation du cancer	31
Immunité antitumorale.....	33
Plaquettes et cancer	38
Angiogenèse et métastase	38
Cellules souches cancéreuses (CSC)	38
CHAPITRE 3 : PRÉVENTION DU CANCER.....	41
CHAPITRE 4 : L'APPROCHE MÉTABOLIQUE DU TRAITEMENT DU CANCER.....	44
Restriction calorique alimentaire, régime céトogène et « vrais » aliments.....	45
Les vrais aliments : le régime Banting	48
Prise en charge de la cachexie cancéreuse	49
Jeûne intermittent, autophagie et cancer	50
L'insulinorésistance dans le traitement du cancer ?	53
CHAPITRE 5 : INTERVENTIONS MÉTABOLIQUES ET LIÉES AU MODE DE VIE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER	55
1. Gestion de la glycémie et régime céトogène.....	55
(entraînement aérobique et musculation).....	60
Réduction du stress et sommeil.....	61
Changements de mode de vie complets.....	63
Bienfaits du soleil pour la santé.....	63
Soleil et cancer de la peau.....	64
CHAPITRE 6 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS	66
Résumé des médicaments repositionnés pour contrôler le cancer	68
Médicaments repositionnés de niveau 1 : Recommandation forte	68
Médicaments repositionnés de niveau 2 : Recommandation faible	69
Médicaments repositionnés de niveau 3 : Données insuffisantes	69
Médicaments repositionnés de niveau 4 : Non recommandés	69
Médicaments repositionnés en préopératoire pour réduire les métastases	70

CHAPITRE 7 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE PREMIER NIVEAU – FORTE RECOMMANDATION..... 73

1. Vitamine D.....	73
2. Propranolol.....	80 3.
Mélatonine.....	84 4.
Metformine.....	87
5. Curcumine.....	88 6.
Ivermectine.....	92
7. Mébendazole/Fenbendazole/Albendazole.....	94 8. Thé vert.....
	95
9. Acides gras oméga-3.....	98 10.
Berbérine.....	100
11. Atorvastatine ou Simvastatine.....	101
12. Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 : sildénafil, tadalafil et vardénafil	103 13.
Disulfirame	104
14. Ashwagandha	106 15.
Itraconazole.....	108 16.
Gui.....	110 17.
Cimétidine	111

CHAPITRE 8 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE NIVEAU DEUX – RECOMMANDATION FAIBLE..... 114

18. Acide valproïque.....	114 19. Naltrexone à faible dose
	118 20.
Doxycycline.....	120 21.
Spironolactone.....	121 22.
Resvératrol.....	123
23. Herbe de blé.....	125 24.
Captopril	126 25.
Clarithromycine	127

CHAPITRE 9 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE NIVEAU TROIS – DONNÉES INSUFFISANTES..... 129

26. Inhibiteurs de la cyclooxygénase – Aspirine (AAS) et AINS (Diclofénac).....	129 27. Nigella sativa.....
	133 28. Ganoderma lucidum (Reishi) et autres champignons médicinaux
134 29.	
Dipyridamole	136 30. Vitamine C intraveineuse à haute dose.....
	137 31. Dichloroacétate (DCA).....
	139 32.
Nitroglycérine	140 33.
Sulforaphane	141 34.
Artémisinine	142 35.
Cannabinoïdes	144 36.
Fénofibrate	146
37. Niclosamide	147
38. Pao Pereira	148
39. Extrait de pissenlit	149 40. Annona muricata (Corossol ou Graviola)
	150

CHAPITRE 10 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE NIVEAU QUATRE – À DÉCONSEILLER.....	152
41. Vitamines du complexe B et antioxydants	152
Colchicine	153
43. Essiac et Flor-Essence	154
requin	44. Cartilage de
(Amygdaline)	156
157	45. Laetrile
CHAPITRE 11 : THÉRAPIES ADJOINTES POTENTIELLES.....	160
Hyperthermie thérapeutique.....	160
tumeurs	Champs de traitement des
photodynamique.....	162 Thérapie
hyperbare	163 Oxygénothérapie
CHAPITRE 12 : CHIMIOTHÉRAPIE : INTRODUCTION AUX BASES	165
Posologie métronomique	165
chimiothérapie	Les bases de la
effets indésirables liés à la chimiothérapie	165 Approches intégratives du traitement des
ANNEXES.....	173
ANNEXE 1. Hiérarchie des preuves pour la stratification des médicaments/nutraceutiques repositionnés	173
Autres agents potentiels présentant des preuves limitées d'activité anticancéreuse	174 ANNEXE 3. Note de bas
de page pour la figure 10.....	176
RÉFÉRENCES	178

Cette monographie passe en revue la littérature scientifique publiée et évaluée par des pairs, portant sur les options thérapeutiques liées au repositionnement de médicaments et aux modifications du mode de vie et de l'alimentation pouvant s'intégrer à une prise en charge globale du cancer. Elle ne constitue pas un guide de traitement du cancer à part entière. Les informations contenues dans ce document ne doivent en aucun cas servir de base à la mise en place d'un traitement.

Ne prenez aucun médicament sans l'avis d'un professionnel de santé et ne refusez aucun traitement prescrit par votre médecin traitant. Ces informations sont fournies afin de faciliter la prise de décision partagée entre le patient et ses soignants. Les soins contre le cancer doivent toujours être supervisés par un professionnel de santé.

Les patients atteints de cancer doivent TOUJOURS consulter leur oncologue habituel/oncologue intégratif ainsi qu'un praticien de médecine intégrative, en plus de leur médecin traitant.

Les interventions thérapeutiques décrites dans cette monographie doivent être utilisées principalement en complément du traitement prescrit par l'oncologue. L'objectif est de réduire la toxicité de la chimiothérapie/radiothérapie standard (et de diminuer la dose de chimiothérapie lorsque cela est possible) afin de prévenir l'immunosuppression sévère, les toxicités organiques et le décès liés à la chimiothérapie standard, et d'améliorer la qualité de vie. Toutefois, le patient peut choisir de renoncer à la chimiothérapie et à la radiothérapie conventionnelles et d'opter pour une approche thérapeutique « holistique » basée sur le repositionnement de médicaments et des modifications du mode de vie ; conformément aux principes du consentement éclairé, de l'autonomie du patient et de la liberté de décision, le patient a le droit de faire ce choix. Il est préférable que le plan de traitement soit discuté avec la famille du patient et son ou ses médecins traitants, qui superviseront son traitement.

La chimiothérapie standard cible les cellules cancéreuses à division rapide ; ces agents altèrent fréquemment le microenvironnement tumoral et peuvent favoriser la prolifération des cellules souches cancéreuses, augmentant ainsi le risque de métastases. Presque toutes les interventions décrites dans ce document limitent les effets négatifs sur le microenvironnement tumoral. De plus, nombre de ces agents ciblent également les cellules souches cancéreuses. Ces données suggèrent que ces interventions devraient être utilisées en association avec la chimiothérapie conventionnelle afin d'optimiser les résultats pour nos patients.

Notez que ce document mentionne certaines interactions potentielles, telles que celles entre les antioxydants et les agents chimiothérapeutiques, qui doivent être prises en compte.

Public cible

Ces informations devraient particulièrement intéresser les patients atteints de cancer, afin de les guider face à la complexité de l'utilisation de médicaments repositionnés et des changements de mode de vie dans le cadre du traitement du cancer. Toutefois, comme indiqué précédemment, elles ne doivent pas être utilisées en automédication et doivent être supervisées par un professionnel de santé qualifié. Les médecins généralistes et les praticiens de médecine intégrative prenant en charge des patients atteints de cancer trouveront dans ce document des informations essentielles.

De plus, ce document intéressera les personnes souhaitant réduire leur risque de cancer. Les patients atteints d'un cancer devraient aborder la question de l'alimentation avec leur médecin.

Les patients peuvent aborder la restriction calorique et les traitements adjuvants (concomitants) repositionnés avec leur oncologue habituel ; toutefois, pour des raisons évidentes (conflits d'intérêts), de nombreux oncologues peuvent être réticents à discuter de ces sujets. Dans ce cas, les patients devraient consulter un oncologue intégratif ou un médecin généraliste intégratif.

Mise en garde aux patients

Ce document repose sur les données scientifiques les plus fiables. Les patients sont invités à consulter ces informations, à vérifier par eux-mêmes la fiabilité des données et à discuter des options de traitement avec leurs proches ou leurs représentants en matière de santé. Ils devraient élaborer avec leur professionnel de santé un plan de traitement compatible avec leurs valeurs et leurs objectifs. En revanche, ils devraient absolument éviter les interventions non éprouvées et non scientifiques qui ne profitent qu'à des praticiens peu scrupuleux (voir Médecine alternative ; chapitre 1).

Un médicament repositionné est un médicament utilisé « hors indication », une pratique courante de prescription, mais qui signifie qu'il n'a pas été évalué ni approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) américaine pour cette indication. Certaines recommandations peuvent faire l'objet de controverses et de divergences d'opinions entre les autorités médicales. Bien que nous estimions que cette monographie offre un aperçu précis de l'état actuel des connaissances scientifiques, car elle repose sur des données probantes solides et des principes physiopathologiques, les agences de santé publique et les organismes de réglementation peuvent adopter des positions différentes.

Ce document représente le travail de l'auteur à des fins pédagogiques et ne constitue pas une publication évaluée par les pairs. L'auteur décline toute responsabilité quant à l'utilisation ou la mauvaise utilisation des informations fournies. Aucune garantie de bénéfice ou d'absence de préjudice ne peut être offerte, et l'utilisation de ces informations se fait à vos propres risques.

Remerciements

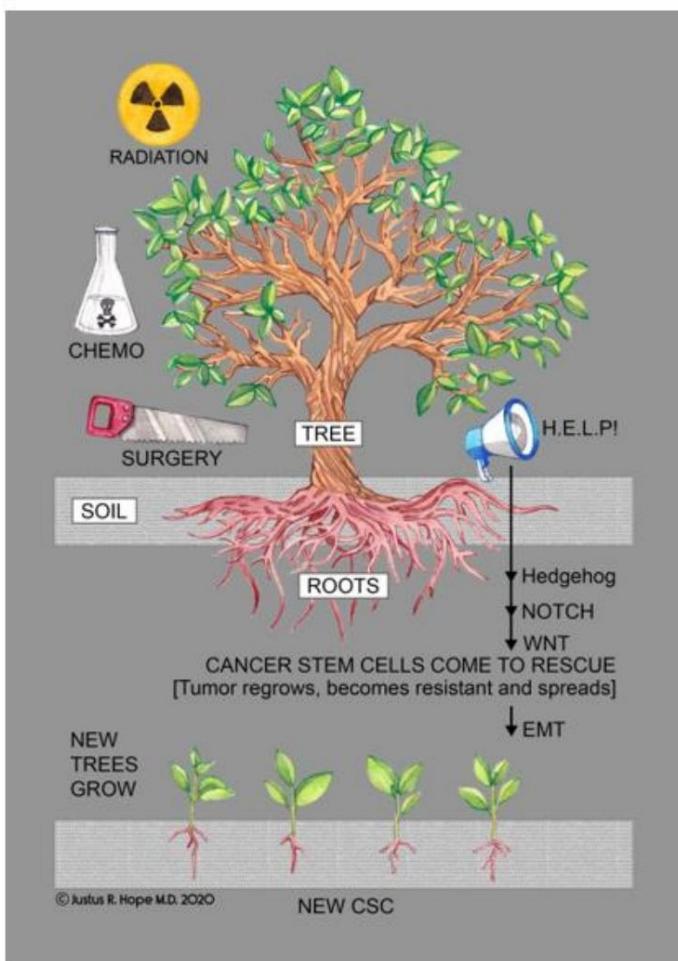
Je tiens à remercier les docteurs Pierre Kory, Justus Hope, Mobeen Syed, Kathleen Ruddy et Nathan Goodyear pour leurs précieuses contributions à ce travail. Je souhaite également remercier les auteurs de plusieurs ouvrages d'oncologie métabolique qui ont grandement guidé ma réflexion. Il s'agit notamment de Thomas Seyfried (« Cancer as a Metabolic Disease »), Otto Warburg (« The Metabolism of Tumors »), Jane McLellan (« How to Starve Cancer »), Travis Christofferson (« Tripping over the Truth »), Jeffrey Dach (« Cracking the Cancer Toolkit ») et Nasha Winter et Jess Higgins Kelley (« The Metabolic Approach to Cancer: Integrating deep nutrition, the ketogenic diet, and nontoxic bio-individualized therapies »). Je suis également reconnaissant envers des organismes tels que l'Anticancer Fund et le groupe ReDO (Repurposing Drugs in Oncology), qui ont fourni un cadre à ce travail.

AVANT-PROPOS

du Dr Justus Hope

En tant que médecin spécialiste certifié, j'ai consacré plus de 30 ans à soigner des patients, principalement ceux souffrant de douleurs chroniques. En janvier 2020, lorsque mon ami a contracté un glioblastome, j'ai entrepris des recherches pour trouver un moyen de l'aider. Ce que j'ai découvert m'a consterné : mon ami aurait pu obtenir de bien meilleurs résultats si ses médecins avaient intégré des combinaisons de médicaments repositionnés à sa chimiothérapie, sa radiothérapie et son intervention chirurgicale.

Un professeur de Harvard a découvert par hasard des médicaments réutilisés contre le cancer dans les années 1990, lorsqu'il les a utilisés pour soigner son propre glioblastome. Cet homme est toujours vivant aujourd'hui.



*Figure 1: Cancer stem cells are the root of cancer
(Source: Dr. Justus Hope)*

Le problème le plus important que je constate régulièrement est la récidive du cancer avec des métastases résistantes. À ce stade, même avec des médicaments repositionnés, la lutte est souvent perdue d'avance. Ce drame survient car les traitements standards (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) stimulent la croissance des cellules souches cancéreuses (voir figure 1). L'ajout proactif de médicaments repositionnés le plus tôt possible peut contribuer à empêcher les cellules souches cancéreuses de transformer la tumeur en une forme plus résistante, voire indestructible.

Si nous pouvions faire en sorte que tous les patients et leurs oncologues lisent ce document et y ajoutent un cocktail de médicaments repositionnés, ainsi que des changements de mode de vie, dès le diagnostic de cancer (et ce, en accord avec leur plan de traitement) — Que ce soit par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, nous verrions probablement beaucoup plus de ces patients non seulement survivre, mais aussi vivre mieux et plus longtemps.

Justus Hope est un pseudonyme. L'auteur exerce la médecine sous son vrai nom. Il a écrit plusieurs ouvrages, dont *Surviving Cancer*, *COVID-19* et *Disease: The Repurposed Drug Revolution*.

AVANT-PROPOS de la 2e ÉDITION DE SOINS CANCÉREUX par le Dr Justus Hope

Le Dr Paul Marik, spécialiste en soins intensifs le plus publié des États-Unis, s'est attaqué au cancer. Il a passé en revue des milliers d'études et, ce faisant, a mis au jour des vérités fondamentales et déconstruit des idées reçues tenaces dans la première édition de son ouvrage « Cancer Care ». Cette deuxième édition approfondit ces travaux et intègre le propranolol, un agent anticancéreux relativement méconnu. De plus, l'ivermectine est désormais classée parmi les traitements de première intention, compte tenu des données probantes récentes.

De nombreuses suggestions pratiques sont proposées, toutes fondées sur des études PubMed, ce qui garantit leur validité scientifique. Marik nous éclaire sur le choix de trois médicaments repositionnés à prendre avant une intervention chirurgicale ou une biopsie pour réduire le risque de dissémination du cancer lors de la manipulation chirurgicale. On sait depuis longtemps que l'excision d'une tumeur comporte un risque de dissémination, pourtant les patients n'en sont pas toujours informés. Marik souligne que des études ont démontré que ces risques peuvent être réduits par l'administration préopératoire de célecoxib, de propranolol ou de cimétidine. Mieux encore, l'association de ces trois médicaments pourrait avoir un effet synergique.

Cependant, ma lecture de la deuxième édition de l'ouvrage du Dr Marik sur le cancer m'a apporté bien plus, et je suis honoré de la partager ici. Tout d'abord, abordons la cause profonde du cancer. Le Dr Marik souligne que la théorie des mutations somatiques, celle qui nous est enseignée à la faculté de médecine, n'est pas étayée par les données de plus en plus nombreuses. Le cancer, contrairement à ce que l'on nous a répété pendant des décennies, n'est pas causé par une série de mutations aboutissant à une division cellulaire incontrôlée.

Les données confirment largement le modèle de dysfonctionnement mitochondrial défendu par le Dr Thomas Seyfried. Lorsque les mitochondries de cellules cancéreuses sont transplantées dans des cellules normales, ces dernières deviennent cancéreuses. En revanche, lorsque les noyaux de cellules cancéreuses sont transplantés dans des cellules normales, le cancer ne se transmet pas. L'agent causal est transporté par les mitochondries, et non par le noyau. Le problème central du cancer réside donc dans le dysfonctionnement des mitochondries, et non dans les mutations de l'ADN.

Pourquoi ce mythe selon lequel le cancer résulte de mutations de l'ADN a-t-il persisté ?

Car la théorie des mutations somatiques constitue le discours dominant, et ce discours engendre des traitements coûteux et rentables. Les résultats restent insuffisants. Ce discours ne risque probablement pas d'évoluer de sitôt. Cependant, le Dr Marik souligne qu'aborder le traitement du cancer selon le modèle du dysfonctionnement mitochondrial permet de développer des thérapies différentes et d'obtenir de bien meilleurs résultats. Ces traitements, qui peuvent être associés aux soins standards pour la plupart des patients, peuvent prolonger la survie, voire, dans certains cas, aboutir à une rémission complète. Plus important encore, les recommandations de Marik pourraient permettre de prévenir le cancer, une perspective qui risquerait de faire chuter les profits de l'industrie oncologique.

Mais je m'égare.

Passons maintenant à quelques autres mythes que Marik déconstruit.

« La lumière du soleil est mauvaise pour la santé car elle augmente le risque de cancer, tandis que la crème solaire est bonne pour la santé car elle diminue ce risque. »

C'est faux. C'est même tout le contraire. Dans la deuxième édition, le Dr Marik démontre de façon convaincante, à travers de multiples études, comment la lumière du soleil réduit le risque de mélanome et améliore la survie, et comment la crème solaire a l'effet inverse.

Lorsque mon [ami et collègue a développé un glioblastome](#), Atteint d'un cancer du cerveau grave avec une espérance de vie moyenne de 12.7 mois, je me suis plongé dans la littérature médicale et j'ai découvert des médicaments repositionnés. Après la publication en 2020 d'un livre intitulé « Survivre au cancer, à la COVID-19 et aux autres maladies : la révolution des médicaments repositionnés », relatant mes découvertes et les nombreuses preuves scientifiques concernant ces médicaments contre le cancer, mon ami a pu intégrer quatre de ces médicaments – l'atorvastatine, le mibendazole, la metformine et la doxycycline – à son traitement à la clinique US Care Oncology. Il a ainsi survécu 46 mois, soit près de quatre fois plus longtemps que prévu.

Sa famille lui en était reconnaissante. Cependant, nous espérions tous davantage. Et lorsqu'il est finalement décédé, ce sont les lésions dues aux radiations qui ont joué un rôle prépondérant, et non le cancer. [Le Dr Thomas Seyfried a constaté le même problème dans ses entretiens sur le glioblastome. Il explique que le cerveau ne devrait jamais être irradié](#)

J'aurais tellement aimé avoir ces informations en 2020. Nous aurions eu besoin des connaissances des docteurs Seyfried et Marik sur le cancer à cette époque. Mon ami aurait pu s'en sortir mieux et vivre plus longtemps.

Ce qui m'amène au propranolol. Le Dr Marik le classe deuxième en termes de preuves scientifiques, juste après la vitamine D3. Pourquoi ? Son ouvrage détaille tous les mécanismes d'action anticancéreux du propranolol. En résumé : le propranolol est un bêta-bloquant qui neutralise l'effet des catécholamines sur l'organisme.

Les catécholamines, comme la noradrénaline et l'adrénaline, sont libérées en situation de stress, et le stress augmente le risque de développer un cancer. Par conséquent, en bloquant les catécholamines, le propranolol réduit ce risque.

Cependant, la principale propriété de ce bêta-bloquant est qu'il réduit la propagation métastatique.

Ceci m'amène à évoquer l'un des passages préférés du Dr Marik dans son prochain livre. Trois médicaments repositionnés pourraient avoir un effet préventif contre la propagation métastatique chez les patients opérés d'un cancer. Il s'agit du célecoxib, de la cimétidine et du propranolol. Le Dr Marik indique que leur association pourrait être synergique.

Le Dr Paul Marik a hissé la science des médicaments réutilisés dans le traitement du cancer à un niveau de classe mondiale. La première édition de Cancer Care mériterait une thèse de doctorat, avec plus de 1200 citations PubMed. Marik a décroché un nouveau doctorat avec plus de 1300 références dans cette nouvelle édition.

La revue Critical Care Specialist, publiée aux États-Unis, est devenue la voix scientifique la plus crédible en matière de médicaments réutilisés dans la prévention et le traitement du cancer.

Et, à titre personnel, discuter avec le Dr Marik a été une expérience des plus agréables. Parler avec lui, c'est comme parler à son meilleur ami, avec un accent sud-africain et une connaissance du sujet quasi-intelligente. Il possède une combinaison remarquable d'intelligence, de compassion et d'humilité, plus que toute autre personne que je connaisse.

Les première et deuxième éditions de « Dr. Marik's Cancer Care » vont révolutionner l'approche mondiale du cancer.
cancer.

Justus R. Hope, MD
Redding, Californie Mai
2024

PRÉFACE du Dr Paul Marik

« Il est plus important de savoir quel genre de personne est atteinte d'une maladie que de savoir de quelle maladie une personne est atteinte. »

Hippocrate (460-370 av. J.-C.)

« Lorsque nous avons le pouvoir d'aider, nous avons le devoir de le faire. »

Mirko Beljanski (1923-1998)

Il y a des années, alors que j'avais encore plus de cheveux et que la COVID-19 n'était même pas une idée en germe, je me suis fait connaître pour avoir mis au point un traitement contre l'une des causes de décès les plus fréquentes dans les hôpitaux — La septicémie, maladie qui emporte chaque jour environ 1 000 vies dans ce seul pays, a fait l'objet de nombreuses recherches. Mon « cocktail » était composé de trois médicaments sûrs, peu coûteux et facilement accessibles, que je pouvais réutiliser pour traiter la septicémie. À chaque fois que j'administrerais aux patients de la vitamine C, de l'hydrocortisone et de la thiamine, leur état s'améliorait considérablement en quelques heures. (1)

Le repositionnement des médicaments n'est pas un phénomène nouveau. Aux États-Unis, environ 30 % des ordonnances sont prescrites pour des usages non conformes à l'indication. (2) La mise sur le marché de nouveaux médicaments peut prendre des décennies et coûter des milliards de dollars, tandis que des médicaments déjà autorisés peuvent être repositionnés pour offrir des traitements sûrs, abordables et efficaces en peu de temps.

Ces dernières années, nous avons obtenu d'excellents résultats en utilisant des médicaments repositionnés, ainsi que des vitamines, des compléments alimentaires et des modifications du mode de vie, pour traiter la COVID-19, la COVID longue et les complications liées au vaccin contre la COVID-19. (3) En effectuant des recherches et en élaborant des protocoles pour ces affections, j'ai commencé à lire une quantité considérable d'informations et j'ai constaté l'émergence d'une tendance intéressante qui m'a conduit à étudier le rôle potentiel des médicaments repositionnés dans le traitement du cancer, ainsi que certaines interventions non médicamenteuses remarquables comme le jeûne intermittent. Ce faisant, j'ai réalisé qu'une grande partie de ce que je croyais savoir sur les causes du cancer et son traitement était erronée, ou du moins malavisée.

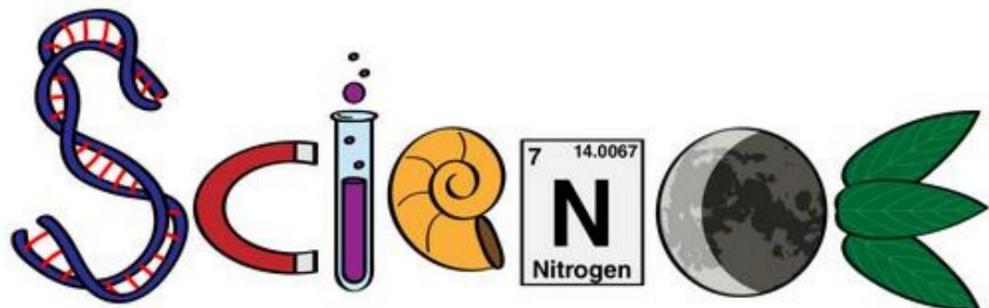
Pour élaborer ce document, j'ai consacré des milliers d'heures, lu plus de 1 800 articles scientifiques et consulté des dizaines de médecins et d'experts. Je tiens à préciser que je ne prétends pas avoir trouvé un remède contre le cancer, ni être le premier à proposer l'utilisation de médicaments repositionnés. (4-7) Mon objectif est de fournir une base de données rigoureusement documentée qui prenne le relais des thérapies anticancéreuses traditionnelles. Je souhaite inciter les soignants à élargir leurs perspectives et à envisager de manière créative des interventions facilement accessibles, dont l'efficacité est scientifiquement prouvée, susceptibles d'améliorer la qualité de vie de leurs patients.

résultats.

Bien que je ne voie plus de patients directement, je resterai toujours fidèle à mon serment d'Hippocrate, qui m'oblige à « primum non nocere ». Ce recueil d'informations constitue ma plus récente contribution à cet effet.

PRÉFACE à la 2e édition.

Les concepts fondamentaux et l'approche thérapeutique présentés dans la première édition de cette monographie restent inchangés. Cependant, nombre d'entre eux ont été affinés et développés. Plusieurs médicaments repositionnés ont été ajoutés à la liste. Plus important encore, la stratification de cette liste a été modifiée en fonction des nouvelles données cliniques recueillies. Ce processus étant évolutif, cette liste est susceptible d'être mise à jour ultérieurement.



Nous devons suivre la véritable science.

Glossaire des abréviations courantes

AKT : protéine kinase B (PKB ou Akt)
ALA : acide alpha-linolénique
AMPK : kinase activée par l'adénosine monophosphate
ARG-1 : arginase 1
BRCA1 : gène du cancer du sein 1
BAX/BAK : membres de la famille des protéines apoptotiques Bcl-2
CCR6 : récepteur de chimiokine 6
CSC : cellules souches cancéreuses
IC : intervalle de confiance
CGM : surveillance continue du glucose
COX : cyclooxygénase
DC : cellule dendritique
FOXO1 : Boîte Forkhead O1
EGFR : facteur de croissance épidermique
EGCG : épigallocatéchine gallate
ERK : kinases régulées par les signaux extracellulaires
FGF : facteur de croissance des fibroblastes
IG : index glycémique
GTC : catéchines du thé vert
GDH : glutamate déshydrogénase
HDL : lipoprotéines de haute densité
HIF : facteur inductible par l'hypoxie
HR : rapport de risque
HK2- hexokinase-2
HSP : protéine de choc thermique
Hh : Chemin du hérisson
HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
IGF-1 : facteur de croissance analogue à l'insuline 1
IkBa : inhibiteur du facteur nucléaire kappa B
INF : interféron

in vitro : réalisé dans un tube à essai ou une boîte de culture. in
vivo : réalisé dans un organisme vivant.
GH : hormone de croissance
IL : interleukine
JAK2 : Janus kinase 2
JNK : kinase N-terminale de c-Jun
MAPK : protéine kinase activée par les mitogènes
MAM : macrophages associés aux métastases
MDSC : cellules suppressives d'origine myéloïde
MMP : métalloprotéinases matricielles ; mTOR :
cible de la rapamycine chez les mammifères
NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

NF-κB : facteur nucléaire kappa bêta
NOS : synthase de l'oxyde nitrique
Cellules NK : cellules tueuses naturelles
AINS : médicament anti-inflammatoire non stéroïdien
Nrf2 : facteur nucléaire E2-apparenté 2
OU : rapport de cotes
Inhibiteur de la PDE5 : inhibiteurs de la phosphodiesterase 5
PD-1/PD-1L : Protéine 1 de mort cellulaire programmée/ligand
PI3K : voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase
PGE2 : prostaglandine E2
ECR : essai contrôlé randomisé
REM : mouvements oculaires rapides
ROS : espèces réactives de l'oxygène
ReDO : Réorientation des médicaments en oncologie
RFS : survie sans récidive
RR : risque relatif ;
STAT3 : facteur de transcription 3 ; TAM : macrophages associés aux tumeurs
; TGF : facteur de croissance
transformant ; TG : triglycérides ; TME :
microenvironnement
tumoral ; TCR : récepteur des lymphocytes T
; TLR : récepteur de
type Toll ; TCGA : programme
Atlas du génome du cancer
TNF : facteur de nécrose tumorale ;
TRAIL : ligand inducteur d'apoptose apparenté au facteur de nécrose tumorale ; Tregs :
lymphocytes T régulateurs ;
USPSTF : Groupe de travail des services préventifs des États-Unis ; UV : ultraviolet
VDAC : canal anionique voltage-dépendant
VCAM1 : molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1
VEGF : facteur de croissance endothéial vasculaire
WNT : voie de signalisation WNT

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Nous préconisons fortement une approche intégrative de la prise en charge des patients atteints de cancer. Il existe une grande confusion, tant chez les patients que chez de nombreux professionnels de santé, quant aux caractéristiques de l'oncologie intégrative. De plus, les stratégies de médecine complémentaire et alternative (MCA), bien qu'extérieures au paradigme de la médecine conventionnelle, sont tout à fait distinctes et doivent être considérées séparément. Le recours aux MCA est fréquent en oncologie : près de la moitié des patients atteints de cancer déclarent y avoir recours après le diagnostic et jusqu'à 91 % pendant les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie. (8, 9) Il est donc impératif que la distinction entre médecine complémentaire et alternative soit expliquée au patient et que les oncologues engagent des discussions ouvertes et sans jugement avec leurs patients et leurs familles, en prenant en compte les risques et les bénéfices potentiels des MCA afin de favoriser un dialogue ouvert et inclusif.

Cela pourrait permettre l'intégration sécuritaire de stratégies complémentaires (et non alternatives) dans les soins conventionnels et un partage accru des connaissances entre les patients et les prestataires de soins. (10)

Oncologie intégrative et autres modèles de soins aux patients.

- Oncologie intégrative. La prise en charge par un « véritable oncologue intégratif » est privilégiée.

Modèle de soins pour les patients atteints de cancer. Un oncologue intégratif possède une double qualification/certification en médecine conventionnelle (oncologie) et en médecine intégrative (médecine complémentaire). Dans de nombreux pays, notamment Israël, l'Allemagne, la Suisse, l'Inde et d'autres pays d'Asie, la plupart des oncologues sont formés dans les deux domaines et exercent en tant qu'oncologues intégrés. Cela diffère des États-Unis, de l'Australie et de certains pays européens, où la plupart des oncologues suivent l'approche conventionnelle traditionnelle.

L'oncologue intégratif dispose d'un large éventail d'outils thérapeutiques et élaboré un plan de traitement individualisé et unique pour chaque patient. En collaboration avec le patient, il conçoit ce plan, combinant les avantages des différentes approches. Cela peut impliquer l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques et/ou de radiothérapie, associés ou non à des médecines complémentaires. Les patients participent activement à l'élaboration de leur plan de traitement selon un modèle de décision partagée. La communication entre le patient et le médecin est ouverte, bienveillante et respectueuse des convictions culturelles du patient.

L'oncologie intégrative repose sur une équipe multidisciplinaire de soignants engagés dans un modèle de soins intégrés. L'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie du patient, en mettant l'accent sur : a) le soulagement des symptômes, de l'anxiété et de la douleur ; b) la qualité du sommeil ; c) la nutrition ; d) les nutraceutiques, les plantes médicinales et les médicaments repositionnés ; et e) les changements de mode de vie. L'oncologie intégrative complète la médecine conventionnelle tout en respectant les exigences de la rigueur scientifique.

La médecine intégrative s'efforce de reposer sur une recherche rigoureuse, menée selon des méthodologies scientifiques. L'oncologie intégrative privilégie la recherche pragmatique ; les essais pragmatiques testent les interventions dans l'ensemble des contextes cliniques quotidiens, afin de

L'objectif est d'optimiser l'applicabilité et la généralisation des résultats. Ces essais pragmatiques permettent une approche multimodale et intégrative, sont individualisés et axés sur les besoins du patient. Dans les pays où la prise en charge est assurée par des oncologues conventionnels, les patients devraient consulter des médecins généralistes pratiquant une médecine intégrative.

- Médecine complémentaire. La médecine complémentaire englobe des techniques non considérées comme conventionnelles.

Les médecines complémentaires s'inscrivent dans le cadre de la médecine conventionnelle, mais reposent sur des bases scientifiques et sont souvent pratiquées par des praticiens non conventionnels. Parmi ces approches, on peut citer la phytothérapie, le tai-chi, le yoga, l'acupuncture, la massothérapie, la manipulation vertébrale, l'art-thérapie, la musicothérapie, la réduction du stress basée sur la pleine conscience, et bien d'autres. Les médecines complémentaires complètent la médecine conventionnelle et, lorsqu'elles sont pratiquées par un médecin conventionnel, on parle de soins intégrés.

- Médecine alternative. La médecine alternative est utilisée à la place de (comme alternative à)

La médecine conventionnelle. La médecine alternative n'est PAS fondée sur la science. La médecine alternative est Toute pratique visant à obtenir les effets thérapeutiques de la médecine, malgré l'absence de plausibilité biologique, de vérifiabilité, de reproductibilité ou de preuves d'efficacité, relève des thérapies alternatives. Contrairement à la médecine conventionnelle et à la médecine intégrative, qui utilisent la méthode scientifique pour tester des thérapies plausibles au moyen d'essais cliniques responsables et éthiques, produisant des preuves reproductibles de leur efficacité ou de leur inefficacité, les thérapies alternatives se situent en dehors du champ de la science médicale et ne reposent pas sur la méthode scientifique. Elles s'appuient plutôt sur des témoignages, des anecdotes, la religion, la tradition, la superstition, la croyance en des « énergies » surnaturelles et la pseudoscience. Certaines pratiques alternatives sont fondées sur des théories qui contredisent les connaissances scientifiques établies sur le fonctionnement du corps humain.

L'impact sociétal du cancer

Le cancer représente une menace mondiale qui affecte gravement la vie humaine, avec une prévalence de plus de 10 millions de décès chaque année. Près de 2 millions d'Américains ont reçu un diagnostic de cancer en 2023, et environ 609 820 décès ont été recensés (voir tableau 1). (11)

Le cancer est la deuxième cause de mortalité aux États-Unis, après les maladies cardiovasculaires. Au moins 42 % des cancers nouvellement diagnostiqués dans ce pays sont potentiellement évitables, dont 19 % des cancers liés au tabagisme et au moins 18 % des cancers dus à une combinaison de facteurs.

L'excès de poids, la consommation d'alcool, une mauvaise alimentation et la sédentarité. (11)

Types of Cancer (MALES)	# of cases	% of cases	Types of Cancer (FEMALES)	# of cases	% of cases
Lung & bronchus	61,170	21	Lung & bronchus	59,910	21
Prostate	34,700	11	Breast	43,170	15
Colon & rectum	28,470	9	Colon & rectum	24,080	8
Pancreas	26,620	8	Pancreas	23,930	8
Liver	19,000	6	Ovary	13,270	5
Leukemia	13,900	4	Uterus	13,030	5
ALL SITES	322,080		ALL SITES	287,740	

Tableau 1 : Principales causes de décès par cancer - Estimations 2023 (Source : Société américaine du cancer)

De plus, en raison de la « chimisation » de notre société, les êtres humains sont exposés quotidiennement à de nombreux agents cancérogènes. (12) Bien que ces agents cancérogènes environnementaux aient probablement contribué à l'augmentation du risque de cancer, leur impact est difficile à quantifier.

Le médecin qui écrit sous le pseudonyme de « Justus Hope » et qui a publié un ouvrage sur le cancer et le repositionnement de médicaments affirme que presque toutes les personnes atteintes d'un cancer partagent au moins un facteur de risque commun. Parmi ceux-ci figurent le tabagisme (40 %), la résistance à l'insuline (40 %), les virus (10 %) et les cancers héréditaires tels que la polyposé adénomateuse familiale, les mutations du gène BRCA, etc. (10 %). (13)

Curieusement, ce n'est pas le surpoids ou l'obésité qui est le facteur le plus étroitement lié au cancer, mais la présence d'une résistance à l'insuline.

(13) De plus, les patients présentant une résistance à l'insuline et un taux élevé de TSH sont plus susceptibles de développer un cancer.

Un rapport TG/HDL élevé (indicateur du taux de cholestérol) est associé à un risque accru non seulement de maladies cardiaques et de maladie d'Alzheimer, mais aussi de cancer. (13, 14)

Les traitements actuels du cancer sont très complexes et reposent sur de multiples modalités (voir figure 2). Nombre d'entre eux sont extrêmement coûteux, n'offrent qu'un bénéfice limité (en termes de qualité de vie et de taux de survie à cinq ans) et sont souvent très toxiques. L'Institut national du cancer a estimé qu'en 2020, les dépenses médicales liées au cancer aux États-Unis s'élevaient à 208,9 milliards de dollars, un chiffre probablement largement sous-estimé en raison de l'augmentation du coût des médicaments. (11)

En 2000, seuls deux médicaments oncologiques ont généré plus d'un milliard de dollars de ventes. À peine dix ans plus tard, les dix médicaments oncologiques les plus vendus ont chacun dépassé le milliard de dollars de recettes. En 2010, on comptait trois représentants commerciaux en oncologie pour dix oncologues aux États-Unis. Le cancer, comme vous le voyez, est un marché très lucratif. Les patients et leurs familles sont fréquemment confrontés à des difficultés financières et à une grande détresse liées aux traitements contre le cancer ; c'est ce qu'on appelle la « toxicité financière ». (15)

Malgré les dépenses considérables consacrées au traitement des cancers courants comme ceux du poumon, du sein, du côlon-rectum, de la prostate et du pancréas, les taux de mortalité ajustés selon l'âge sont restés remarquablement stables, voire ont augmenté depuis 1930. (11) Comparée aux progrès réalisés en matière de prévention et de traitement des maladies cardiaques, la mortalité par cancer est demeurée relativement inchangée au cours des 30 dernières années. (16)

D'après les données recueillies entre 1992 et 1997 pour les 22 cancers les plus fréquents, Morgan et al. ont estimé que la contribution globale de la chimiothérapie cytotoxique curative et adjuvante à la survie à 5 ans chez l'adulte était de 2,3 % en Australie et de 2,1 % en Europe. Aux États-Unis (17), des données plus récentes indiquent que le taux de survie à 5 ans au cancer n'a progressé que de 63 % à 68 % au cours des 25 dernières années (1995 à 2018). Ladanie et al. ont montré qu'au cours des 15 dernières années, l'amélioration de la survie globale grâce aux nouvelles thérapies anticancéreuses est minime, de seulement 2,4 mois (18). L'étude de Del Paggio et al. fait état d'une amélioration de 3,4 mois. au cours des 30 dernières années. (19) Ces données suggèrent que malgré les milliards de dollars dépensés pour En matière de traitement du cancer, l'approche « traditionnelle » a largement échoué ; des thérapies alternatives, moins coûteuses, moins toxiques et plus efficaces sont nécessaires de toute urgence.

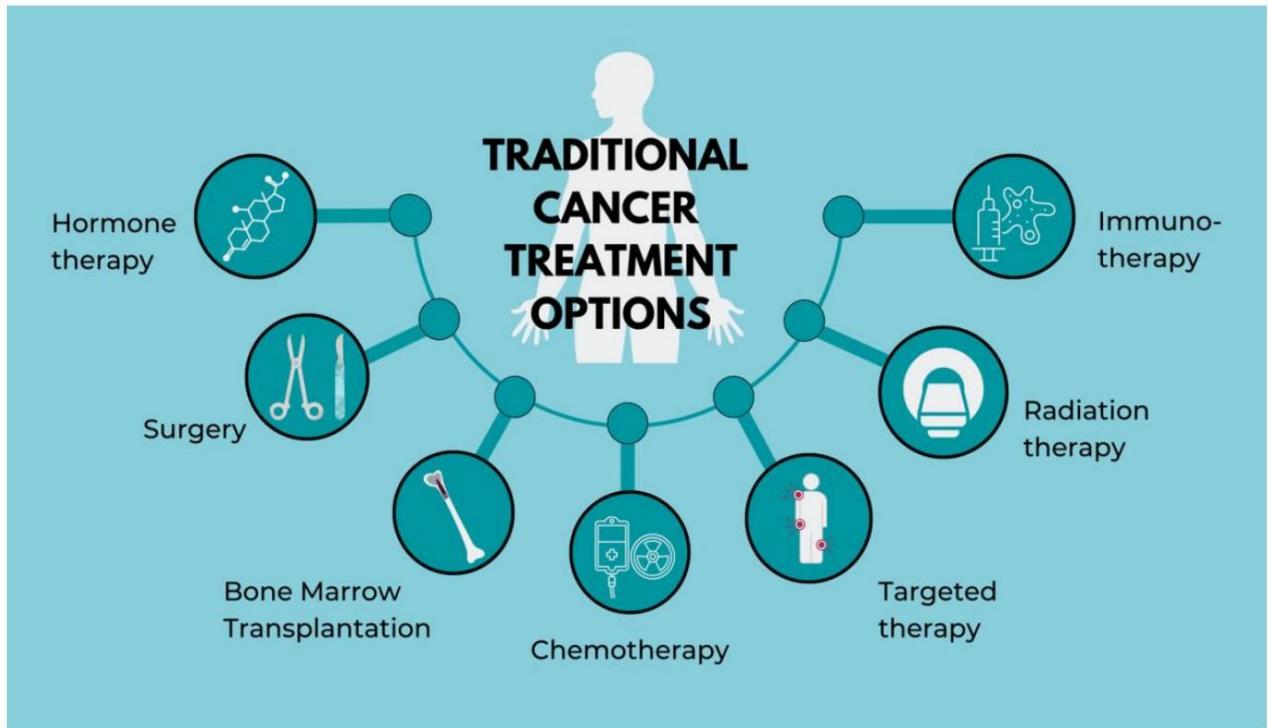


Figure 2 : Les traitements « modernes » contre le cancer sont coûteux et n'ont qu'un bénéfice limité (Source : FLCCC)

CHAPITRE 2 : QU'EST-CE QUE LE CANCER ? COMPRENDRE SON CAUSES PATHOGÉNÉTIQUES

Un principe fondamental de la médecine est que pour traiter une maladie, il faut comprendre la maladie.

Les cancers sont, tout simplement, des maladies caractérisées par une croissance et une division cellulaires incontrôlées, dans lesquelles les différents processus naturels de confinement ont partiellement ou totalement échoué.

La théorie conventionnelle est que le cancer est causé par des mutations génétiques et/ou une instabilité génomique, qui entraînent une population de cellules avec les six propriétés biologiques « classiques » suivantes : (20)

1. Maintien de la signalisation proliférative
2. Éviter les suppresseurs de croissance
3. Résister à la mort cellulaire (apoptose)
4. Permettre l'immortalité réplicative
5. Induire l'angiogenèse
6. Activation de l'invasion et des métastases

Hanahan et Weinberg, qui ont mis en lumière ces « caractéristiques du cancer », ont exclu la découverte la plus importante et universelle dans toutes les cellules cancéreuses (21), à savoir la reprogrammation métabolique des cellules cancéreuses, avec la glycolyse aérobie — le soi-disant « effet Warburg » que nous explorerons ci-dessous. (22, 23)

La théorie classique suggère que le cancer se développe à partir d'une seule cellule suite à des mutations spécifiques de cette cellule, mutations qui deviennent alors caractéristiques du « génome cancéreux » du patient. La perte des « gardiens » ou « réparateurs » du génome, impliqués dans la détection et la réparation des lésions de l'ADN, a été proposée pour expliquer la mutabilité accrue des cellules tumorales. La perte de ces systèmes de surveillance permet une instabilité génomique, permettant ainsi aux cellules prémalignes d'atteindre les six caractéristiques essentielles du cancer.

Le programme TCGA (The Cancer Genome Atlas), inspiré du projet Génome humain, visait à déterminer les mutations caractéristiques des cancers les plus fréquents. (24) Le TCGA a évalué les signatures mutationnelles à partir de 84 729 690 mutations somatiques issues de 4 645 séquences de génomes entiers et de 19 184 séquences d'exomes couvrant la plupart des types de cancers. (25, 26) La découverte de ce

Ce projet d'envergure soulève de sérieux doutes quant à la théorie de la mutation dans le cancer.

Le TCGA a identifié 49 signatures de substitution de base unique, 11 de substitution de base double, 4 de substitution de base groupée et 17 de petites insertions-délétions. Cependant, aucune mutation spécifique n'était caractéristique d'un cancer particulier (à l'exception de la LMC et du chromosome Philadelphie). Dans de nombreuses tumeurs, aucune mutation n'a été trouvée, et une hétérogénéité marquée des mutations a été observée entre les tumeurs d'un même type cellulaire (hétérogénéité intertumorale) et au sein d'une même tumeur (hétérogénéité intratumorale). (7) Dans les tumeurs pédiatriques telles que le médulloblastome, le nombre de gènes conducteurs était faible (zéro à deux). Dans les tumeurs adultes courantes, telles que les cancers du pancréas, du côlon-rectum,

Dans les cancers du sein et du cerveau, le nombre de gènes moteurs mutés était fréquemment compris entre trois et six, mais plusieurs tumeurs ne présentaient qu'une ou deux mutations motrices. L'idée que le cancer soit uniquement causé par des mutations de gènes clés est de plus en plus difficile à soutenir. (7) Les incohérences sont trop nombreuses et marquées.

Une autre théorie : le cancer est une maladie métabolique

Dans son livre intitulé « Tripper sur la vérité », Travis Christofferson a formulé ce qui suit :

« Aucun chercheur ne peut désigner une seule mutation ou combinaison de mutations et affirmer avec certitude qu'elle est la seule cause du cancer. De même, les chercheurs ne peuvent désigner une série de systèmes cellulaires rendus dysfonctionnels par des mutations et formuler les mêmes affirmations avec certitude. » (7)

Dans une tribune publiée en 2009 dans le New York Times, James Watson, lauréat du prix Nobel et connu comme le « père de l'ADN », a suggéré que « nous pourrions devoir détourner notre principal axe de recherche du décodage des instructions génétiques du cancer et nous tourner vers la compréhension des réactions chimiques au sein des cellules cancéreuses ». (27)

Bien que des processus très spécifiques soient à l'origine de la transformation maligne, de nombreuses influences non spécifiques peuvent déclencher des maladies, notamment les radiations, les produits chimiques, les virus et l'inflammation. Il apparaît en effet qu'une exposition prolongée à presque n'importe quel agent provocateur présent dans l'environnement peut potentiellement induire un cancer. (28) Le fait qu'un processus très spécifique puisse être déclenché de manière très non spécifique a été qualifié de « paradoxe oncogénique » par Szent-Györgyi. (28) Ce paradoxe demeure en grande partie irrésolu. (29)

Pourtant, le concept de mutations génétiques et d'instabilité génétique sous-tend la plupart des traitements conventionnels du cancer. L'industrie pharmaceutique et le corps médical ont propagé ce concept pour promouvoir l'utilisation de chimiothérapies très coûteuses et toxiques ; comme mentionné précédemment, le cancer est lucratif pour l'industrie pharmaceutique. Guérir le cancer n'est pas l'objectif.

De nombreux éléments indiquent que la théorie des mutations génétiques pourrait ne pas être entièrement correcte. Le Dr Thomas Seyfried avance un argument convaincant selon lequel le cancer est avant tout une maladie métabolique plutôt que génétique. (29, 30) Son hypothèse sous-jacente est que le cancer est un trouble mitochondrial avec une phosphorylation oxydative et une production d'énergie altérées ; les anomalies génotypiques sont probablement secondaires à une production d'énergie et à un métabolisme cellulaire perturbés.

Le Dr Seyfried a clairement démontré que les dysfonctionnements mitochondriaux et la production d'énergie anormale sont communs à tous les cancers (29, 30). La conception du cancer comme une maladie principalement métabolique aura un impact considérable sur la prise en charge et la prévention de cette maladie.

Il est toutefois clair qu'il existe une relation très complexe et bidirectionnelle entre l'instabilité génétique et le dysfonctionnement mitochondrial.

L'idée que le cancer est une maladie métabolique a été notée pour la première fois en 1927 par Otto Warburg, qui a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1931 pour ses découvertes. (22, 23) Dr. Warburg a rapporté que les cellules cancéreuses dépendent de la glycolyse aérobie (dégradation du glucose).

(en lactate) avec une phosphorylation oxydative altérée (le pyruvate n'entre pas dans le cycle de Krebs dans les mitochondries). (22, 23) En termes simples, cela signifie que le cancer se nourrit de glucose.

Contrairement aux cellules différencierées normales, qui dépendent principalement de la phosphorylation oxydative mitochondriale pour générer l'énergie nécessaire aux processus cellulaires, la plupart des cellules cancéreuses dépendent plutôt de la glycolyse aérobie, un phénomène appelé « effet Warburg ». (31) Dr.

Warburg a avancé que les lésions irréversibles du système respiratoire étaient la principale cause du cancer.

La glycolyse aérobie dans les cellules cancéreuses implique une absorption accrue de glucose avec production d'acide lactique. la présence d'oxygène. (29)

Suite à ses recherches approfondies sur le métabolisme tumoral, le Dr Warburg a déclaré : « Le cancer, plus que toute autre maladie, a d'innombrables causes secondaires. Mais, même pour le cancer, il existe une cause première. »

En résumé, la principale cause du cancer est le remplacement de la respiration de l'oxygène dans la cellule normale du corps par la fermentation du sucre. (22, 23)

Ce phénotype métabolique est à la base de l'imagerie tumorale utilisant des analogues du glucose marqués et est devenu un outil diagnostique important pour la détection et la prise en charge du cancer. Les gènes de la glycolyse sont surexprimés dans la majorité des cancers examinés. (29) De nombreuses études montrent que les mitochondries tumorales sont structurellement et fonctionnellement anormales et incapables de la production d'énergie à des niveaux normaux (32-37). De plus, des preuves convaincantes suggèrent qu'un dysfonctionnement mitochondrial, agissant principalement via la réponse RTG (signalisation du stress mitochondrial), est à l'origine du phénotype mutateur des cellules tumorales (38-42). Un dysfonctionnement mitochondrial peut induire des anomalies dans les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes.

Il est bien établi que la tumorigénéité peut être supprimée lorsque le cytoplasme de cellules normales énucléées fusionne avec celui de cellules tumorales pour former des cybrides, ce qui suggère que les mitochondries normales peuvent supprimer le phénotype tumorigène (43, 44). Singh et ses collaborateurs ont apporté des preuves supplémentaires du rôle des mitochondries dans la suppression de la tumorigénéité en montrant que le transfert exogène de mitochondries de type sauvage à des cellules dépourvues de mitochondries (cellules rho0) pouvait inverser l'expression altérée de la protéine multifonctionnelle APE1 et le phénotype tumorigène (45). Il est également bien établi que les noyaux de cellules cancéreuses peuvent être reprogrammés pour former des tissus normaux lorsqu'ils sont transplantés dans un cytoplasme normal, malgré la persistance des anomalies génomiques associées à la tumeur dans les cellules des tissus dérivés (46, 47).

Les virus sont reconnus depuis longtemps comme la cause de certains cancers. Il est intéressant de noter que plusieurs virus associés au cancer se localisent dans les mitochondries ou s'y accumulent. Altération virale de Un dysfonctionnement mitochondrial pourrait potentiellement perturber le métabolisme énergétique, altérant ainsi l'expression de Les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes évoluent au fil du temps. Parmi les virus susceptibles d'affecter la fonction mitochondriale, on peut citer le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus herpès associé au sarcome de Kaposi (KSHV), le papillomavirus humain (HPV), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de la leucémie à cellules T humaines de type 1 (HTLV-1) et le SARS-CoV-2. (48-50)

La première ligne de défense d'une cellule contre la transformation cancéreuse est l'apoptose. La voie apoptotique est régulée par des facteurs anti-apoptotiques, ces deux systèmes fonctionnent en équilibre, et lorsque l'un ou l'autre

L'autre voie devient dominante ; la cellule subit alors l'apoptose ou résiste aux signaux apoptotiques. L'approche métabolique du traitement du cancer favorise les voies apoptotiques.

Outre les anomalies ultrastructurales des mitochondries et des membranes associées aux mitochondries, aucune cellule cancéreuse n'a été trouvée avec une teneur ou une composition normale de cardiolipine, le phospholipide enrichi en crêtes qui contribue à la phosphorylation oxydative (OxPhos).

La cardiolipine est reconnue comme essentielle au bon fonctionnement des supercomplexes de la chaîne de transport d'électrons (CTE), directement liés à l'ultrastructure des crêtes mitochondrielles (51). Outre ces anomalies documentées de la structure et de la fonction mitochondrielles, des anomalies génétiques altérant la fonction mitochondriale ont également été identifiées dans de nombreux cancers. La mutation du gène p53, présente dans de nombreux cancers, peut perturber la phosphorylation oxydative mitochondriale (OxPhos). La protéine suppresseur de tumeur du rétinoblastome, Rb, a été associée à des anomalies de la masse mitochondriale et de la fonction OxPhos (51). Il semble que rares soient les types de cancer exempts d'anomalies mitochondrielles, qu'elles soient structurales ou fonctionnelles, faisant de l'inefficacité de l'OxPhos la caractéristique métabolique majeure du cancer. Les cellules tumorales nécessitant un rapport ATP/ADP élevé pour l'invasion, un système alternatif de synthèse d'ATP doit être mis en place pour compenser l'inefficacité de l'OxPhos. Le recours à la phosphorylation au niveau du substrat cytoplasmique (glycolyse) et mitochondrial (SLP) peut fournir à la fois l'ATP nécessaire et les éléments constitutifs métaboliques nécessaires à la prolifération et à l'invasion des cellules tumorales dans des environnements de croissance aérobies ou anaérobies. (51)

Les cellules consommant de l'oxygène pour la synthèse d'ATP meurent rapidement en hypoxie ou lorsqu'elles sont traitées au cyanure. Comme de nombreuses cellules cancéreuses survivent au cyanure ou à l'hypoxie, la synthèse d'ATP dans ces cellules provient nécessairement d'autres sources que la phosphorylation oxydative (OxPhos). (51) L'instabilité génomique et les mutations somatiques aléatoires observées dans la plupart des cancers résultent en grande partie d'épiphénomènes liés à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et au dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative.

Depuis les années 1950, on sait que les tumeurs ont besoin de grandes quantités de glutamine pour leur croissance et leur survie (d'où l'inclusion de glutamine dans la plupart des milieux de culture). Le transporteur de glutamine à haute affinité Slc1a5 (ASCT2) est surexprimé dans de nombreux types de cancers, notamment le glioblastome multiiforme (GBM), et est impliqué dans l'absorption nette de glutamine.

(52) Plusieurs décennies plus tard, il a été établi que la glutamine est une source d'énergie majeure pour les cellules tumorales, notamment celles du glioblastome (GBM). (29, 30, 51-54) L'interconversion de la glutamine et du glutamate est bidirectionnelle dans les cellules normales, la glutamine synthétase catalysant la formation de glutamine. Dans les tumeurs, en revanche, la surexpression des glutaminases et la suppression de la glutamine synthétase favorisent la réaction directe vers le glutamate. L'activité de la glutaminase est fortement corrélée au taux de croissance tumorale *in vivo*. La glutamine fournit non seulement l'azote nécessaire à la synthèse des nucléotides et des acides aminés non essentiels (AANE), mais aussi de l' α -cétoglutarate, précurseur de la synthèse d'ATP par phosphorylation au niveau du substrat dans le cycle de l'acide citrique.

Des anomalies du réseau mitochondrial des cellules cancéreuses réduiraient l'efficacité de la phosphorylation oxydative (OxPhos), forçant ainsi la cellule à dépendre davantage de la succinate-CoA ligase (SLP) pour la synthèse d'ATP. La SUCL est une enzyme de la matrice mitochondriale qui catalyse la conversion du succinyl-CoA et de l'ADP en CoA-SH, succinate et ATP. Notamment, lorsque la SUCL s'oriente vers la formation d'ATP, on parle de...

La phosphorylation mitochondriale au niveau du substrat (mSLP) est un processus capable de produire des phosphates à haute énergie en l'absence d'oxygène. La production d'énergie par mSLP est cruciale dans plusieurs voies métaboliques et pourrait compenser la production d'énergie inefficace par phosphorylation oxydative (Ox-Phos) dans les cellules cancéreuses. La voie de la glutaminolyse permettrait la production de phosphates à haute énergie par le métabolisme séquentiel de la glutamine en glutamate, puis en α-cétoglutarate, en succinyl-CoA et enfin en succinate (29, 30, 51-54). La glutamine est depuis longtemps considérée comme un métabolite essentiel à la croissance des cellules tumorales (55). La glutaminase est une enzyme qui catalyse la production de glutamate à partir de la glutamine, l'acide aminé, lequel alimente ensuite le cycle de Krebs.

Chen et al. ont montré que l'utilisation de la glutamine est une caractéristique commune aux cellules présentant des anomalies partielles de la phosphorylation oxydative (OxPhos), indépendamment du complexe OxPhos spécifique affecté. (56) L'inefficacité de l'OxPhos pourrait expliquer en grande partie la dépendance des cancers à la glutamine. La voie mSLP, dépendante de la glutamine, peut compenser le déficit en OxPhos dans des environnements de croissance hypoxiques ou normoxiques.

Il est bien établi que la plupart, voire la totalité, des cellules tumorales dépendent du glucose et de la glutamine pour leur croissance. Bien que d'autres acides aminés puissent également fournir de l'énergie via la voie mSLP, la glutamine est le seul acide aminé ne nécessitant pas de dépense énergétique pour les interconversions métaboliques nécessaires à la production de succinyl-CoA. (51)

La phosphorylation au niveau du substrat mitochondrial (mSLP) dans la voie de glutaminolyse dépendante de la glutamine, soutenue par la réaction de la succinate-CoA ligase dans le cycle de Krebs, peut compenser partiellement la réduction de la synthèse d'ATP via la phosphorylation oxydative (OxPhos) et la glycolyse. Une insuffisance prolongée d'OxPhos, associée à une glycolyse accrue et à une mSLP auxiliaire pleinement fonctionnelle, amènerait la cellule à entrer dans son état par défaut de prolifération incontrôlée, avec pour conséquence une dédifférenciation et une résistance à l'apoptose, c'est-à-dire un cancer. (51) La restriction simultanée du glucose et de la glutamine constitue une stratégie thérapeutique pour la prise en charge du cancer.

Insuline et cancer

L'insuline, le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et la mTOR sont des capteurs de nutriments et des facteurs de croissance cellulaire associés à l'initiation et à la propagation du cancer.(57) Les facteurs de risque établis pour les cancers comprennent l'obésité, la sédentarité et le diabète de type 2, caractérisés par une hyperinsulinémie et une résistance à l'insuline.(58)

Des taux élevés d'insuline et de peptide C circulants (marqueur de l'insulinorésistance et de la sécrétion d'insuline à long terme) ont également été associés à un risque accru de cancer. L'association entre l'hyperinsulinémie et le cancer suggère qu'un régime alimentaire induisant une réponse insulinique élevée pourrait contribuer à la croissance tumorale. Une étude récente a montré qu'une charge glycémique alimentaire élevée était associée à un risque accru de récidive et de décès chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III. (59)

Yuan et al. ont déterminé l'association entre les scores d'insulinémie alimentaire post-diagnostic et la survie chez 2 006 patients atteints d'un cancer colorectal, issus de deux grandes cohortes prospectives (58). Le score d'insulinémie a été mis au point pour quantifier la réponse insulinique postprandiale à différents aliments. Dans l'étude de Yuan et al., le rapport de risque ajusté (RR) de mortalité spécifique au cancer colorectal, comparant le quintile le plus élevé au quintile le plus faible de la charge insulinique alimentaire, était de 1,82 (IC à 95 % : 1,20–2,75 ; p = 0,006).

Les agents

cancérogènes et d'autres facteurs environnementaux sont fortement associés au développement du cancer. Ces facteurs sont probablement dus à des lésions cellulaires chroniques et à des dommages mitochondriaux. Voir le tableau 3.

COVID-19, protéine Spike et « cancers turbo »

Des rapports de cas publiés et des témoignages sur les réseaux sociaux ont rapporté qu'une exposition à la protéine Spike, notamment après une vaccination par ARNm contre la COVID-19, est associée à des « cancers turbo » (maladies hyperprogressives) (60-69). Il s'agit notamment de nouveaux cancers très malins, souvent chez des patients jeunes et touchant des types cellulaires ou des localisations rares, ainsi que de récidives tumorales chez des patients en rémission. Il a également été suggéré qu'une infection longue à la COVID-19 pourrait prédisposer les patients guéris à développer un cancer et accélérer sa progression (70). Aux États-Unis,

La base de données d'épidémiologie médicale du département de la Défense (DMED) a signalé une augmentation de 664 % des tumeurs malignes suite au déploiement du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans l'armée (avant que ces données ne soient supprimées par erreur). Cette information est désormais corroborée par une analyse de la base de données VAERS, qui a mis en évidence un signal de sécurité fort pour de nombreux cancers, notamment ceux du sein, du côlon, du foie, du poumon et du rein. (71) Aux États-Unis, les tendances de mortalité par cancer (codes CIM C00-D48) chez les personnes âgées de 15 à 44 ans ont montré une augmentation amorcée en 2020 (1,7 %) et qui s'est considérablement accélérée en 2021 (5,6 %) et 2022 (7,9 %). (72) Une tendance similaire a été observée au Royaume-Uni. (73) Il est probable que cette tendance se soit poursuivie en 2023 et 2024. Il convient de noter que le cancer est une maladie qui touche principalement les personnes âgées et que l'augmentation des décès par cancer dans cette jeune population est alarmante. Une étude japonaise récente a démontré une augmentation significative des taux de mortalité ajustés selon l'âge pour l'ensemble des cancers, ainsi que pour certains types spécifiques, notamment la leucémie et les cancers de l'ovaire, de la prostate, de l'oropharynx, du pancréas et du sein (74). Cette étude a observé une surmortalité par cancer en 2021 après la vaccination de masse avec les première et deuxième doses du vaccin, et une surmortalité significative pour tous les cancers après la vaccination de masse avec la troisième dose en 2022. L'augmentation du risque de cancer avec le nombre de doses vaccinales pourrait être liée à une immunosuppression croissante, probablement due à l'empreinte immunologique (péché antigénique) (75, 76). De plus, la toxicité systémique de la protéine Spike (spikopathie) augmente avec le nombre de vaccins (77).

Il a été suggéré que le SARS-CoV-2 transforme les cellules normales en cellules cancéreuses en modulant les voies métaboliques centrales ou en altérant les mécanismes d'intégrité génomique, inhibant ainsi l'apoptose et/ou stimulant la prolifération cellulaire (70, 78). Il est probable que la diminution des lymphocytes CD8+ associée à une surveillance immunitaire déficiente joue un rôle majeur dans les cancers à croissance rapide.

Ceci pourrait expliquer l'explosion de cancers secondaires après des rappels vaccinaux répétés plutôt qu'après la primovaccination. Angues et Bustos ont suggéré une hypothèse à plusieurs facteurs pour expliquer le risque accru de cancer associé à la vaccination contre la COVID-19 par ARNm (79). Les mécanismes pathogènes spécifiques par lesquels le SARS-CoV-2 et/ou la protéine Spike induisent une augmentation de la tumorigenèse restent mal connus ; cependant, plusieurs mécanismes possibles existent. La protéine Spike endommage les mitochondries et altère leur fonction ; ceci pourrait jouer un rôle central dans le développement et la propagation des cellules cancéreuses (80-83). Le SARS-CoV-2 entraîne une dérégulation de l'immunité innée et adaptative. La déplétion des lymphocytes CD8+ et des cellules NK réduit la surveillance immunitaire et...

Le virus modifie le microenvironnement tumoral pour favoriser la prolifération tumorale et les métastases (84). La protéine du rétinoblastome (pRB) est une protéine suppresseur de tumeur qui empêche la croissance cellulaire excessive en inhibant le cycle cellulaire jusqu'à ce que la cellule soit prête à se diviser. La protéine non structurale 15 (Nsp15) des coronavirus induit l'exportation nucléaire et l'ubiquitination de pRB, entraînant sa dégradation par les protéasomes (85). Un second mécanisme oncogène potentiel a été proposé pour le SARS-CoV-2 : la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur p53, médierée par Nsp2 et Nsp3 (86). La protéine ORF8 du SARS-CoV-2 interagit avec p62, le principal récepteur de cargaison autophagique, inhibant ainsi l'autophagie (87). Jiang et al. ont rapporté que la protéine Spike se localise dans le noyau et inhibe la réparation des lésions de l'ADN en empêchant le recrutement des protéines clés de réparation de l'ADN BRCA1 et 53BP1 sur le site de la lésion. (88) La protéine Spike perturbe la signalisation de l'IFN de type I, augmentant ainsi le risque de cancer, car cette signalisation supprime la prolifération des cellules cancéreuses en bloquant le cycle cellulaire, notamment par la surexpression de p53 et de divers inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes. (89, 90) La reprogrammation métabolique est une caractéristique distinctive du SARS-CoV-2 et pourrait jouer un rôle dans la tumorigénèse. Cette reprogrammation métabolique concerne le métabolisme des acides aminés et des lipides, le métabolisme des glucides et de l'énergie, ainsi que les voies immunitaires. (70) Plus récemment, des plasmides d'ADN du virus simien 40 (SV40) ont été isolés dans les flacons des vaccins contre la COVID-19 (d'après les réseaux sociaux). Le SV40 est un virus oncogène connu.

(91) Les anticorps IgG4 sont induits par des vaccinations répétées contre la COVID-19. (92, 93) Les IgG4 jouent un rôle essentiel dans l'échappement immunitaire des cellules cancéreuses. (94-96) Les IgG4 induisent des macrophages tolérants de type M2 et sont corrélées à la progression de la maladie dans le cancer du côlon. (97) De plus, Zang et al. ont démontré que l'association de glutathion et d'IgG4 favorise la croissance tumorale par l'intermédiaire de la réaction Fc-Fc entre les IgG4 et d'autres sous-types d'IgG liés aux tissus, entraînant une immunosuppression locale. (98)

Chez un patient atteint de cancer, il peut être difficile d'établir un lien de causalité avec le SARS-CoV-2 et la protéine Spike. Cependant, la coloration de la tumeur permet de mettre en évidence cette protéine et d'établir ce lien. Ces cancers « turbo » étant souvent très agressifs, un traitement intensif est recommandé, conformément aux indications de cette monographie.

Tableau 3. Exposition aux « cancérogènes » et aux facteurs environnementaux et impact sur le cancer.

Facteur	S'orienter	Impact sur le cancer isolé RR=46 pour le	Niveau d'exposition
Fumeur	Diminution mondiale de 28 % chez les hommes et de 38 % chez les femmes entre 1990 et 2019 (100)	cancer du poumon à petites cellules (CPPC) chez les fumeurs actuels de sexe masculin par rapport aux hommes qui n'ont jamais fumé. RR=22 pour le SCLC chez les fumeuses actuelles par rapport aux femmes qui n'ont jamais fumé (101)	11,5 % des adultes américains fument (2021) (102)
Exposition aux pesticides en milieu professionnel	Augmentation de l'utilisation des pesticides de 7 % entre 1996 et 2011 (103)	Lymphome non hodgkinien associé à l'exposition au glyphosate : RR=1,3 (104) RR=2,02 (105)	2,4 millions de travailleurs agricoles aux États-Unis (2013) (106) Aux États-Unis, 0,6 % des terres agricoles sont cultivées en agriculture biologique.
Utilisation du glyphosate	Le tonnage de glyphosate a augmenté de 17 % en moyenne par an entre 1990 et 2014 (107).	La consommation d'aliments biologiques est associée à une diminution du risque (RR=0,79) de lymphome non hodgkinien (108)	En moyenne, 1,0 kg par hectare de terres agricoles sont appliqués aux États-Unis (107) 59 % des échantillons de maïs et de soja testés se sont révélés positifs aux résidus de glyphosate et de glufosinate.
Produits de beauté	Taux de croissance annuel mondial de 4,5 % au cours des 20 dernières années Diminution de 13 % en Amérique du Nord de 1998 à 2007 La	Rapport de risque de cancer du sein 1,15 pour les utilisatrices blanches fréquentes de produits de beauté par rapport aux utilisatrices occasionnelles (109)	85 % des adolescentes utilisent quotidiennement des produits pour le corps (110)
Ignifugés dans les meubles	production de retardateurs de flamme organophosphorés chlorés passe de 14 000 tonnes par an (milieu des années 1980) à 38 000 tonnes par an (2012) (111)	Les retardateurs de flamme décabromodiphényl éther et tris(2-chloroéthyl) phosphate sont associés à un risque accru (RR=2,3) de cancer papillaire de la thyroïde (112)	Omniprésent dans le mobilier en raison des exigences de résistance au feu de celui-ci (113, 114)
exposition au radon	Devrait être stable, la source du radon étant principalement géologique (115)	Chaque augmentation de 100 Bq/m ³ de On estime que les concentrations de radon augmentent le risque relatif de cancer du poumon de 8 à 16 % (116).	Deuxième cause de cancer du poumon non professionnel après le tabagisme (116)

Colorants azoïques	Les colorants azoïques sont interdits dans UE (117)	Inconnu	Les colorants azoïques constituent la majorité des colorants industriels (118)
Antibiotiques	Baisse ces dernières années aux États-Unis. Diminution de 5 % du nombre d'ordonnances entre 2011 et 2016. Baisse de 25 % entre 2016 et 2020. Augmentation mondiale de 9,8 doses journalières définies (DJA) pour 1000 personnes par jour en 2000 à 14,3 DJA pour 1000 personnes par jour en 2018 (119)	RR=1,37 entre le groupe d'exposition le plus faible et le groupe d'exposition le plus élevé pour le cancer (120)	Aux États-Unis, 613 prescriptions d'antibiotiques pour 1000 personnes en 2020
exposition aux champs électromagnétiques	Augmentation (121)	Augmentation du RR=2,0 pour la leucémie infantile pour des expositions $\geq 0,4 \mu\text{T}$ par rapport à $< 0,1 \mu\text{T}$ (122)	Omniprésent
Mode de vie sédentaire	Augmentation de 39 % des taux de respect des recommandations en matière d'activité physique entre 1998 et 2013. (123)	Un mode de vie sain combiné réduit le risque de cancer (RR=0,29 par rapport à ceux qui ne déclarent aucun exercice physique ou comportements de santé positifs) (124)	2/3 des adultes ne respectent pas les recommandations en matière d'activité physique (150 min par semaine d'activité physique modérée à vigoureuse) (123)
Manque de sommeil	Durée du sommeil relativement stable chez les adultes (125, 126) mais diminution de la qualité du sommeil (127)	Risque accru de cancer colorectal (RR=1,08) et de cancer du poumon (RR=1,11) dans la catégorie de sommeil de mauvaise qualité (128)	Plus d'un tiers des adultes américains dorment moins de 7 heures par nuit (2014) (129)
Stresser	Le stress au travail est en hausse en Europe (130).	Association entre le stress au travail et le risque de cancer colorectal (RR=1,36), du poumon (RR=1,24) et de l'œsophage (RR=2,12) (131)	71 % des employés se sentent généralement tendus ou stressés pendant leur journée de travail (2019).

naissance par césarienne	Augmentation du taux de césariennes de 30 % en 2003 à 37 % en 2010 (132, 133)	Augmentation du taux de cancer du rein chez l'enfant (RR=1,25) (134)	Environ un tiers de Naissances en Amérique du Nord en 2010 (135)
Taille familiale	Diminution de 3,33 en 1960 à 2,50 en 2022	<p>Le risque de lymphome de Hodgkin diminue avec le nombre de frères et sœurs aînés :</p> <p>RR=0,72 pour trois frères et sœurs plus âgés ou plus par rapport à aucun (136)</p> <p>RR=0,41 pour cinq frères et sœurs aînés ou plus par rapport à aucun (137)</p> <p>leucémie monocyttaire aiguë RR=0,35 pour trois frères et sœurs plus âgés ou plus par rapport à aucun (137)</p> <p>leucémie lymphoblastique aiguë RR=0,69 pour trois frères et sœurs plus âgés ou plus par rapport à aucun (137)</p>	Taille moyenne des familles : 2,50 personnes en 2022
Âge de la mère à la première naissance	En augmentation (138)	RR~1/3 pour les femmes accouchant avant l'âge de 18 ans par rapport à celles accouchant après 35 ans (139, 140)	L'âge moyen aux États-Unis est de 27,1 ans (2020).
Maladie fébrile	Aucune tendance n'a été observée dans les taux de présentation aux urgences (141).	Taux plus faibles de cancers autres que ceux du sein chez les adultes ayant souffert d'une maladie fébrile infantile (142)	2,8 millions d'enfants de moins de 2 ans présentant de la fièvre se présentent chaque année aux urgences aux États-Unis (141)
contraception hormonale	<p>Au Royaume-Uni, la proportion de prescriptions de contraceptifs hormonaux a diminué de 45 % entre 2000 et 2018. (143)</p> <p>Entre 1995 et 2010, environ 82 % des femmes sexuellement actives utilisent la pilule, restant relativement stable (144).</p>	RR=1,20 pour le cancer du sein chez les utilisatrices par rapport aux non-utilisatrices (145)	une femme américaine sur quatre âgée de 15 à 44 ans utilise des contraceptifs oraux (2013) (146)

Allaitement maternel (mère)	Augmentation de la proportion de mères allaitant, passant de 75 % en 2010 à 81,1 % en 2016	Le risque de cancer du sein diminue de 2 % tous les 5 mois d'allaitement. (147) Diminution du risque de cancer du sein préménopausique (RR=0,88) (148) RR=0,76 pour le cancer épithéial invasif de l'ovaire (149)	81,1 % des mères allaitent au sein dès la naissance (2016)
Allaitement (enfant) Voir encadré ci-dessus		Aucune association (148)	83,2 % des nourrissons sont allaités au sein (Born 2019)

Voies de signalisation du cancer

Les voies de signalisation constituent un système fondamental par lequel les cellules régulent divers processus physiologiques et répondent aux stimuli externes. Normalement, les cellules possèdent un ensemble complet de mécanismes de régulation permettant d'initier et/ou d'inhiber la réception des signaux, leur transmission en cascade et, finalement, l'expression des gènes. Cependant, dans les cellules cancéreuses, les voies de signalisation sont généralement suractivées et cet équilibre est rompu. Presque tous les nutraceutiques et médicaments repositionnés mentionnés dans ce document exercent des effets anticancéreux en favorisant et/ou en inhibant la transmission des signaux par la régulation ciblée de multiples maillons au sein de voies de signalisation importantes. Parmi les voies les plus pertinentes, on peut citer :

Voie de l'hexokinase-2 (HK2). En 1977, Pete Pedersen a isolé le défaut métabolique responsable de l'effet Warburg : le détournement de l'hexokinase normale par l'hexokinase II (HK2), suivi de sa surproduction massive. (7, 150) L'hexokinase est la première étape de la glycolyse dans le cytoplasme. Les cellules cancéreuses expriment une forme embryonnaire d'hexokinase (HK2), qui migre ensuite du cytoplasme vers la membrane mitochondriale externe, où elle se lie au canal anionique voltage-dépendant (VDAC). (151-153) Le VDAC est un pore de la membrane externe impliqué dans le transport des nutriments et des molécules de signalisation à travers la membrane mitochondriale. HK2 est la principale isoforme d'hexokinase liée exprimée dans les cellules cancéreuses présentant l'effet Warburg. En se fixant sur la membrane mitochondriale externe, HK2 contribue à l'immortalisation des cellules cancéreuses, échappe à l'inhibition par le produit et accède préférentiellement à l'ATP nouvellement synthétisé pour la phosphorylation du glucose. (154) La liaison de HK2 au VDAC sur la membrane mitochondriale externe induit un état de résistance à l'apoptose et détourne l'ATP hors de la membrane mitochondriale.

Les mitochondries sont transférées au cytoplasme pour permettre la glycolyse. Lorsqu'elle est liée à HK2, la porte VDAC est « bloquée », empêchant la libération du cytochrome c, et par conséquent l'apoptose, ce qui immortalise la cellule. Plusieurs médicaments ciblent HK2 en séparant l'enzyme de la membrane mitochondriale externe ; parmi eux figurent le 3-bromopyruvate, la curcumine, le resvératrol et son dérivé du ptérostilbène et de la quercétine.

La voie p53 (voie de suppression tumorale). (155) La voie p53 est activée par les kinases sensorielles surveillant l'ADN cellulaire afin de détecter les dommages ou les erreurs. En cas de détection d'un dommage, elles phosphorylent le facteur de localisation nucléaire de la protéine supresseur de tumeur p53, permettant ainsi sa translocation vers le noyau et l'expression des sous-unités p21, p16, p15 et p19. Ceci active la voie d'arrêt du cycle cellulaire, initiant la réparation de l'ADN et empêchant la division cellulaire. Si la réparation échoue, les protéines BAX, BAK et/ou PUMA, entre autres, sont exprimées, déclenchant la cascade des caspases mitochondrielles et induisant l'apoptose.

La voie de signalisation du TGF-β. La voie de signalisation du TGF-β joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance, de la différenciation et de l'apoptose cellulaires (156). En se liant à ses récepteurs de surface, le TGF-β active les facteurs de transcription SMAD, ce qui entraîne la répression des gènes anti-apoptotiques et l'activation des gènes pro-apoptotiques. Cette voie agit comme un suppresseur de tumeur en favorisant l'apoptose. Ce mécanisme permet d'éliminer les cellules anormales et d'inhiber la croissance des cellules précancéreuses. Des anomalies dans cette voie peuvent entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée et le développement d'un cancer.

La voie de signalisation Wnt. La voie Wnt/β-caténine est une famille de protéines impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires vitales telles que la régénération des cellules souches et l'organogenèse.

La voie de signalisation Wnt joue un rôle crucial dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires (157). Dans des conditions normales, la signalisation Wnt maintient l'équilibre entre la prolifération et l'apoptose cellulaires afin d'assurer une croissance tissulaire saine. Cependant, lorsque cette voie est dérégulée...

Une activation excessive ou inappropriée de la voie Wnt peut conduire au développement d'un cancer. Son activation a été observée dans les cancers du sein, du poumon et les hémopathies malignes, et contribue à la récidive tumorale (158). La voie Wnt interagit avec les voies Notch et Sonic Hedgehog, ce qui a des implications pour les interventions thérapeutiques dans les cancers.

La voie de signalisation Notch. La voie de signalisation Notch est un mécanisme de signalisation impliqué dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaires (159). Des perturbations de cette voie, telles que des mutations des récepteurs ou des ligands Notch, peuvent entraîner une dérégulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, contribuant ainsi au développement du cancer. La signalisation Notch joue un rôle crucial dans le développement du cancer du côlon ; cibler cette voie pourrait sensibiliser les cellules cancéreuses du côlon à divers agents adjuvants (160).

La voie de signalisation PI3K/AKT. La voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) est Ce mécanisme est lié à la fois au contrôle de la croissance et au métabolisme du glucose. L'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT se produit lorsque les récepteurs des facteurs de croissance à la surface cellulaire se lient à leurs ligands, déclenchant ainsi l'activation de PI3K (161). Une fois activée, AKT phosphoryle et inhibe l'activité de protéines pro-apoptotiques telles que BAD et FOXO. AKT active également mTORC1, qui régule le métabolisme cellulaire et favorise la survie cellulaire en stimulant l'expression des gènes anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-xL.

La voie de signalisation Hedgehog. La voie Hedgehog (Hh) est l'une des rares voies de signalisation fréquemment utilisées au cours du développement pour la communication intercellulaire. (162) La voie Hh est importante pour l'organogenèse de presque tous les organes chez les mammifères, ainsi que pour la régénération et l'homéostasie.

De plus, la voie de signalisation Hedgehog est perturbée dans divers types de cancers. Le mébendazole diminue l'activité de cette voie, fréquemment impliquée dans les gliomes, les mélanomes, les cancers du poumon, les cancers de l'ovaire et le cancer colorectal. (163)

La voie de signalisation du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1). L'IGF-1 est principalement produit par le foie comme hormone endocrine, ainsi que dans les tissus cibles de manière paracrine/autocrine. La signalisation de l'IGF-1 est principalement médiaée par sa liaison à son récepteur spécifique, le récepteur de l'IGF-1 (IGF-1R), ce qui active la voie de signalisation AKT et induit la croissance et la prolifération cellulaires, tout en inhibant la mort cellulaire programmée. Un taux élevé d'IGF-1 circulant est un facteur de risque avéré pour de nombreux types de cancer, tandis qu'une diminution de ce taux est associée à une incidence plus faible de cancer.

Immunité contre le cancer

L'inflammation est un pilier essentiel de la défense immunitaire. Cependant, l'inflammation chronique est

Considérée comme une caractéristique de l'initiation et de la progression du cancer, l'inflammation chronique peut induire des modifications complexes aux niveaux moléculaire, cellulaire et organique, et ainsi altérer le microenvironnement tumoral (MET). Les cellules cancéreuses sécrètent fréquemment plusieurs facteurs de croissance qui stimulent la myélopoïèse et recrutent des cellules myéloïdes dans le MET (voir figure 3). (164, 165)

Par conséquent, les microenvironnements tumoraux (TME) de divers cancers sont caractérisés par une forte infiltration de monocytes, de macrophages, de granulocytes et de cellules dendritiques. La plupart des cellules myéloïdes présentes dans les TME se trouvent dans une forme immature ; cependant, les facteurs de croissance dérivés du cancer modifient ces cellules myéloïdes en cellules qui favorisent la carcinogenèse en stimulant la prolifération, la migration et la métastase, et en permettant la survie des cellules cancéreuses et l'échappement immunitaire. Par conséquent, en plus des anomalies dans

Lors de l'apoptose, les patients atteints de cancer présentent des dérèglements immunitaires, leur système immunitaire ne reconnaissant plus les cellules cancéreuses comme étrangères. Les cellules illustrées dans la figure 3 jouent un rôle majeur dans la modification du microenvironnement tumoral et la promotion de la carcinogenèse.

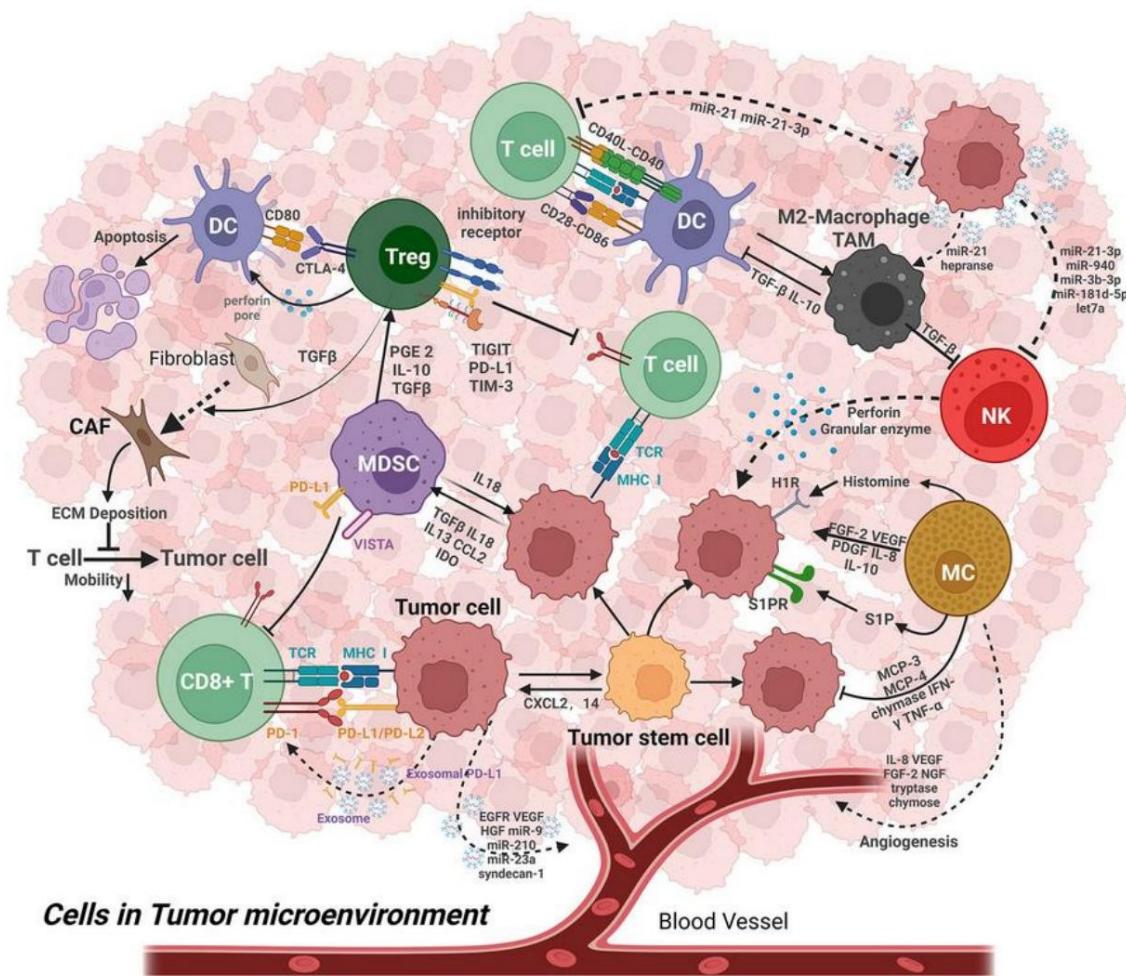


Figure 3. Les composants cellulaires et structures du microenvironnement tumoral (source : Wang et al. Reproduit sous licence Creative Commons Attribution International) (165)

Cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC). L'implantation de cellules tumorales primaires dans des organes distants, appelée métastase, est la principale cause de mortalité par cancer. Malgré la résection « curative » de la tumeur primaire, de nombreux patients présentent des cellules tumorales disséminées au moment du diagnostic. Des cellules tumorales peuvent être retrouvées dans la moelle osseuse des patients atteints de cancer au moment de la résection de leur tumeur primaire (166). Ces patients peuvent ensuite développer des métastases manifestes des mois, des années, voire des décennies plus tard. Cette période de latence, durant laquelle les cellules cancéreuses ne se développent pas et restent dans un état quiescent ou d'équilibre, est appelée « dormance cancéreuse ». La dormance métastatique est régulée par les interactions entre la tumeur, son microenvironnement, l'angiogenèse et les réponses des lymphocytes T spécifiques aux antigènes tumoraux. L'un de ces médiateurs de la dormance est Les cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC), dont le nombre dans les tumeurs infiltrantes a été associé au stade du cancer, au grade, à la survie des patients et aux métastases dans un large éventail de pathologies tumorales (voir figure 4). (167, 168)

De nombreuses études ont révélé le rôle des MDSC dans l'échappement tumoral aux réponses immunitaires adaptatives et innées, favorisant ainsi la progression tumorale et les métastases (167, 169-173). L'immunité de l'hôte, via les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la tumeur, peut contrôler les cellules tumorales disséminées.

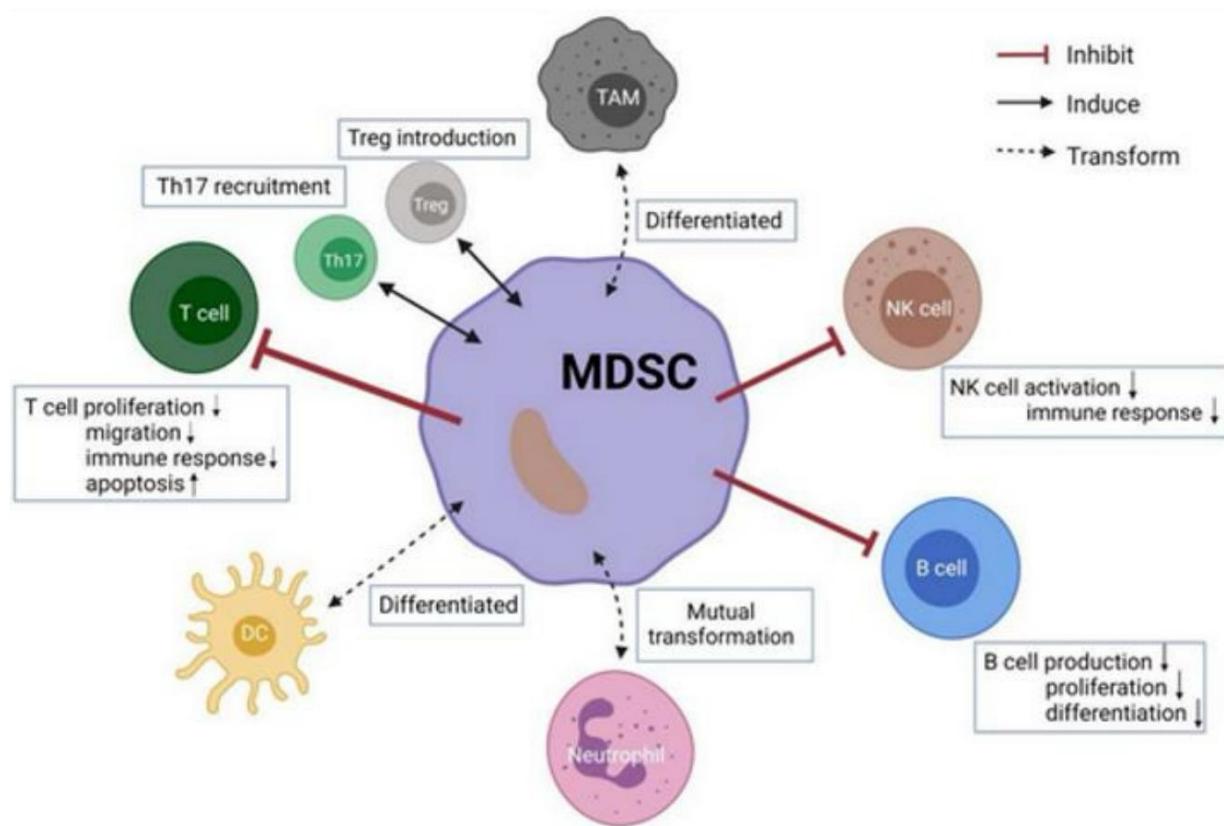


Figure 4. Interactions entre les MDSC et d'autres cellules immunitaires. Les flèches vers le haut indiquent une augmentation, et les flèches vers le bas une diminution. (Source : Ma et al. Reproduit sous licence Creative Commons Attribution International) (168)

La croissance de cette lésion peut entraîner sa formation d'une tumeur dormante, susceptible de persister pendant des années, voire des décennies, jusqu'à sa levée de dormance, associée à une augmentation du nombre de MDSC qui inversent les réponses des lymphocytes T de l'hôte. Les MDSC contribuent à l'échappement immunitaire en induisant un dysfonctionnement des lymphocytes T par la production d'espèces réactives de l'oxygène, d'arginase-1 (ARG1) et de synthase de l'oxyde nitrique (NOS). L'ARG1 hydrolyse la L-arginine extracellulaire en urée et en ornithine. La L-arginine est nécessaire à la prolifération des lymphocytes T, à la production de cytokines et à l'expression du récepteur des lymphocytes T. (174)

Les MDSC peuvent non seulement inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T effecteurs activés, mais aussi induire la différenciation de lymphocytes Treg spécifiques de la tumeur afin d'établir et de maintenir la tolérance des lymphocytes T chez l'hôte porteur de la tumeur (172, 175, 176). De plus, en diminuant l'expression de l'interféron, en surexprimant les cytokines inflammatoires et en créant une perméabilité vasculaire accrue par la surexpression de la métalloprotéinase matricielle 9 et d'autres facteurs de remodelage qui compromettent l'intégrité de la matrice extracellulaire et de la membrane basale, les MDSC favorisent l'invasion des cellules cancéreuses (171).

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs). Les Tregs, universellement marqués par CD4+CD25+Foxp3+CD127low/−, se différencient des lymphocytes T traditionnels. (177-180) Afin de maintenir l'homéostasie immunitaire, les cellules Treg inhibent les réactions immunitaires anormales ou excessives aux auto-antigènes et aux non-auto-antigènes.

En inhibant la réponse immunitaire antitumorale des lymphocytes T effecteurs, des cellules NK et des cellules dendritiques, les cellules Treg contribuent à la croissance et à la dissémination des tumeurs dans le microenvironnement tumoral. (178, 180, 181) Un pronostic défavorable est associé à une forte infiltration de cellules Treg dans le microenvironnement tumoral chez les patients atteints de divers types de cancer. (181-187) Les cellules Treg induisent une immunosuppression par la production de cytokines immuno-suppressives, la consommation d'interleukine-2 et de récepteurs de l'IL-2, la modulation de l'expression de CD80 et CD86 par les cellules dendritiques et la destruction directe des cellules T effectrices. (181) Les Tregs contribuent également de manière significative à l'angiogenèse via la voie du facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGF)/VEGFR.

Les cellules NK (Natural Killer) sont les cellules les plus importantes du système immunitaire inné pour lutter contre le cancer. Elles jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance et la réponse aux cellules anormales, notamment cancéreuses et infectées. Les lymphocytes T possèdent des récepteurs (TCR) qui leur permettent de se lier aux complexes CMH-I-peptide à leur surface, ce qui détermine le déclenchement d'une réponse immunitaire. Des anomalies d'expression du complexe TAP (transporteur associé au traitement des antigènes) et de la β2-microglobuline entraînent une perte de la capacité de transport et de présentation des auto-antigènes CMH-I à la surface cellulaire, empêchant ainsi les cellules NK de détruire les cellules cancéreuses.

Macrophages associés aux tumeurs (TAM). Les macrophages recrutés à partir des monocytes circulants vers les tumeurs et influencés par la présence du cancer pour favoriser la malignité et la progression tumorale sont souvent appelés macrophages associés aux tumeurs (TAM) (voir figure 5). (188-

190) Les macrophages sont classés en deux sous-groupes, M1 et M2, selon leur variabilité morphologique, phénotypique et fonctionnelle. Il a été démontré que les macrophages M2 présentent des caractéristiques protumorales et favorisent le développement tumoral et les métastases, tandis que les macrophages M1 jouent un rôle crucial dans l'immunité antitumorale et sont largement impliqués dans les activités pro-inflammatoires du microenvironnement tumoral (MET). (190-192) Dans les tumeurs métastatiques, les macrophages présentent différentes caractéristiques.

phénotypes et fonctions des tumeurs primaires et sont souvent appelés macrophages associés aux métastases (MAM).

Les TAM proviennent majoritairement des monocytes dérivés de la moelle osseuse, la chimiokine CCL2 produite par les cellules tumorales étant le principal facteur de recrutement. Les monocytes dérivés de la moelle osseuse comprennent à la fois les monocytes classiques et les MDSC monocytaires (M-MDSC) (193), et sont essentiels à la régulation négative des réponses immunitaires (194, 195).

Le système immunitaire est orienté vers une réponse favorisant la tumeur en raison de la libération de L'IL-10 produite par les MDSC inhibe la sécrétion d'IL-12 par les macrophages. Ces derniers stimulent également la production d'IL-10 par les MDSC, ce qui augmente les taux d'IL-6 et de TNF- α dans les macrophages. (194) Il a été rapporté que les taux d'IL-6 des MDSC étaient élevés par les cellules tumorales, et inversement. (194) Le rapport entre les cellules tumorales et les MDSC est également important. Les MDSC et les macrophages contrôlent l'inflammation au sein des tumeurs solides, et les interactions entre ces cellules peuvent modifier considérablement le microenvironnement inflammatoire tumoral (191, 194). Une forte infiltration de macrophages dans les tumeurs solides humaines est associée à un mauvais pronostic (190-192, 194-203). De même, l'expression de

facteurs de croissance des macrophages ou leurs chimioattractants, tels que CSF1 et CCL2, dans les tumeurs ou dans La circulation est souvent associée à un mauvais pronostic. (188)

Les TAM sont les cellules immunitaires cruciales et dominantes du TME et contribuent de manière significative à progression tumorale en favorisant l'angiogenèse, en induisant une immunosuppression tumorale par En inhibant la fonction des lymphocytes T, les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sécrètent des chimiokines qui contribuent au recrutement des lymphocytes T régulateurs dans le microenvironnement tumoral et favorisent l'intravasation des cellules tumorales via l'expression du VEGF (voir figure 5). Les TAM sont activés par des médiateurs sécrétés par les lymphocytes infiltrant la tumeur, tels que les lymphocytes Th2, les lymphocytes Treg, l'IL-10 et le TGF- β (204). En réduisant l'immunité antitumorale, les lymphocytes T régulateurs Foxp3+ (Treg) et les TAM contribuent tous deux à la croissance tumorale. Des chercheurs ont identifié les TAM et les Treg comme responsables de l'échappement immunitaire tumoral direct (205). Les TAM et les Treg s'associent pour former un réseau cellulaire partiellement redondant qui contribue à la robustesse de l'immunosuppression tumorale ainsi qu'à la résistance à l'immunothérapie (191, 205).

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) jouent un rôle majeur dans les métastases tumorales. (206) Les fibroblastes associés au cancer sont produits suite à la transition mésenchymateuse des cellules endothéliales lors de la croissance tumorale ; ils sécrètent la protéine de choc thermique 90 alpha (Hsp90 α), qui favorise la polarisation M2 et maintient un microenvironnement immunosupresseur. (207) En sécrétant différents médiateurs qui modifient le microenvironnement tumoral (TME) favorable à la tumeur, les TAM peuvent accélérer la croissance tumorale. Parmi ces médiateurs, on trouve des facteurs de croissance pro-angiogéniques, tels que le VEGF, le PDGF, le FGF et le TGF- β , des facteurs dépendants de NF- κ B qui inhibent l'apoptose, et des facteurs de croissance pro-angiogéniques (198) qui favorisent la migration et la métastase des cellules cancéreuses. (191)

Les TAM peuvent également augmenter le caractère souche de la tumeur, ce qui stimule la libération de Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) peuvent produire des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-1ra (191, 208). En libérant des facteurs de croissance comme le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui stimule la prolifération des cellules cancéreuses, ils peuvent directement induire cette prolifération (209). Dans le carcinome hépatocellulaire, la voie de signalisation Wnt/ β -caténine, activée par un nombre accru de macrophages infiltrants, peut favoriser la prolifération des cellules progénitrices tumorales. La réduction ciblée du nombre de macrophages peut diminuer l'activation de la voie Wnt et ralentir la croissance tumorale (210).

En contrôlant les voies PI3K/Akt dans les cellules cancéreuses, les TAM peuvent bloquer les cytokines pro-apoptotiques telles que le ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TRAIL). (211) L'introduction de microARN dans les cellules cancéreuses, comme celles du cancer colorectal et de l'adénocarcinome canalair pancréatique, permet aux exosomes produits par les macrophages M2 de disséminer la tumeur. (212) Les cellules métastatiques utilisent l'axe/voie CCL20 (également connu sous le nom de MIP3 α - CCR6) pour attirer les monocytes et les différencier en macrophages associés aux métastases (MAM), qui favorisent la survie et la dissémination des cellules tumorales en inhibant les lymphocytes T. (191, 197) De plus, les TAM libèrent plusieurs enzymes, telles que les métalloprotéinases matricielles (MMP) et la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), qui contribuent toutes à promouvoir l'angiogenèse en détruisant la matrice et en permettant aux cellules endothéliales de

(213) Bien que les TAM possèdent des caractéristiques pro-tumorales, ils peuvent ingérer des cellules tumorales et induire l'apoptose tumorale en libérant du NO, des ROS et de l'IL-12, ce qui stimule les réponses anti-tumorales et limite la croissance tumorale dans certaines situations. (214) Ceci suggère que des TAM immunsupresseurs et immunostimulateurs peuvent coexister au sein d'une même tumeur. (191, 194, 215)

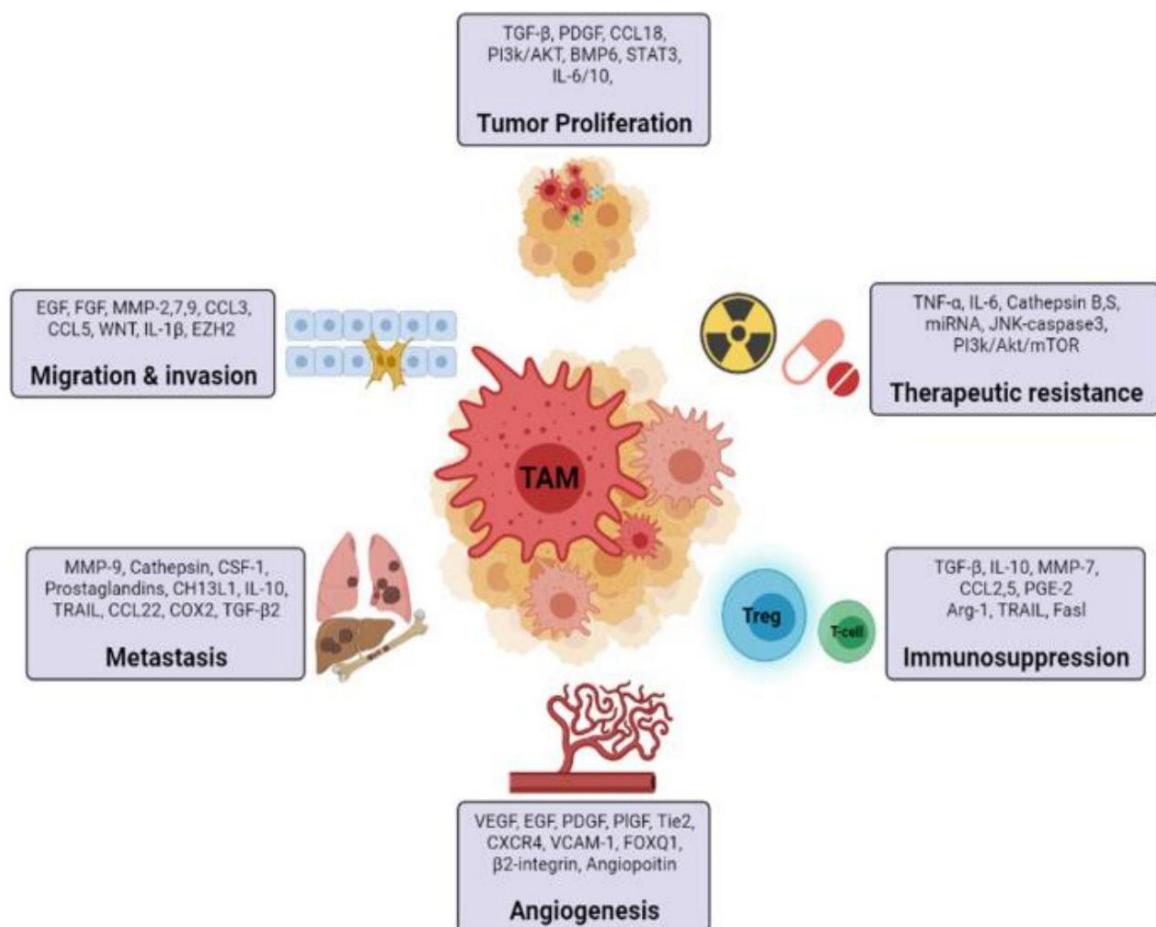


Figure 5. Rôle des macrophages associés aux tumeurs dans le cancer. (Source : Reproduit de Kumari et al. sous licence Creative Commons Attribution 4.0 International). (190)

Plaquettes et cancer

Les plaquettes sont impliquées dans la progression des métastases et l'aggravation du pronostic des patients atteints de cancer, en protégeant les cellules tumorales de l'élimination immunitaire et en favorisant leur arrêt et leur extravasation (216-218). La signalisation directe entre les plaquettes et les cellules cancéreuses induit une transition de type épithélio-mésenchymateux et favorise les métastases. Le TGF β plaquettaire et les contacts directs entre les plaquettes et les cellules tumorales activent de façon synergique les voies TGF β /Smad et NF- κ B.

Les voies de signalisation dans les cellules cancéreuses entraînent leur transition vers un phénotype invasif de type mésenchymateux et une augmentation des métastases *in vivo*. (216) De manière symbiotique, il a été démontré que les molécules bioactives d'origine tumorale stimulent l'activation et la production plaquettaires. (219, 220)

Angiogenèse et métastase

L'angiogenèse implique la néovascularisation, c'est-à-dire la formation de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins existants, et est associée aux processus d'inflammation tissulaire, de cicatrisation et de tumorigénèse. L'angiogenèse est nécessaire à la croissance de la plupart des tumeurs au-delà d'une taille approximative de 0,2 à 2,0 mm. Outre son rôle dans la régulation positive de la glycolyse en réponse à l'hypoxie, HIF-1 α est le principal facteur de transcription du VEGF, qui stimule l'angiogenèse.

La métastase est le terme général utilisé pour décrire la propagation des cellules cancéreuses de la tumeur primaire aux tissus environnants et aux organes distants. Elle constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité liées au cancer. Pour que la cascade métastatique soit complète, les cellules cancéreuses doivent se détacher de la tumeur primaire, pénétrer dans les systèmes circulatoire et lymphatique, échapper à la réponse immunitaire, s'extravaser au niveau des capillaires distants, puis envahir et proliférer dans les organes distants. L'hypothèse macrophagique de la métastase suggère que les cellules métastatiques résultent de la fusion de macrophages.

macrophages ou cellules hématopoïétiques dérivées de la moelle osseuse avec des cellules tumorales engagées. (206)

Cellules souches cancéreuses (CSC)

Les cellules souches cancéreuses (CSC) ont été identifiées pour la première fois dans les années 1990, dans le contexte de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) (221). Des études ultérieures ont mis en évidence la présence de CSC dans un large éventail de cancers, notamment le glioblastome, les cancers du sein, de l'endomètre, du pancréas, de la prostate, du poumon et du côlon, ainsi que dans d'autres types de tumeurs (221-223). De manière générale, les CSC se caractérisent par des propriétés clés distinctes, telles que l'auto-renouvellement, la capacité de différenciation, l'activation de voies anti-apoptotiques, l'expression de CD44, de l'aldéhyde déshydrogénase, de CD133 et d'autres marqueurs également exprimés par les cellules souches somatiques spécifiques des tissus normaux (221, 224).

Bien que se développant initialement à partir d'une seule cellule, la quasi-totalité des tumeurs deviennent très hétérogènes, exprimant différents marqueurs et contenant des cellules prolifératives et des cellules plus différenciées. Cette hétérogénéité tumorale pourrait être responsable de la progression tumorale, des métastases, de la résistance au traitement et des rechutes. (225) Les cellules cancéreuses à croissance rapide constituent la majeure partie de la tumeur, avec une population plus restreinte de cellules souches cancéreuses (CSC). Les CSC sont une population cellulaire similaire aux cellules souches, présentant des caractéristiques de

potentiel d'auto-renouvellement et de différenciation dans le tissu tumoral. (226) Bien que les CSC soient similaires à Du point de vue fonctionnel, en raison de l'absence de mécanisme de régulation par rétroaction négative de leur auto-renouvellement, les cellules souches cancéreuses (CSC) présentent une prolifération importante et des capacités de différenciation multidirectionnelle illimitées, ce qui leur permet de maintenir certaines activités pendant la chimiothérapie et la radiothérapie. Lorsque l'environnement extérieur est favorable, les CSC prolifèrent rapidement pour réactiver la formation et la croissance des tumeurs. (224)

Les cellules souches cancéreuses (CSC) sont définies par leurs propriétés fonctionnelles et peuvent s'auto-renouveler et propager la tumeur sur une période prolongée, en reproduisant les différentes lignées cellulaires présentes dans les tumeurs primaires. Les CSC résident dans des niches spécifiques du microenvironnement tumoral qui jouent un rôle important dans en régulant leur prolifération, leur renouvellement, leur différenciation et leur potentiel de cellules souches. (225) L'inflammation et l'hypoxie favorisent l'acquisition et le maintien d'un phénotype de cellules souches cancéreuses. (225) La chimiothérapie induit des modifications du microenvironnement tumoral qui favorisent la survie des cellules souches cancéreuses et la récidive tumorale.

La colonie de cellules souches cancéreuses (CSC) se développe lentement et ressemble à bien des égards aux cellules normales. La chimiothérapie et la radiothérapie visent toutes deux à détruire les cellules cancéreuses à division rapide ; cependant, elles détruisent également des cellules normales à division rapide, notamment les cheveux, la muqueuse du tube digestif et la moelle osseuse (13). Toutefois, à l'instar des cellules normales, la chimiothérapie épargne les CSC. De plus, la chimiothérapie et la radiothérapie ont un effet stimulant sur la population de CSC, les incitant à développer de nouvelles cellules tumorales résistantes et à remplacer la majeure partie des cellules éliminées (voir figure 1) (13, 225, 227). Le Dr Hope compare ce phénomène à l'effet de « la taille d'un arbre qui stimule la croissance de nouvelles cellules » (voir l'avant-propos). Les tumeurs des patientes atteintes de métastases cérébrales d'un cancer du sein se sont révélées fortement enrichies en cellules de type souche cancéreuse, suggérant que les métastases cérébrales résultent probablement de l'ensemencement de cellules cancéreuses présentant des caractéristiques de cellules souches. (228) Dans le cancer de la vessie, la résistance des cellules tumorales à la chimiothérapie était due à des cellules souches cancéreuses (CSC) à cycle lent, stimulées à proliférer entre les cycles de chimiothérapie. (229) La réponse proliférative des CSC était favorisée par la libération de prostaglandine E2 (PGE2) par les cellules cancéreuses détruites par la chimiothérapie. Le ciblage de la PGE2 par un anticorps monoclonal bloquant ou par l'administration d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 a atténué la chimiorésistance et suggère que le ciblage de cette voie entre les cycles de chimiothérapie pourrait améliorer la réponse thérapeutique dans le cancer de la vessie.

L'élimination réussie d'un cancer nécessite une thérapie anticancéreuse ciblant à la fois les cellules cancéreuses différencierées et les cellules souches cancéreuses (CSC). Actuellement, les traitements conventionnels, incluant la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie, détruisent les cellules à prolifération rapide et les cellules différencierées. Ces traitements peuvent réduire la taille de la tumeur, mais n'empêchent pas sa récidive. Par conséquent, une combinaison de traitements ciblant à la fois les cellules cancéreuses à prolifération rapide et les CSC quiescentes ou à prolifération lente est nécessaire. (154)

L'ajout de médicaments repositionnés pour cibler les cellules souches cancéreuses (CSC) devrait être une priorité et être réalisé dès l'instauration de la chimiothérapie et de la radiothérapie. (13) Parmi les médicaments repositionnés couramment utilisés pour cibler les CSC, on trouve l'extrait de thé vert, la mélatonine, la vitamine D3, la metformine, la curcumine, les statines (atorvastatine), la berbérine, la mèbendazole, la doxycycline, l'ivermectine, le resvératrol, l'aspirine, le diclofénac, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et les acides gras oméga-3. (13, 230-233)

Comment la chimiothérapie active l'agressivité du cancer

Un autre problème lié à la chimiothérapie est que les médicaments rendent le cancer plus agressif.

l'activation d'une inflammation massive dans l'organisme. La chimiothérapie active le principal régulateur de l'inflammation, NF-κB, qui produit la cytokine inflammatoire IL-6. (234) Cette augmentation massive de l'inflammation induite par la chimiothérapie a les conséquences suivantes : (154)

- Stimule la croissance (prolifération) cancéreuse. • Augmente la résistance à l'apoptose (mort cellulaire programmée). • Favorise un comportement plus invasif et métastatique du cancer.
- Stimule l'angiogenèse. • Crée une population de cellules cancéreuses chimiorésistantes.

Ces résultats suggèrent que les patients devraient recevoir des traitements anti-inflammatoires concomitamment à la chimiothérapie. De plus, la quasi-totalité des médicaments anticancéreux repositionnés mentionnés dans cette monographie potentialisent les effets des agents de chimiothérapie standard, permettant ainsi une réduction de leur posologie.

CHAPITRE 3 : PRÉVENIR LE CANCER

Comme mentionné précédemment, au moins 42 % des cancers nouvellement diagnostiqués aux États-Unis pourraient potentiellement être évités (11, 235). Les interventions les plus importantes pour réduire le risque de cancer comprennent : l'arrêt du tabac, la limitation (ou l'arrêt) de la consommation d'alcool, l'amélioration de l'alimentation, l'adoption d'une alimentation à horaires fixes, le traitement du syndrome métabolique/de la résistance à l'insuline, la pratique d'une activité physique modérée et la supplémentation en vitamine D3 (11). Les viandes fumées et transformées doivent être évitées car elles sont liées à plusieurs cancers, notamment le cancer de l'estomac.

(236, 237) De plus, l'application topique, la consommation et l'inhalation de substances cancérigènes doivent être limitées autant que possible. (12) Le Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF) et l'Institut américain de recherche sur le cancer (AICR) ont publié dix recommandations de prévention du cancer, mises à jour en 2018, qui encouragent un mode de vie sain, notamment une alimentation équilibrée, le maintien d'un poids santé et une activité physique suffisante. (238) Une meilleure adhésion à ces recommandations était associée à une réduction du risque de tous les cancers confondus et des cancers du sein, colorectal, du rein, de l'œsophage, de l'ovaire, du foie et de la vésicule biliaire. (235)

L'étude DO-HEALTH était un essai contrôlé randomisé en double aveugle, multicentrique, à plan factoriel $2 \times 2 \times 2$, d'une durée de trois ans, visant à évaluer les bénéfices individuels et combinés d'une supplémentation en vitamine D3 (2 000 UI/jour), et/ou de 1 g/jour d'oméga-3 marins, et/ou d'un programme simple d'exercices de renforcement musculaire à domicile. Ces effets ont été comparés à un placebo et à un exercice physique témoin. (239, 240)

Bien que chaque intervention ait réduit individuellement le risque de cancer, leur combinaison s'est avérée très efficace en synergie pour réduire ce risque (le rapport de risque ajusté était de 0,39). Malgré des résultats négatifs, l'étude VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial), financée par les NIH, a confirmé l'effet protecteur de la vitamine D sur la mortalité par cancer, en rapportant des taux de mortalité par cancer plus faibles chez les participants randomisés dans le groupe VITAL.

La vitamine D3 comparée au placebo (HR : 0,72 [IC à 95 % : 0,52-1,00]). (241) De plus, de nombreux autres nutraceutiques semblent très efficaces dans la prévention du cancer. Des études publiées et évaluées par des pairs appuient fortement l'utilisation des catéchines du thé vert pour réduire le risque de nombreux cancers. (242, 243) Par ailleurs, la mélatonine présente de nombreux bienfaits pour la santé, notamment l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé et la diminution du risque de maladies neurodégénératives ; il est probable que ce produit naturel soit très efficace dans la prévention du cancer.

La metformine inhibe l'initiation, la croissance et la propagation des tumeurs et est reconnue comme un médicament anticancéreux efficace, même chez les non-diabétiques. Les diabétiques prenant de la metformine présentaient une mortalité toutes causes confondues inférieure à celle des non-diabétiques n'en prenant pas. (244) Il a été démontré que la metformine réduit le risque de cancer de la prostate chez les hommes atteints de diabète de type 2. (245) Des méta-analyses ont examiné le rôle de la metformine dans la prévention primaire du cancer et ont révélé qu'elle...

La metformine réduit significativement l'incidence globale du cancer (246, 247). Elle devrait être envisagée en complément chez les patients à haut risque de développer un cancer (antécédents familiaux importants, antécédents de cancer, risque génétique accru, etc.).

Sur la base de ces données, nous suggérons les interventions suivantes à tous les individus afin de réduire leur risque de cancer :

- Arrêtez de fumer et de vous exposer à une forte pollution atmosphérique. • Réduisez ou limitez votre consommation d'alcool.
 - Perdre du poids : adopter une alimentation saine, gérer sa résistance à l'insuline et suivre un régime alimentaire à horaires restreints. • Éviter les aliments transformés et les huiles végétales transformées. (248) • Éviter les boissons sucrées et les jus de fruits purs. (249, 250) • Limiter sa consommation de viande rouge à 3 portions par semaine maximum. (238) • Prendre de la vitamine D3 : 5 000 UI/jour, à adapter selon son taux (voir tableau 3).
- Visez un taux de vitamine D de 50 à 70 ng/mL. •
- Prenez des acides gras oméga-3 : 2 à 4 g/jour. • Prenez des catéchines de thé vert : 500 à 1 000 mg/jour. (242, 251) L'extrait de thé vert devrait être à prendre pendant ou après un repas, plutôt qu'à jeun. (252) Voir les précautions dans la section intitulée « Thé vert ».
- Prendre de la mélatonine : 0,75 à 5 mg (à libération prolongée) le soir. (230, 253) • Metformine 250 à 2 000 mg/jour : la metformine doit être envisagée chez toute personne présentant un risque élevé de cancer, que ce risque soit lié au diabète, au prédiabète, à la résistance à l'insuline, à une infection virale chronique, au tabagisme ou à des facteurs génétiques. Elle nécessite une évaluation, une approbation et une prescription médicale. (13)
 - Pratiquez régulièrement des exercices aérobiques et de musculation 30 minutes par jour (marche, musculation à domicile, etc.).
 - Réduire le stress (méditation, yoga, exercices de pleine conscience, etc.). (254-256)
 - Dormez au moins 8 heures par nuit et de bonne qualité (veillez à une bonne hygiène de sommeil). (256-259)
 - Évitez les substances cancérogènes connues. (12)

La polyposse adénomateuse familiale (PAF) est une maladie héréditaire qui provoque un cancer du côlon chez les jeunes. De nombreux patients optent pour une colectomie totale avant l'âge de 20 ans plutôt que de risquer le développement d'un cancer fatal. Dans un modèle murin de PAF, l'association de mèbendazole et de sulindac (un AINS) a réduit le nombre de polypes de 90 % (260) (160). Dans un modèle expérimental de polyposse adénomateuse familiale, l'ashwagandha a été associée à une réduction de 59 % de l'initiation et de la progression des tumeurs et des polypes (261).

Ces résultats précliniques justifient la réalisation d'essais cliniques chez les patients atteints de PAF ainsi que chez d'autres patients à haut risque de cancer. L'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiésterase-5 (par exemple, le sildénafil) est associée à un risque plus faible de cancer colorectal chez les hommes présentant des néoplasmes colorectaux bénins. (262)

Les patientes porteuses des mutations BRCA1 et BRCA2 présentent un risque d'environ 70 % de développer un cancer du sein au cours de leur vie et un risque de 20 à 40 % de développer un cancer de l'ovaire (263). Il convient toutefois de noter que le risque de développer une tumeur maligne chez ces patientes a doublé au cours des quarante dernières années, ce qui suggère que des facteurs environnementaux et liés au mode de vie pourraient accroître ce risque.

Les cancers sont fréquents dans cette population. La prise en charge de ces patientes est complexe et doit être individualisée. Le sélénium oral est un candidat prometteur pour la chimioprévention chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 (264). Les recommandations de la monographie doivent être prises en compte même chez les patientes qui optent pour une chirurgie prophylactique. Il a été démontré que le propranolol, un bêta-bloquant non sélectif, réduit le risque de cancer du sein, ainsi que les métastases et la mortalité chez les patientes atteintes de ce cancer (voir la section sur le propranolol) (265, 266).

Les femmes présentant un risque élevé de développer un cancer du sein devraient envisager de prendre du propranolol.

CHAPITRE 4 : L'APPROCHE MÉTABOLIQUE DU TRAITEMENT CANCER

Bien que la thérapie de remplacement mitochondrial puisse, en principe, restaurer un métabolisme énergétique plus normal et un état de différenciation plus favorable aux cellules tumorales, il est peu probable que cette approche thérapeutique soit disponible dans un avenir proche (29, 30). Cependant, si le cancer est avant tout une maladie du métabolisme énergétique, des approches rationnelles de sa prise en charge peuvent être envisagées.

des thérapies ciblant spécifiquement le métabolisme énergétique.

L'objectif des traitements métaboliques adjuvants est d'« affamer la cellule cancéreuse » en modulant les voies énergétiques essentielles à la survie des cellules cancéreuses, et ainsi de réduire la croissance tumorale et les métastases (cause de décès dans plus de 90 % des cas de cancer).

Le traitement du cancer progresse grâce à des recherches montrant des résultats impressionnantes obtenus avec l'utilisation de Des cocktails de médicaments à ciblage métabolique associés à une chimiothérapie conventionnelle. Le protocole métabolique vise principalement à limiter la capacité globale des cellules cancéreuses à absorber... et utiliser (c'est-à-dire « métaboliser ») l'énergie. En privant les cellules cancéreuses de substrats énergétiques, les interventions métaboliques peuvent réduire leur capacité à se défendre contre la chimiothérapie et la radiothérapie. Le protocole métabolique peut également agir sur les nombreuses voies de signalisation dérégulées au sein des cellules cancéreuses, favorisant ainsi l'apoptose, ou « mort cellulaire programmée », et permettant à la chimiothérapie et à la radiothérapie d'éliminer les cellules cancéreuses plus efficacement.

L'approche la plus importante et centrale du traitement métabolique des cancers est la restriction calorique (glucose) alimentaire. Celle-ci est complétée par des composés pharmacologiques et nutraceutiques ciblant des voies cancéreuses spécifiques, ainsi que par des interventions visant à restaurer l'immunité anticancéreuse « normale » et à prévenir les métastases.

Il est important de souligner qu'il n'existe pas de solution miracle et que plusieurs interventions agissent en synergie et simultanément pour induire la mort des cellules cancéreuses. L'association d'interventions diététiques et de plusieurs médicaments/nutraceutiques repositionnés agissant en synergie est fortement recommandée. Cette approche est similaire à celle de la Care Oncology Clinic, qui a utilisé le protocole breveté Metabolic Oncology COC™, composé de :

une association de médicaments conventionnels (metformine, atorvastatine, mibendazole, doxycycline et un AINS) qui, en théorie, agissent en synergie pour limiter la capacité globale de Les cellules cancéreuses absorbent et utilisent l'énergie. (267) Cependant, à l'instar des travaux de Jane McLelland, (4) nous proposons une liste plus exhaustive et ciblée de composés pharmacologiques et nutraceutiques, associée à une restriction de la glycémie et à un régime céto-gène. (Veuillez noter que la clinique Care Oncology a été dissoute aux États-Unis et que sa mention ici ne constitue en aucun cas une approbation ou une recommandation.)

L'approche métabolique du cancer devrait être envisagée en complément des approches thérapeutiques plus « traditionnelles ». Les traitements métaboliques agiront probablement en synergie avec ces dernières, augmentant ainsi le taux de réponse tumorale, limitant la toxicité de la chimiothérapie standard, réduisant le risque de métastases et conduisant à une amélioration de la qualité de vie.

qualité de vie globale. Cette approche combinée permettra de réduire les doses des agents chimiothérapeutiques standards, diminuant ainsi considérablement leur toxicité (voir posologie métronomique, chapitre 12).

Restriction calorique alimentaire, régime céto-gène et « vraie » nourriture

De nombreuses études montrent que la restriction calorique est une thérapie métabolique générale qui abaisse naturellement la glycémie et réduit significativement la croissance et la progression de nombreux types de tumeurs, notamment les cancers du sein, du cerveau, du côlon, du pancréas, du poumon et de la prostate (268-274). Un ensemble impressionnant de preuves indique que la restriction calorique peut ralentir la croissance de nombreuses tumeurs, indépendamment des anomalies génétiques spécifiques qu'elles présentent (268-274). L'hyperglycémie associée à une insulinémie élevée est liée à la récidive tumorale (59, 275). La consommation de boissons sucrées est associée à un risque accru de cancer (276-278). Des données expérimentales et cliniques suggèrent que le fructose, en particulier le sirop de maïs à haute teneur en fructose, est plus cancérogène que le glucose (250, 279, 280).

Comme l'a démontré le Dr Otto Warburg, la quasi-totalité des cellules cancéreuses dépendent du glucose comme source d'énergie métabolique via la glycolyse aérobie (22, 23), l'hyperglycémie étant un puissant promoteur de la prolifération des cellules tumorales et associée à un mauvais pronostic (281). Bien que les mécanismes responsables de la réduction de la tumorigénèse induite par la restriction calorique n'aient pas été formellement identifiés, ils pourraient impliquer des modifications épigénétiques induites par cette restriction, ainsi que des altérations des signaux de croissance et de la voie des sirtuines (282).

L'insulinorésistance joue un rôle majeur dans l'initiation et la propagation du cancer (283). Inverser l'insulinorésistance est donc un objectif primordial chez les patients atteints de cancer. La restriction calorique cible spécifiquement la voie de signalisation IGF-1/PI3K/Akt/HIF-1 α , qui sous-tend plusieurs caractéristiques du cancer, notamment la prolifération cellulaire, l'échappement à l'apoptose et l'angiogenèse. La production d'IGF-1 est stimulée par l'hormone de croissance (GH) et peut être inhibée par la restriction calorique, ce qui suggère que...

Il pourrait jouer un rôle central dans l'effet protecteur de la restriction calorique. À cet égard, les personnes porteuses de mutations du récepteur de l'hormone de croissance (syndrome de Laron) présentent de faibles taux sériques d'IGF-1 et un risque remarquablement bas de développer un cancer. (282) La réduction de la glycémie diminue non seulement l'insuline, mais aussi les taux circulants d'IGF-1, essentiel au métabolisme et à la croissance des cellules tumorales. Chez les diabétiques, ceux traités par insuline ou sécrétogues d'insuline sont plus susceptibles de développer des tumeurs solides que ceux traités par metformine. (284)

La restriction calorique cible l'inflammation et les voies de signalisation impliquées dans l'angiogenèse tumorale. En effet, elle est considérée comme une thérapie simple et efficace pour cibler l'angiogenèse tumorale et l'inflammation. La restriction calorique entraîne la diminution de l'expression de nombreux gènes et voies métaboliques régulant la glycolyse. Outre la baisse de la glycémie, elle augmente les taux circulants d'acides gras et de corps cétoniques (β -hydroxybutyrate et acétoacétate). Les lipides, et en particulier les corps cétoniques, peuvent remplacer le glucose comme principal carburant métabolique en cas de restriction calorique. Il s'agit d'une adaptation physiologique conservée, ayant évolué pour préserver les protéines lors des périodes de famine. Cependant, de nombreuses tumeurs présentent des anomalies au niveau des gènes et des enzymes nécessaires au métabolisme des corps cétoniques.

Les corps cétoniques sont utilisés comme source d'énergie. L'élévation du taux de corps cétoniques est connue pour sa capacité à supprimer la glycémie et la glycolyse, deux facteurs majeurs de la croissance tumorale. Le passage des glucides aux cétones comme source d'énergie constitue un moyen simple de cibler le métabolisme énergétique des cellules tumorales glycolytiques tout en améliorant l'efficacité métabolique des cellules saines. Métabolisme des La production de corps cétoniques et d'acides gras à partir d'énergie nécessite l'intégrité de la membrane mitochondriale interne et une respiration efficace, deux éléments largement absents des cellules tumorales. En période de jeûne, les corps cétoniques sont produits dans le foie à partir d'acides gras et constituent la principale source d'énergie pour le cerveau. Ces corps cétoniques contournent la glycolyse dans le cytoplasme et sont métabolisés directement en acétyl-CoA dans les mitochondries.

Le régime cétogène est un régime riche en lipides et pauvre en glucides, avec un apport adéquat en protéines et en calories. Initialement développé dans les années 1920 comme traitement de l'épilepsie réfractaire (285), il repose sur un ratio lipides/glucides/protéines de 4:1 (285). Ce régime classique apporte 90 % de ses calories sous forme de lipides, 8 % sous forme de protéines et seulement 2 % sous forme de glucides. Les régimes cétogènes des années 1920 et 1930 étaient extrêmement fades et restrictifs, et donc difficiles à suivre. Ces dernières années, des protocoles cétogènes alternatifs ont vu le jour, facilitant grandement l'adhésion au régime (286). Parmi ces alternatives, on trouve le régime cétogène à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et le régime Atkins. Comparativement aux triglycérides à longue chaîne, les TCM sont absorbés plus rapidement dans le sang et oxydés pour produire de l'énergie grâce à leur capacité à diffuser passivement à travers les membranes. Une autre caractéristique des TCM est leur aptitude unique à favoriser la synthèse des corps cétoniques dans le foie. Ainsi, l'ajout de TCM à un régime cétogène permettrait d'y incorporer une quantité significativement plus importante de glucides.

(286)

Un régime cétogène limite la croissance tumorale, protège les cellules saines des dommages induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie, accélère la toxicité de la chimiothérapie envers les cellules cancéreuses et réduit l'inflammation. (286) La modification de la disponibilité du glucose et l'induction de la cétose influencent tous les marqueurs classiques du cancer. (287) Weber et al. ont démontré que les régimes cétogènes ralentissent la croissance du mélanome *in vivo*, indépendamment de la génétique tumorale et de la plasticité métabolique. (288)

De plus, les régimes cétogènes agissent simultanément sur plusieurs voies métaboliques, créant ainsi un environnement défavorable à la prolifération des cellules de mélanome. Dans des modèles de gliome, il a été démontré qu'un régime cétogène réduit l'angiogenèse, l'inflammation, l'oedème pératumoral, la migration et l'invasion tumorales (289). De même, dans un modèle murin de gliome, un régime cétogène modifie la réponse hypoxique et influence l'expression des protéines associées à l'angiogenèse, au potentiel invasif et à la perméabilité vasculaire (290). Le régime cétogène pourrait agir en partie comme un adjuvant immunitaire, en stimulant les réponses immunitaires antitumorales dans le microenvironnement tumoral par l'atténuation de l'immunosuppression (291). Une mété-analyse portant sur l'utilisation du régime cétogène dans des modèles animaux a démontré une prolongation significative de la survie, ainsi qu'une réduction du poids et du volume tumoral (292). Le régime cétogène s'est avéré efficace pour un large éventail de cancers. Il constitue un adjuvant efficace à la radiothérapie dans le traitement du gliome malin (293).

Il a été démontré que les corps cétoniques inhibent les histones désacétylases et pourraient réduire la croissance tumorale.

De plus, le β -hydroxybutyrate, un corps cétonique, agit comme un inhibiteur endogène des histones désacétylases, induisant une signalisation en aval qui protège contre le stress oxydatif.

(294-297) La restriction calorique, qui diminue la glycémie et augmente le taux de bêta-hydroxybutyrate sanguin, réduit l'expression nucléaire de NF-κB phosphorylé (p65), l'expression cytosolique d'IkB phosphorylé, l'IkB total et l'activité de liaison du NF-κB activé à son promoteur d'ADN. (298) NF-κB est un facteur majeur de l'inflammation dans le microenvironnement tumoral.

L'essai contrôlé randomisé de Chi et al. décrit comment le respect d'un régime hypocalorique pendant six mois peut avoir des effets thérapeutiques bénéfiques en ralentissant la croissance du cancer de la prostate (299). Les hommes du groupe témoin ont reçu la consigne de ne modifier leur alimentation que s'ils le souhaitaient, tandis que ceux du groupe soumis à un régime hypocalorique ont été accompagnés par un diététicien afin de limiter leur consommation de glucides à moins de 20 grammes par jour. Les auteurs ont constaté que des taux élevés de corps cétoniques sériques (acide 3-hydroxy-2-méthylbutyrique) à trois et six mois étaient associés à un allongement significatif du temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique (PCA), un marqueur du taux de croissance du cancer de la prostate ($p < 0,0001$).

De même, une analyse exploratoire post hoc de l'étude randomisée CAPS2 a montré que le temps de doublement du PSA était significativement plus long dans le groupe suivant un régime pauvre en glucides que dans le groupe témoin (28 mois contre 13 mois, $p = 0,021$) (300). Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle une élévation des corps cétoniques est associée à une réduction de la croissance tumorale. Dans un essai randomisé mené chez des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ou des ovaires, un régime cétogène a été associé à une amélioration significative des scores de la fonction physique et à une diminution de la fatigue (301). Dans cette étude, le régime cétogène a entraîné une perte sélective de masse grasse, une préservation de la masse maigre et une baisse de l'insulinémie à jeun (302). Dans un essai contrôlé randomisé, Khodabakshi et al. ont évalué la faisabilité, l'innocuité et les effets bénéfiques d'un régime cétogène à base de TCM chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique et devant recevoir une chimiothérapie (303).

Comparativement au groupe témoin, la glycémie à jeun, l'IMC, le poids corporel et le pourcentage de masse grasse ont significativement diminué dans le groupe d'intervention ($p < 0,001$). La survie globale des patients traités par néoadjuvant était supérieure dans le groupe cétogène par rapport au groupe témoin ($p = 0,04$).

Un régime cétogène suivi après des cycles complets de chimiothérapie et de radiothérapie a été associé à une survie prolongée chez un patient atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique. (304) Une survie prolongée a également été observée chez des patients atteints de glioblastome suivant un régime cétogène. (304, 305) De plus, il a été démontré que la cétose thérapeutique peut agir en synergie avec les chimiothérapies conventionnelles, la radiothérapie et la chirurgie pour optimiser la prise en charge du cancer, améliorant ainsi la survie sans progression et la survie globale. (305) Il est par ailleurs fort probable que la cétose thérapeutique agisse en synergie avec les médicaments anticancéreux repositionnés présentés dans ce document. La cétose thérapeutique nécessite une glycémie inférieure à 90 mg/dl et une cétonémie supérieure à 2 mmol/l, l'objectif étant d'obtenir un index glucose-cétone (IGC) inférieur à 2. (306) Voir le calculateur d'IGC dans la section consacrée à la restriction calorique. Il n'existe aucun médicament connu capable de cibler simultanément autant de voies de signalisation associées aux tumeurs que la restriction calorique.

Par conséquent, la restriction énergétique peut constituer une thérapie adjuvante rentable à la chimiothérapie traditionnelle ou Les radiothérapies sont plus toxiques, plus coûteuses et généralement moins ciblées que la restriction calorique. Il convient de noter que les acides gras à chaîne moyenne présents lors d'un régime cétogène inhibent directement les récepteurs du glutamate.

(307) Shukla et al. ont observé une réduction du flux glycolytique dans les cellules tumorales traitées par des corps cétoniques. Ces derniers ont également diminué l'absorption de glutamine, la teneur totale en ATP et la survie dans plusieurs lignées cellulaires de cancer du pancréas, tout en induisant l'apoptose. (308)

Selon le Dr Seyfried : « La plupart des cancers métastatiques humains présentent de multiples caractéristiques de macrophages. Nous avons constaté que les cellules néoplasiques présentant des caractéristiques de macrophages sont fortement

Les cellules tumorales dépendent de la glutamine pour leur croissance. À ce jour, aucune cellule tumorale ne peut survivre longtemps en cas de restriction prolongée de glucose et de glutamine. De plus, aucun acide gras ni corps cétonique ne peut remplacer le glucose ou la glutamine comme métabolite de croissance. Il est donc essentiel de restreindre simultanément le glucose et la glutamine tout en induisant une cétose nutritionnelle pour une prise en charge efficace du cancer.

Bien que la restriction calorique et les médicaments anticancéreux antiglycolytiques soient efficaces contre de nombreuses tumeurs qui dépendent fortement de la glycolyse et du glucose pour leur croissance, ces approches thérapeutiques pourraient être moins efficaces contre les cellules tumorales qui dépendent davantage de la glutamine que du glucose pour leur énergie. La glutamine est un métabolite énergétique majeur pour de nombreuses cellules tumorales, notamment celles de lignée hématopoïétique ou myéloïde. Le polyphénol du thé vert (EGCG) cible le métabolisme de la glutamine en inhibant l'activité de la glutamate déshydrogénase en conditions de faible glycémie (voir section ci-dessous). (242, 309-313) De plus, le mébendazole, la curcumine et le resvératrol inhibent la glutaminolyse. (13, 314) Le glioblastome, le cancer du sein, le cancer du pancréas, le cancer du poumon, le cancer de la prostate et le lymphome peuvent dépendre de la glutamine comme source d'énergie. (13)

La vraie nourriture : le régime Banting

Il est fortement recommandé aux patients de consommer des aliments non transformés. Si un aliment ressemble à un aliment, il y a de fortes chances qu'il en soit un. En revanche, s'il est emballé dans une boîte ou un carton, porte une étiquette nutritionnelle et/ou une longue liste de produits chimiques et d'additifs aux noms longs et complexes, ce n'est pas un aliment. Une forte proportion de la population (60 à 80 %) suivant un régime alimentaire occidental est dépendante des aliments transformés. (315) La dépendance aux aliments transformés est un trouble lié à l'usage de substances (TUS) reconnu et doit être traitée comme tel. (315) Des expériences sur des animaux démontrent que le sucre et le fructose sont plus addictifs que la cocaïne et l'héroïne et que les personnes dépendantes aux glucides présentent de nombreux comportements similaires à ceux des personnes souffrant d'un TUS. (315) Les résultats de l'étude de cohorte prospective NutriNet-Santé ont démontré qu'une augmentation de 10 % de la proportion d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation était associée à une augmentation significative de plus de 10 % des risques de cancer en général et de cancer du sein. (248) L'étude de cohorte EPIC a examiné l'association entre l'apport alimentaire, selon le degré de transformation des aliments, et le risque de cancer dans 25 localisations anatomiques, à partir des données de l'étude européenne prospective sur le cancer et la nutrition (EPIC). (316)

Dans cette étude, dans un modèle multivarié, la substitution de 10 % d'aliments transformés par une quantité égale d'aliments peu transformés a été associée à une réduction du risque de cancer en général (rapport de risque 0,96, IC à 95 % 0,95-0,97), de cancers de la tête et du cou (0,80, 0,75-0,85), de carcinome épidermoïde de l'œsophage (0,57, 0,51-0,64), de cancer du côlon (0,88, 0,85-0,92), de cancer du rectum (0,90, 0,85-0,94), de carcinome hépatocellulaire (0,77, 0,68-0,87) et de cancer du sein postménopausique (0,93, 0,90-0,97).

Un régime alimentaire pauvre en glucides et riche en lipides (LCHF) est particulièrement important pour les patients atteints de cancer. Comme mentionné précédemment, un régime cétogène pauvre en glucides est essentiel pour contrôler la glycémie. De plus, une alimentation composée d'aliments non transformés, riches en fibres solubles et insolubles et en aliments fermentés, est cruciale pour normaliser le microbiote intestinal. Les altérations du microbiote jouent un rôle important dans la tumorigénèse et la propagation tumorale. Un microbiote intestinal altéré est

La résistance aux chimiothérapies est associée à une diminution du risque de cancer, tandis que la restauration d'un microbiote normal améliore la réponse aux médicaments anticancéreux (317-320). Les antibiotiques provoquent une dysbiose sévère, associée à un risque accru de cancer et à une diminution de la réponse à la chimiothérapie (321, 322).

Le régime Banting se rapproche des critères d'un régime alimentaire idéal composé d'aliments naturels. (323-325)

William Banting (1796-1878), entrepreneur de pompes funèbres de l'époque victorienne, est considéré comme le père du régime pauvre en glucides. En 1863, il publia une brochure intitulée « Lettre sur la corpulence, adressée au public », dans laquelle il détaillait le régime qu'il suivait (p. 323, 325). Rédigée sous forme de lettre ouverte, elle constituait un témoignage personnel. Banting y décrivait ses jeûnes, régimes, séjours en cure thermale et programmes d'exercices infructueux, tous conseillés par divers médecins. Il expliquait ensuite le changement de régime qui, finalement, lui avait été bénéfique, grâce aux conseils d'un autre médecin. « Mon cher et estimé conseiller médical n'est pas spécialiste de l'obésité, mais il est une sommité dans le traitement d'une autre affection, qui, comme il le sait pertinemment, est souvent induite par la corpulence. » Son propre régime se composait de viande, de légumes verts, de fruits et de vin sec. Il privilégiait l'évitement du sucre, des produits sucrés, de l'amidon, de la bière et du lait. La brochure de Banting connut un grand succès pendant des années et servit de modèle pour les régimes alimentaires modernes.

Le régime Banting se compose principalement de protéines animales (volaille, œufs et poisson), de graisses animales saturées (saindoux, graisse de canard et beurre), d'huile de coco, d'huile d'olive et d'huile de macadamia, de certains fromages et produits laitiers, de quelques noix et graines, de légumes frais cultivés principalement hors sol et de quelques baies. (324) Le régime Banting exclut tous les aliments transformés emballés et la restauration rapide. Il exclut également tous les aliments contenant du sucre, du fructose et du maltose, ainsi que les produits céréaliers (blé, orge, avoine, seigle) et les produits à base de soja. (324) Les produits à base de soja sont génétiquement modifiés et toxiques. (324) Remplacez toutes les huiles de graines (colza, tournesol, carthame, coton, soja) par des graisses saturées saines ; l'huile d'olive extra vierge et l'huile de coco vierge sont fortement recommandées. Les produits laitiers riches en matières grasses sont suggérés, mais pas les produits laitiers écrémés ou sans matières grasses.

Prise en charge de la cachexie cancéreuse

Un pourcentage élevé de patients atteints de cancer présentent des carences nutritionnelles et un risque de malnutrition (326). La cachexie cancéreuse est un trouble caractérisé par une perte de poids, notamment une fonte musculaire et une atrophie du tissu adipeux (327, 328). Elle se caractérise par un bilan protéino-énergétique négatif. La cachexie cancéreuse résulte d'une combinaison variable de facteurs, tels qu'une diminution de l'apport alimentaire et des modifications métaboliques, incluant une augmentation des dépenses énergétiques, un catabolisme excessif et une inflammation (327). La cachexie cancéreuse est définie par une perte de poids supérieure à 5 %, ou un IMC < 20 associé à une perte de poids supérieure à 2 %, ou encore un indice de masse musculaire compatible avec une sarcopénie (hommes < 7,26 kg/m² ; femmes < 5,45 kg/m²) (329). La cachexie cancéreuse est associée à une diminution des capacités physiques, une moindre tolérance aux traitements anticancéreux et une réduction de la survie (327, 328). Elle est fréquente chez les patients atteints d'un cancer avancé.

La stratégie thérapeutique consiste à prendre en charge les facteurs traitables concomitants. Le traitement de la cachexie cancéreuse doit être adapté à l'état et au mode de vie du patient. Les patients atteints d'un cancer avancé capables de suivre un programme d'exercice physique présentent une amélioration de leurs capacités fonctionnelles et de leur qualité de vie (voir l'intervention 2 [exercice physique] dans la section consacrée aux interventions sur le mode de vie pour le traitement du cancer). Dans les essais contrôlés randomisés menés chez des patients atteints d'un cancer avancé, la thérapie nutritionnelle seule n'a pas démontré d'efficacité constante sur le poids, la qualité de vie et la survie (330, 331). Néanmoins, nous recommandons trois repas riches en nutriments par jour (selon le régime Banting). Le jeûne intermittent et l'alimentation à horaires restreints sont à éviter (sauf pendant la chimiothérapie). Il est conseillé aux patients d'éviter les grignotages entre les repas et de ne pas manger dans les 3 à 4 heures précédant le coucher (afin de favoriser l'autophagie pendant le sommeil).

Shukla et al. ont démontré que la reprogrammation métabolomique intracellulaire induite par les corps cétoniques dans les cellules cancéreuses du pancréas entraîne une diminution significative de la cachexie dans des modèles de lignées cellulaires. Le phénotype cachectique est en partie dû à des altérations métaboliques dans les cellules tumorales, qui peuvent être inversées par un régime céto-gène, entraînant une réduction de la croissance tumorale et une inhibition de la perte musculaire et de poids corporel (308). De plus, nous suggérons un « shake » nutritionnel complet contenant des super-aliments tels que des protéines végétales, des super-légumes verts, des acides gras oméga-3, des vitamines, des plantes adaptogènes, des probiotiques, des fibres, des champignons et des baies (par exemple, Ka'Chava™ <https://www.kachava.com/> et 310 Shakes™ <https://310nutrition.com/>). Ces « shakes de super-aliments » sont préférables aux shakes protéinés classiques. L'alimentation par sonde doit être évitée car elle peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie.

Les traitements pharmacologiques de la cachexie ont une efficacité limitée et peinent à améliorer la masse musculaire fortement réduite chez les patients atteints de cachexie. (328) L'anamoreline, un agoniste des récepteurs de la ghréline, est actuellement le seul médicament disponible pour le traitement de la cachexie cancéreuse dans un nombre restreint de pays. (332) Cependant, il a été rapporté que l'anamoreline augmente le taux d'IGF-1, ce qui favorise la croissance tumorale. (333)

Jeûne intermittent, autophagie et cancer

Le jeûne a un impact profond sur l'homéostasie du système immunitaire, l'amélioration de la santé mitochondriale et l'augmentation de la production de cellules souches (334-338). Il stimule l'élimination des mitochondries endommagées (mitophagie), des protéines mal repliées et étrangères, ainsi que des cellules endommagées (autophagie). Le jeûne intermittent/l'alimentation à horaires restreints est la méthode la plus efficace pour activer l'autophagie. Cependant, le rôle du jeûne intermittent et de l'autophagie dans le cancer est complexe (voir ci-dessous).

Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2016 a été décerné à Yoshinori Ohsumi pour ses travaux initiaux sur les mécanismes morphologiques et moléculaires de l'autophagie dans les années 1990 (339, 340). La macroautophagie (désignée ici par le terme « autophagie ») est une voie de dégradation lysosomale conservée, permettant le recyclage intracellulaire des macromolécules et l'élimination des organites endommagés et des protéines mal repliées, afin de garantir l'homéostasie cellulaire (341). Un dysfonctionnement de l'autophagie contribue à de nombreuses maladies, dont le cancer. Cependant, en théorie, l'autophagie peut inhiber ou favoriser la croissance tumorale selon le stade de développement et le type de tumeur. La modulation de l'autophagie dans le traitement du cancer est une approche thérapeutique actuellement étudiée de manière approfondie.

Au cours de l'autophagie, les constituants cytoplasmiques (protéines endommagées, protéines mal repliées, protéines étrangères) sont englobés dans des vésicules à double membrane appelées autophagosomes, qui fusionnent ensuite avec les lysosomes pour former des autolysosomes, où le contenu est dégradé ou recyclé (voir figure 6). L'autophagie se produit à des niveaux basaux dans des conditions physiologiques et peut être stimulée en réponse à des stimuli stressants tels que l'hypoxie, la privation nutritionnelle, les dommages à l'ADN et les agents cytotoxiques. (341) La machinerie moléculaire qui sous-tend le processus autophagique est conservée au cours de l'évolution chez les eucaryotes supérieurs et régulée par des gènes spécifiques (gènes ATG), initialement caractérisés chez la levure. Le processus de macroautophagie peut également conduire à la mort cellulaire, ou « mort cellulaire autophagique », en raison de l'accumulation de Autophagosomes et autolysosomes dans le cytoplasme. Les effets du jeûne, de l'autophagie et du cancer sont encore à l'étude, mais de nombreux chercheurs suggèrent que le jeûne intermittent pourrait contribuer au traitement et à l'éradication des tumeurs et des cellules cancéreuses.(342)

Le jeûne intermittent/l'alimentation à horaires restreints est le traitement le plus efficace pour le traitement de Résistance à l'insuline, syndrome métabolique et diabète de type 2. Le jeûne intermittent présente des avantages supplémentaires : il prolonge l'espérance de vie en bonne santé, atténue les symptômes et peut même guérir de nombreuses maladies chroniques. ainsi que la prévention des maladies cardiovasculaires, de la maladie d'Alzheimer et du cancer. (343, 344) Pour tirer le meilleur parti du jeûne intermittent, il est conseillé de programmer les repas en fonction des rythmes circadiens et des activités afin qu'un métabolisme opportun des nutriments favorise une physiologie saine.

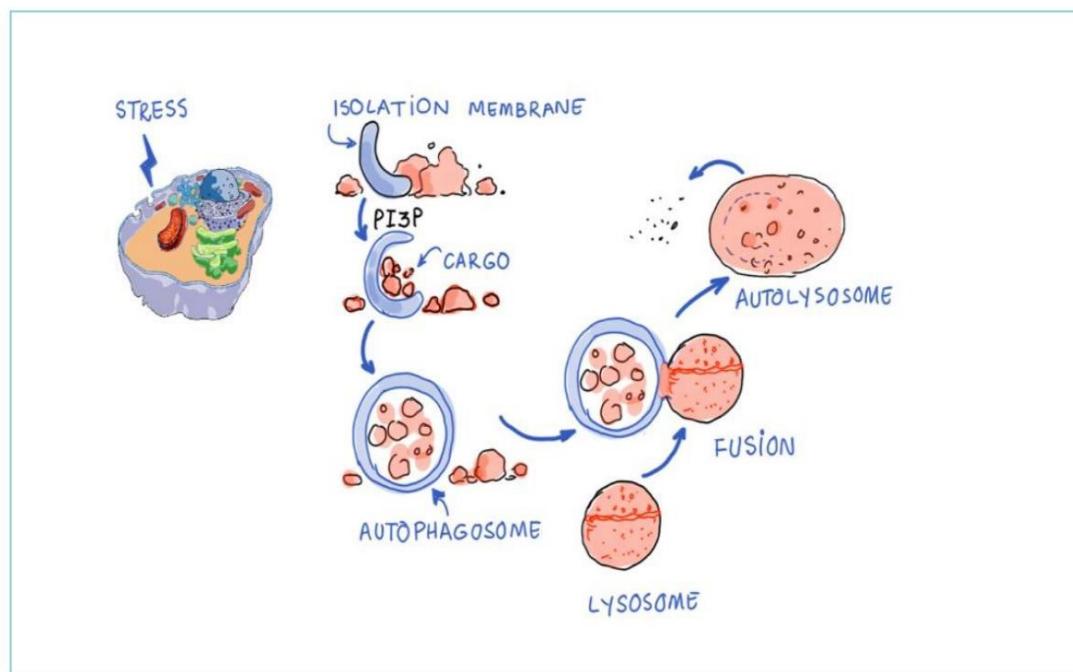


Figure 6. Voie d'autophagie (Source : Dr. Mobeen Syed)

Les effets métaboliques du jeûne intermittent sont nombreux et comprennent l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, la diminution de la glycémie, la diminution du taux d'insuline, la diminution du facteur de croissance analogue à l'insuline, l'activation de la voie des sirtuines et l'activation de l'autophagie. Le jeûne intermittent est Il s'agit du moyen le plus efficace d'activer l'autophagie, ce qui explique nombre de ses effets bénéfiques. Ces effets expliquent probablement les bienfaits du jeûne intermittent chez les patients atteints de cancer.

On s'inquiète parfois du fait que, si l'autophagie joue un rôle important dans la prévention du développement du cancer, elle puisse paradoxalement favoriser la prolifération des cellules cancéreuses. Une fois la tumeur établie, la principale fonction de l'autophagie est de fournir un moyen de faire face aux stress cellulaires, notamment l'hypoxie, la privation de nutriments et de facteurs de croissance, ainsi que les stimuli nocifs, permettant ainsi l'adaptation, la prolifération, la survie et la dissémination de la tumeur.

La dégradation des macromolécules et des organites défectueux fournit des métabolites et stimule la fonction mitochondriale, favorisant ainsi la viabilité des cellules tumorales. Bien que l'autophagie puisse théoriquement promouvoir la prolifération des cellules cancéreuses, de nombreuses études ont démontré qu'elle induit leur mort. (345) Presque tous les médicaments repositionnés mentionnés dans cette monographie ont démontré qu'ils augmentent la mort des cellules tumorales en activant la voie de l'autophagie.

Des études limitées sur les rongeurs et des études sur l'homme ont évalué les effets indépendants de Le jeûne intermittent/l'alimentation à horaires restreints dans la modulation de la progression du cancer. Dans une étude portant sur un modèle murin de cancer du sein post-ménopausique induit par un régime riche en graisses, le jeûne intermittent a inhibé de manière significative l'initiation, la progression et la métastase tumorales par rapport aux souris nourries ad libitum . l'absence de restriction calorique ou de perte de poids. (346) Cet effet bénéfique de l'alimentation intermittente était probablement dû, au moins en partie, à une réduction de la signalisation de l'insuline, car la perfusion systémique d'insuline par des pompes implantées a inversé les effets protecteurs contre le cancer induits par le jeûne intermittent. (346) D'autres modèles animaux ont démontré le bénéfice de

Effets du jeûne intermittent sur la progression du cancer. (347-349)

Des modèles in vitro et in vivo récents ont montré que le jeûne intermittent améliorait la réponse à la chimiothérapie par de nombreux agents chimiothérapeutiques dans des modèles de gliome, de neuroblastome, de mélanome, de fibrosarcome et de cancer du sein, du côlon, du pancréas, du carcinome hépatocellulaire et du poumon. (341) Le jeûne semble améliorer la réponse à la chimiothérapie par plusieurs mécanismes, notamment :

- Améliore la réparation de l'ADN dans les cellules normales, mais pas dans les cellules malignes.
- Renforce les mécanismes d'autophagie pour protéger les organites contre les dommages.
- Favorise l'apoptose en augmentant la sensibilité des cellules tumorales aux stimuli apoptotiques et en prévenant les dommages induits par l'apoptose dans les cellules normales.
- Diminue le nombre de lymphocytes T régulateurs et stimule les lymphocytes CD8.

Il est intéressant de noter que le jeûne associé à des agents cytotoxiques a induit des réponses différentielles chez Les cellules normales et cancéreuses présentent un phénomène connu sous le nom de résistance différentielle au stress (RDS). Dans le cadre de la RDS, les cellules normales privilégient les voies de maintenance et inactivent la signalisation des facteurs de croissance en l'absence de nutriments. À l'inverse, les cellules cancéreuses, du fait de l'activation d'oncogènes, n'inhibent pas les voies de résistance au stress, devenant ainsi vulnérables aux traitements cytotoxiques. Dans le cas d'un cancer du côlon,

Dans un modèle murin, le jeûne intermittent a inhibé la croissance tumorale sans entraîner de perte de poids permanente et a diminué la polarisation M2 des macrophages associés aux tumeurs. (350) Lorsque des cycles de jeûne intermittent ont été associés à une chimiothérapie, la croissance tumorale a été ralentie et la survie globale prolongée dans des modèles animaux de cancer du sein, de mélanome et de neuroblastome. (351)

Le rôle du jeûne intermittent et de l'amélioration de l'autophagie chez les patients atteints de cancer est complexe. Si les modèles animaux démontrent un bénéfice du jeûne intermittent dans plusieurs modèles tumoraux, les données cliniques chez l'humain restent limitées. Bien que l'alimentation à horaires restreints (jeûne intermittent) puisse théoriquement favoriser la prolifération des cellules cancéreuses, ce phénomène n'a pas été observé chez les patients atteints de cancer. De plus, un jeûne plus prolongé, de 24 à 96 heures, est bien toléré chez ces patients et semble améliorer leur qualité de vie et atténuer les symptômes de la maladie (12). Ces données suggèrent que la prise en charge du jeûne intermittent doit être individualisée chez les patients atteints de cancer, en fonction de la réponse de chacun.

Les données issues d'essais cliniques de petite envergure suggèrent que de nombreux types de jeûne intermittent ont un effet positif sur les facteurs de risque de mauvais pronostic du cancer du sein, tels que la régulation de la glycémie, l'inflammation, l'obésité et le sommeil. Des modèles animaux et des données humaines appuient l'hypothèse selon laquelle une période de jeûne nocturne prolongée (alimentation à horaires restreints) pourrait réduire le risque de cancer et améliorer le pronostic. Marinac et al. ont étudié si la durée du jeûne nocturne permettait de prédire la récidive et la mortalité chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce. (352)

Les données ont été recueillies auprès de 2 413 femmes atteintes d'un cancer du sein, mais non diabétiques, âgées de 27 à 70 ans au moment du diagnostic et participant à l'étude prospective « Women's Healthy Eating and Living ». La durée du jeûne nocturne a été estimée à partir de rappels alimentaires de 24 heures recueillis à l'inclusion, à un an et à quatre ans. La durée moyenne du jeûne était de $12,5 \pm 1,7$ heures par nuit. Dans les modèles de régression de Cox à risques proportionnels pour mesures répétées, un jeûne de moins de 13 heures par nuit était associé à une augmentation du risque de récidive du cancer du sein par rapport à un jeûne de 13 heures ou plus par nuit (HR 1,36 ; IC à 95 %, 1,05-1,76).

Thérapie de potentialisation de l'insuline pour le cancer ?

Des études *in vitro* suggèrent que l'insuline pourrait potentialiser les effets des médicaments chimiothérapeutiques.(353) Cependant, aucune étude clinique ne vient étayer ce concept. De plus, un tel traitement peut s'avérer dangereux (provoquant une hypoglycémie sévère) et est contre-intuitif, car il est susceptible de favoriser la prolifération des cellules tumorales. L'insuline est responsable de l'absorption du glucose par les cellules cancéreuses et des cascades de signalisation mitogéniques. Elle peut favoriser la prolifération, la survie, l'invasivité, l'angiogenèse, l'immunomodulation et la chimiorésistance cellulaires (comme décrit dans ce document). (354) Les cellules tumorales expriment un nombre significativement plus élevé de récepteurs à l'insuline à leur surface que les cellules normales. (12) L'insuline stimulera donc la glycolyse et fournira un carburant métabolique aux cellules cancéreuses !

Certains médecins affirment que l'association d'insuline et de glucose (insulinothérapie potentialisée) peut améliorer le pronostic des patients atteints de cancer et faciliter la désescalade thérapeutique (154, 355). Les partisans de l'insulinothérapie potentialisée (IPT) et de l'IPT associée à une chimiothérapie à faible dose (IPTLD) chez les patients atteints de cancer soutiennent que l'insuline augmente le risque de cancer.

La perméabilité des cellules aux agents chimiothérapeutiques, par rapport aux tissus sains environnents, est due à la forte expression des récepteurs à l'insuline sur ces cellules. (354) D'autres auteurs suggèrent que les médicaments anticancéreux pénètrent dans les cellules par le même mécanisme que le glucose, confondant ainsi le transport du glucose avec le transport d'absorption de plusieurs médicaments.

Seules deux études cliniques publiées évaluent l'insulinothérapie potentialisée. Damyanov et al. ont inclus 16 patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, traités par insuline (0,4 U/kg) et docétaxel ou par une association médicamenteuse non standard. (354) Les patients ayant reçu insuline et chimiothérapie ont présenté un pronostic moins favorable (survie médiane de 11 mois contre 18,9 mois). La seconde étude prospective a examiné la réponse au méthotrexate et sa toxicité chez 30 patients.

patients atteints d'un cancer du sein métastatique. (356) Une maladie stable a été signalée comme étant plus fréquente dans le groupe recevant du méthotrexate plus de l'insuline que dans celui recevant du méthotrexate seul; cependant, les résultats axés sur le patient n'ont pas été fournis.

Les praticiens de la thérapie interpersonnelle (TIP) sont convaincus de l'efficacité de cette technique malgré l'absence de preuves scientifiques convaincantes. Le rôle de cette modalité de traitement demeure donc incertain.

CHAPITRE 5 : MÉTABOLISME ET MODE DE VIE INTERVENTIONS POUR LE TRAITEMENT DU CANCER

1. Gestion de la glycémie et régime céto-gène

Il est conseillé de suivre un régime pauvre en glucides (moins de 25 g par jour) et riche en graisses saturées et en acides gras oméga-3 (régime céto-gène). Évitez tous les aliments transformés. (248) Contrairement aux idées reçues, les acides gras saturés sont « bons pour la santé », mais évitez les huiles végétales transformées riches en oméga-6 (voir ci-dessous). (357, 358) Évitez les aliments à index glycémique élevé et suivez les conseils pour stabiliser votre glycémie (voir ci-dessous). (359)

Un système de surveillance continue du glucose (CGM) est essentiel pour suivre les variations du taux de glucose sanguin. Les patients doivent tenir un registre précis de leur glycémie afin d'identifier (et d'éviter) tout aliment susceptible d'entraîner une hyperglycémie. L'objectif est une glycémie basale de 60 à 80 mg/dl (3,3 à 4,4 mmol/l) et une glycémie postprandiale (après un repas) inférieure à 120 mg/dl (6,6 mmol/l). L'idéal est une courbe glycémique plate ; la glycémie ne doit pas augmenter de plus de 20 mg/dl après un repas. De plus, un lecteur de cétones sanguines (dosage du bêta-hydroxybutyrate) est recommandé pour confirmer l'état de cétose (taux normal < 0,5 mmol/l). Idéalement, le taux de cétones sanguines devrait être supérieur à 2 mmol/l. La plage thérapeutique optimale se situe entre 3 et 5 mmol/l. Il est important de surveiller les variations de la glycémie et de la cétonémie à jeun et à l'effort. La cétose thérapeutique nécessite une glycémie < 90 mg/dl et une cétone sanguine > 2 mmol/l, visant un GKI < 2. (306)

L'indice GKI peut être calculé sur les sites suivants : <https://keto-mojo.com/glucose-ketone-index-gki/> et <https://perfectketo.com/glucose-ketone-index-calculator/>

L'indice glycémique

L'indice glycémique (IG) est une valeur attribuée aux aliments en fonction de la rapidité avec laquelle ils provoquent une augmentation de la glycémie et de l'amplitude du pic glycémique. L'IG classe les aliments sur une échelle de 0 à 100. Le glucose pur se voit attribuer arbitrairement la valeur de 100, ce qui représente l'augmentation relative de la glycémie après deux heures (voir figure 7). L'IG d'un aliment dépend principalement de la quantité et du type de glucides qu'il contient (voir tableau 4). Les aliments à faible IG libèrent le glucose lentement et régulièrement, tandis que ceux à IG élevé le libèrent rapidement. Il est important de noter que l'indice glycémique varie d'un individu à l'autre (360, 361). Un système de surveillance continue du glucose permet d'évaluer individuellement l'excursion glycémique (IG) de différents aliments.

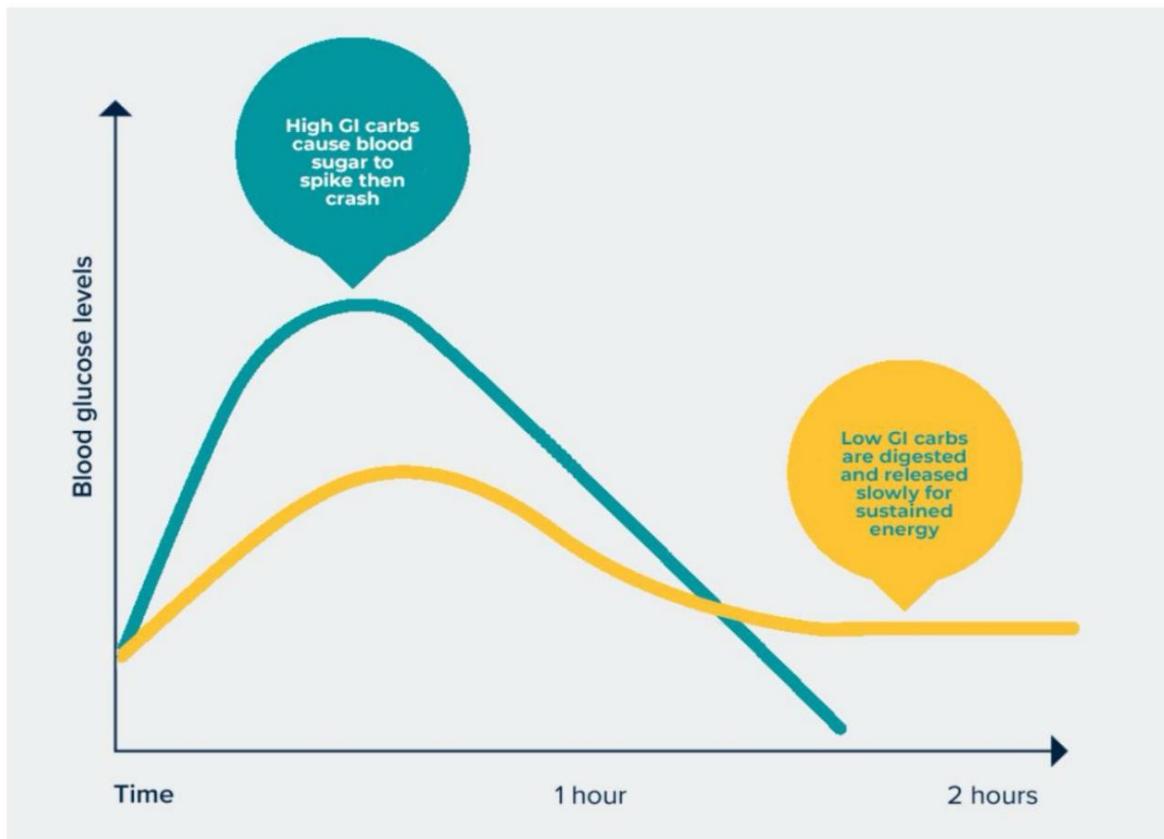


Figure 7 : Profil glycémique des aliments à index glycémique élevé et faible (Source : adapté de Fondation de l'indice glycémique)

Que manger et que ne pas manger

L'intervention la plus importante pour réduire l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, le cancer, les maladies cardiaques, les maladies neurodégénératives, les maladies auto-immunes, etc., consiste à consommer des aliments non transformés. (248, 315, 362) Faire la différence est assez simple : si un aliment ressemble à un aliment naturel, il est non transformé. S'il est emballé ou porte une étiquette nutritionnelle, il est probablement transformé. Plus la liste des ingrédients est longue et plus on y trouve de substances chimiques aux noms étranges et imprononçables, plus le produit a subi de transformations. Des études récentes suggèrent que les aliments transformés peuvent, à eux seuls, induire une résistance à l'insuline. (363)

Les aliments sains comprennent :

- Tous les légumes, en particulier les avocats, les crucifères et les légumes à feuilles. • Les noix, notamment les amandes, les noix du Brésil, les noix de cajou et les pistaches. • Le beurre de cacahuète non sucré (mais évitez le pain blanc et la confiture de raisin !) et les graines de chia.
- Poisson (poisson frais sauvage, notamment saumon d'Alaska/du Pacifique et sardines) • Blanc de poulet (élevé en plein air, sans hormones ni antibiotiques) • Œufs (ils ont mauvaise réputation !) ; les œufs bio de poules élevées en plein air sont recommandés

- Viande (nourrie à l'herbe, sans hormones, éviter les charcuteries) • Myrtilles (limiter la quantité en cas d'insulinorésistance)
- Café, avec de la crème épaisse ou de l'huile de coco ; privilégier la stévia (sans érythritol) au sucre ou édulcorants artificiels.

Tableau 4 : Indice glycémique de certains aliments (Source : FLCCC)

Food Item	Glycemic Index
White rice	87
Watermelon	76
White bread	75
Orange juice	53
Banana	51
Pineapple	66
Papaya	60
Grape	46
Orange	42
Strawberry	40
Apple	34
Grapefruit	25
Fresh berries	25
Most vegetables	<20
Peanuts	7

Aplatir la courbe de glycémie

Outre la restriction des glucides/le régime cétonique et l'alimentation à horaires fixes, plusieurs interventions simples (ou astuces) permettent de prévenir les pics de glycémie qui favorisent le cancer. Le livre « Glucose Revolution » de Jessie Inchauspe est fortement recommandé et fournit plus de détails sur les interventions visant à stabiliser la glycémie, telles que : (359)

Mangez les aliments dans le bon ordre.

Il est conseillé de consommer d'abord les légumes (riches en fibres), puis les protéines et les lipides, et enfin les féculents (sucres) ; cela ralentit la vidange gastrique ainsi que la digestion et l'absorption du glucose. Les fruits doivent être consommés en dernier, toujours après les fibres. Il est déconseillé de commencer un repas par du pain (amidon).

Commencez tous vos repas par une salade ou des légumes verts. Utilisez de l'huile d'olive et du vinaigre pour assaisonner votre salade.
vinaigrette. •

Évitez les aliments riches en amidon et pauvres en fibres.

- Évitez les jus de fruits et les smoothies, qui provoquent une forte hausse de la glycémie. • Sautéz le petit-déjeuner. Le petit-déjeuner est le pire moment pour consommer du sucre et des féculents ; cela entraîne une forte hausse de la glycémie. Les céréales au petit-déjeuner provoquent une augmentation rapide de la glycémie. • Évitez de grignoter tout au long de la journée. • Buvez une cuillère à soupe de vinaigre diluée dans un grand verre d'eau avant de consommer des féculents ou un aliment sucré. Le vinaigre de cidre est recommandé. L'acide acétique contenu dans le vinaigre diminue la dégradation enzymatique de l'amidon, augmente la synthèse du glycogène (et l'absorption du glucose) et accroît l'oxydation des acides gras. (364-367) Le vinaigre peut être bénéfique même s'il est consommé jusqu'à 20 minutes après un aliment riche en amidon. Le vinaigre de cidre est généralement non pasteurisé et doit être évité pendant la grossesse. • Si le vinaigre n'est pas facilement disponible, consommez quelques comprimés de fibres (en particulier de glucomannane). comprimés) avant de consommer une friandise riche en amidon/sucrée.
- Faites une marche de 20 minutes dans l'heure qui suit un repas riche en amidon. Pendant l'exercice, les muscles absorbent le glucose comme source d'énergie tout en augmentant la capacité oxydative des mitochondries. (368-370) Aller à la salle de sport ou faire des exercices de musculation est une alternative. Monter quelques marches au travail est une option. En cas de sédentarité, faites des élévations de mollets en position assise (exercice de la pompe solaire). La pompe solaire est fortement recommandée ; il a été démontré qu'elle réduit la glycémie postprandiale d'environ 50 %, diminue l'hyperinsulinémie et améliore le métabolisme lipidique. (371) Lorsqu'on pratique une activité physique à jeun (avant de manger), le foie libère du glucose dans le sang pour alimenter les mitochondries musculaires, provoquant ainsi un pic de glycémie. Ce phénomène est induit par une augmentation de la sécrétion de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline (et une diminution du glucagon), c'est-à-dire la libération d'hormones de stress potentiellement nocives. Si vous vous entraînez avant de manger, nous vous suggérons, plutôt qu'une boisson protéinée classique, d'opter pour une boisson contenant des « super-aliments », comme Ka'Chava™ ou 310 Shakes™. Ces boissons devraient inclure des ingrédients tels que des protéines végétales, un super-aliment vert, des oméga-3, des vitamines, des plantes adaptogènes, des probiotiques, des fibres, des super-champignons et des baies.

Établissement/restauration d'un microbiome « normal »

Le microbiome a un effet remarquable sur la glycémie et la sensibilité à l'insuline. (372-378) L'établissement d'un microbiote intestinal sain est important pour réguler la glycémie et améliorer la sensibilité à l'insuline. De plus, les altérations du microbiote jouent un rôle important dans la tumorigénèse et la propagation des tumeurs. Suivez ces suggestions pour favoriser l'établissement d'un microbiote intestinal sain :

- Consommez une grande variété d'aliments.
 - Mangez beaucoup de légumes, de légumineuses et de haricots.
 - Consommez des aliments fermentés comme le yaourt (non sucré), le kéfir, le vinaigre de cidre, le kombucha, les cornichons, la choucroute, le tempeh et le kimchi.
 - Consommez des aliments riches en polyphénols (fruits foncés). Prenez des suppléments de resvératrol. • Consommez des fibres prébiotiques. Le glucomannane est une fibre alimentaire (soluble et insoluble) issue de... Racine de la plante de konjac. •
- Consommez des graines de chia, riches en fibres solubles et insolubles.

- Consommez moins de sucre et d'édulcorants.
 - Réduisez votre stress.
 - Évitez de prendre des antibiotiques inutilement. • Cessez de grignoter. • Faites de l'exercice régulièrement. •
- Passez du temps en plein air, au contact de la nature, pour vous exposer à des millions de microbes, dont beaucoup contribuent à la diversité du microbiome.
- Dormez suffisamment.

La consommation d'aliments fermentés pourrait être particulièrement importante pour restaurer et maintenir un microbiome normal. De vastes études de cohorte, ainsi que des études d'intervention plus limitées, ont établi un lien entre la consommation d'aliments fermentés et le maintien du poids, ainsi qu'une diminution des risques de diabète, de cancer et de maladies cardiovasculaires. (379)

Le canular des graisses saturées et du cholestérol

Le canular du cholestérol et des acides gras saturés (357, 380, 381) a commencé à proliférer dans les années 1960.

Le Dr Ancel Keys a popularisé l'idée que les graisses saturées et un taux élevé de cholestérol étaient les principales causes des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses – ce que l'on appelle l'hypothèse « alimentation-cœur » (382, 383). Ce concept a fait l'objet d'études approfondies, notamment de nombreux essais contrôlés randomisés, et a été démontré de manière convaincante comme étant faux (357, 384, 385). En effet, le remplacement des graisses saturées par une alimentation riche en huiles végétales (acide linoléique) a été associé à des taux plus élevés de mortalité, de maladies cardiovasculaires et coronariennes, ainsi qu'à un risque significativement accru de cancer (386).

Huiles saines et huiles malsaines

Évitez les huiles de graines riches en acide linoléique. L'acide linoléique est un acide gras oméga-6 essentiel à notre organisme, mais en petites quantités. Malheureusement, beaucoup de personnes en consomment jusqu'à dix fois plus que recommandé, en raison d'une consommation excessive d'aliments à base d'huiles de graines. Un excès d'acide linoléique est associé à l'inflammation, à l'obésité, aux maladies cardiovasculaires et à d'autres problèmes de santé.

Par conséquent, évitez les huiles suivantes :

- Huile de soja •
- Huile de maïs
- Huile de coton • Huile de tournesol
- Huile de sésame
- Huile de pépins de raisin • Huile de carthame
- Huile de son de riz
- Margarine

Privilégiez plutôt les huiles et graisses saines, comme celles énumérées ci-dessous. Utilisez uniquement des produits de haute qualité et vérifiez les dates de production et de péremption.

- Huile d'olive (acide oléique, acides gras mono-insaturés oméga-9) ; ne jamais chauffer l'huile d'olive à 100 °C. point où il produit de la fumée.
- Huile d'avocat (acide oléique, acides gras mono-insaturés oméga-9) • Huile de coco (acide gras à chaîne moyenne) • Huile de lin (acide alpha-linolénique, ALA oméga-3)
- Huiles de noix et de noix de pécan ; à conserver au réfrigérateur pour éviter qu'elles ne se détériorent. • Beurre (graisses saturées).

2. Exercice (entraînement aérobie et de résistance)

Modification du mode de vie — avec un accent sur l'exercice physique, une alimentation saine et la réduction du stress — joue un rôle majeur dans la réduction du risque de décès par cancer et l'amélioration de la qualité de vie (387, 388). Comme mentionné précédemment, l'obésité et le syndrome métabolique augmentent le risque de décès chez les patients atteints de cancer. Dans une étude portant sur le cancer du sein à un stade précoce, les patientes présentant un syndrome métabolique avaient un risque significativement accru de métastases à distance (HR 2,45, IC à 95 % 1,24–4,82) par rapport à ceux qui ne présentent pas ce syndrome. (389)

Il est recommandé de pratiquer régulièrement une activité physique combinant exercices aérobiques et musculation. Chez les patients atteints de cancer et traités par un professionnel de santé, les exercices aérobiques tels que la marche, l'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT), le cyclisme et la natation améliorent la condition cardiovasculaire globale et contribuent à une meilleure qualité de vie, notamment de meilleures fonctions cognitives et une humeur plus stable, avec une diminution de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression (390-395). L'entraînement en résistance préserve la masse musculaire, ce qui réduit la résistance à l'insuline et améliore le contrôle glycémique. Il pourrait constituer un facteur important d'amélioration de la survie globale, la sarcopénie étant un facteur pronostique négatif majeur chez les patients atteints de cancer (396).

L'essai CARE (Combined Aerobic and Resistance Exercise) a comparé différents types et doses d'exercice pratiqués pendant la chimiothérapie du cancer du sein. (397) Dans cette étude, une dose combinée de 50 à 60 minutes d'exercice aérobie et de résistance, pratiquée trois fois par semaine, était significativement associée à de meilleurs résultats rapportés par les patientes et à une meilleure santé globale par rapport à un groupe témoin.

La pratique d'exercices aérobiques en solitaire. Des méta-analyses portant sur des types spécifiques de cancer ont rapporté des bénéfices pour le cancer du sein traité par chimiothérapie et/ou radiothérapie adjuvante, le cancer colorectal traité par chimiothérapie, le cancer du poumon traité par chimiothérapie, le cancer de la prostate traité par radiothérapie et les hémopathies malignes. (390) Une méta-analyse de 22 études de cohortes prospectives a révélé que la mortalité par cancer du sein était significativement réduite chez les femmes ayant déclaré pratiquer une activité physique de loisir après leur diagnostic de cancer du sein (HR 0,59, IC à 95 % 0,45–0,78). (398)

Il est recommandé aux patientes de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au moins cinq jours par semaine, ou 75 minutes d'exercice plus intense, en complément de deux à trois séances hebdomadaires de musculation, incluant des exercices pour les principaux groupes musculaires (387, 395). Toutefois, un plus grand nombre d'heures d'exercice (mais pas une activité plus intense) pourrait apporter des bénéfices supplémentaires. Deux analyses ont mis en évidence un effet dose-réponse inverse significatif entre le nombre d'heures d'activité physique par semaine et la mortalité par cancer du sein (399, 400). La marche, en particulier au soleil, procure d'énormes bienfaits physiques, émotionnels et psychologiques (401, 402).

3. Réduction du stress et sommeil

De nombreuses études ont examiné les liens entre les facteurs psychosociaux liés au stress et l'évolution du cancer (403).

Ces données démontrent que le stress psychosocial est associé à une incidence plus élevée de cancer et à une survie plus faible chez les patients atteints d'un cancer diagnostiqué (403). Il est essentiel que les patients pratiquent des activités réduisant le stress (méditation, yoga, exercices de pleine conscience, etc.) et bénéficient d'au moins 8 heures de sommeil de qualité (en veillant à une bonne hygiène du sommeil) (254-259, 404). Voir la section sur le propranolol et son utilisation pour atténuer la prolifération et les métastases cancéreuses induites par les catécholamines.

Les adaptogènes sont des plantes qui aident à combattre le stress. Ces plantes normalisent les processus physiologiques et aident l'organisme à s'adapter au stress. En médecine ayurvédique (médecine traditionnelle originaire d'Inde), l'ashwagandha s'est révélée être un adaptogène sûr et efficace. Des essais contrôlés randomisés (ECR) ont démontré un bénéfice significatif en termes de réduction du stress, d'amélioration des fonctions cognitives et de l'humeur, ainsi que de la qualité du sommeil (405-407). Dans un ECR en double aveugle contrôlé par placebo, des participants souffrant de stress chronique ont été randomisés pour recevoir soit un extrait d'ashwagandha (300 mg deux fois par jour), soit un placebo pendant 60 jours (408). Au terme de ces 60 jours, les participants du groupe ayant reçu le traitement actif ont présenté une réduction de 44 % ($p < 0,001$) de leurs scores de stress et une réduction de 28 % ($p < 0,001$) de leurs taux de cortisol. Dans une étude similaire, l'ashwagandha a entraîné une nette amélioration de la qualité du sommeil chez les patients souffrant d'insomnie. (409) Une méta-analyse de 12 essais contrôlés randomisés a démontré qu'une supplémentation en ashwagandha réduisait significativement l'anxiété ($p = 0,005$) et le stress ($p = 0,005$) par rapport à un placebo. (410) Dans cette étude, l'analyse dose-réponse non linéaire a indiqué un effet favorable de la supplémentation en ashwagandha sur l'anxiété jusqu'à 12 000 mg par jour et sur le stress jusqu'à 300 à 600 mg par jour.

L'ashwagandha étant un activateur du système immunitaire (inhibant NF- κ B), elle ne doit pas être utilisée concomitamment avec des médicaments immunosuppresseurs tels que le tacrolimus et la cyclosporine.

De plus, l'innocuité de l'ashwagandha n'a pas été établie pendant la grossesse et chez les femmes allaitantes.

Un sommeil de qualité est essentiel au développement neuronal, à l'apprentissage, à la mémoire, au système cardiovasculaire et à la régulation métabolique. Un sommeil suffisant est nécessaire pour permettre la récupération après les activités diurnes et assurer un fonctionnement optimal pendant les périodes d'éveil suivantes. (411) Selon les recommandations de la National Sleep Foundation, la durée de sommeil recommandée pour une personne en bonne santé est de sept à neuf heures pour les jeunes adultes et de sept à huit heures pour les adultes plus âgés. (412) Outre une durée adéquate, un sommeil de qualité est un sommeil sain. Une étude de

23 620 Européens ont constaté que ceux qui dormaient moins de 6 heures par jour avaient 41 % plus de risques de subir un accident vasculaire cérébral et 44 à 78 % plus de risques de subir une crise cardiaque.(413)

La National Sleep Foundation recommande les indicateurs de qualité du sommeil suivants : 1) une latence d'endormissement de 15 minutes ou moins, 2) un maximum d'un réveil de plus de cinq minutes par nuit, 3) un temps d'éveil après l'endormissement de 20 minutes ou moins, et 4) une efficacité du sommeil de 85 % ou plus.

(414) L'insomnie se définit par des difficultés d'endormissement, des troubles du sommeil ou des réveils matinaux précoces ; elle est associée à un ou plusieurs symptômes diurnes tels que la fatigue, des troubles cognitifs ou des troubles de l'humeur (dépression). (415) Une revue systématique a démontré qu'une courte durée de sommeil, définie comme moins de 6 heures de sommeil par 24 heures, est associée à une augmentation significative de la mortalité. (416)

De nombreuses études ont établi un lien entre le manque de sommeil et le cancer. Une étude anglaise menée auprès de 10 036 personnes de plus de 50 ans a révélé qu'un sommeil de mauvaise qualité augmentait le risque de cancer de 33 à 62 % (417). Une étude réalisée auprès de 23 620 Européens a montré que ceux qui dormaient moins de 6 heures par jour avaient 43 à 46 % plus de risques de développer un cancer (413). Chez de jeunes hommes en bonne santé, un sommeil de quatre heures, comparé à un sommeil de huit heures, s'est traduit par une diminution de 72 % du nombre de leurs cellules NK circulantes (418). Cette observation est particulièrement importante dans le contexte de la surveillance immunitaire du cancer. Par ailleurs, des données indiquent que la prise de somnifères (qui perturbent le sommeil normal) est associée à une forte augmentation du risque de cancer (419, 420).

La plupart des somnifères sont des sédatifs, et non des aides au sommeil. Autrement dit, la personne qui les prend reste éveillée plus longtemps, mais comme cet effet est dû à la sédation du cerveau, sa capacité à initier les fonctions réparatrices du sommeil est fortement altérée. Par conséquent, les personnes qui prennent des somnifères dorment considérablement moins et, de ce fait, sont fatiguées tout au long de la journée (car elles n'ont pas bénéficié d'une nuit de sommeil réparatrice) et courrent un risque élevé de développer divers problèmes de santé liés à un mauvais sommeil. Par exemple, une étude a révélé que les personnes qui consommaient des somnifères avaient deux fois plus de risques de mourir que celles qui n'en consommaient pas (et trois fois plus de risques si elles en consommaient quotidiennement) (421). Une autre étude, comparant 10 529 utilisateurs de somnifères à 23 676 personnes témoins, a constaté qu'en 2,5 ans, les utilisateurs de somnifères avaient 3,6 à 5,4 fois plus de risques de mourir (420).

Une méta-analyse de cinq essais contrôlés randomisés a démontré qu'une supplémentation en ashwagandha améliorait significativement le sommeil, notamment chez un sous-groupe d'adultes souffrant d'insomnie ; la posologie était supérieure à 600 mg par jour et la durée du traitement supérieure à 8 semaines. (415) L'ashwagandha a montré une amélioration du sommeil par rapport au placebo, concernant l'échelle de qualité du sommeil, la latence d'endormissement, la durée totale du sommeil, le temps d'éveil après l'endormissement et l'efficacité du sommeil. De plus, de nombreuses études ont démontré que l'ashwagandha possède de puissants effets anticancéreux *in vivo* et *in vitro* et qu'elle améliore la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein et sous chimiothérapie. (422) C'est pourquoi nous recommandons fortement une supplémentation en ashwagandha comme traitement adjuvant chez les patients atteints de cancer.

4. Changements de mode de vie complets

Nous recommandons des changements de mode de vie complets pour la prévention et le traitement du cancer. Une étude prospective randomisée de référence a évalué les effets à court et à long terme d'une intervention globale sur le mode de vie chez des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade II ou III ayant subi une intervention chirurgicale (423-427). Cette intervention comprenait des techniques visant à réduire le stress, à améliorer la qualité de vie et à promouvoir des comportements sains, notamment des conseils en matière d'alimentation, d'exercice physique, de techniques de relaxation, de soutien social et d'hygiène de vie. Les patientes du groupe d'intervention ont participé à des séances régulières, avec des consultations de suivi pour garantir le respect du programme. Onze ans plus tard, les femmes ayant participé à l'intervention présentaient un risque de récidive du cancer inférieur de 45 % à celui du groupe témoin et un risque de décès par cancer du sein inférieur de 56 %. Elles avaient également un risque de décès toutes causes confondues inférieur de 49 %. L'étude a également démontré que les femmes ayant participé à l'intervention présentaient une amélioration significative de leur état psychologique, comportemental et de leur santé, ainsi qu'une amélioration de leur fonction immunitaire, comparativement aux patientes du groupe témoin.

5. Les bienfaits du soleil sur la santé

La lumière du soleil possède de grandes vertus thérapeutiques. Nos ancêtres parcouraient la Terre et étaient exposés quotidiennement à la lumière du soleil, ce qui leur apportait probablement des bienfaits considérables pour leur santé. (428) Lors de la pandémie de grippe de 1918, le traitement de la grippe en plein air s'est avéré être le plus efficace pour les patients gravement malades. (429) Une récente étude prospective de grande envergure a démontré que le fait d'éviter l'exposition au soleil constitue un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues. (430) Dans cette étude, le taux de mortalité chez les personnes évitant l'exposition au soleil était environ deux fois plus élevé que dans le groupe le plus exposé. Une vaste étude épidémiologique a révélé que les femmes fortement exposées aux UVB solaires présentaient deux fois moins de cancers du sein que celles moins exposées, et que les hommes fortement exposés au soleil à domicile présentaient deux fois moins de cancers de la prostate mortels. (431) Les cancers pour lesquels les UVB solaires sont significativement associés à une réduction de l'incidence sont les cancers de la vessie, du cerveau (chez les hommes), du sein, de l'endomètre, de l'œsophage, de l'estomac, le lymphome non hodgkinien, le cancer du pancréas et le cancer du rein. (432) La lumière du soleil est essentielle à la santé mentale ; cela est surtout reconnu dans le cas de la dépression, mais en réalité, ses effets sont beaucoup plus vastes.

Outre la stimulation de la synthèse de vitamine D par les rayons UV, le rayonnement proche infrarouge (NIR) a un impact profond sur la physiologie humaine (433). Environ 40 % du rayonnement solaire se situe dans le spectre NIR (700-1500 nm). Le NIR active les mitochondries pour produire localement de la mélatonine. De plus, il améliore le transport d'électrons mitochondrial et la production d'ATP. Nous recommandons aux patients de s'exposer au soleil pendant environ 30 minutes à midi, aussi souvent que possible (au moins 3 fois par semaine). Une marche rapide à midi présente un double avantage : l'exposition au soleil et les bienfaits de la marche sur la santé (401, 402).

6. Soleil et cancer de la peau

Le cancer de la peau est le cancer le plus fréquent aux États-Unis (434). On estime actuellement qu'un Américain sur cinq développera un cancer de la peau au cours de sa vie. Le type de cancer de la peau le plus courant est de loin le carcinome basocellulaire (CBC), qui représente 80 % de tous les cancers de la peau (435, 436). Les trois principaux facteurs de risque du CBC sont une exposition excessive au soleil, un teint clair (qui rend la peau plus sensible à la pénétration excessive des rayons du soleil) et des antécédents familiaux de cancer de la peau.

Le carcinome basocellulaire (CBC) métastase rarement, ce qui en fait un cancer généralement très bénin. Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) est le deuxième type de cancer de la peau le plus fréquent. Il est également causé par le soleil (435). Contrairement au CBC, le CEC peut être dangereux, car il métastase. Ainsi, s'il est retiré avant la formation de métastases, le taux de survie est de 99 %, mais s'il est retiré après métastase, ce taux chute à 56 %. Le visage étant la zone la plus exposée au soleil et le siège le plus fréquent des CBC et des CEC, nous recommandons de porter un chapeau lors d'une exposition au soleil et d'éviter les crèmes solaires (voir ci-dessous). Le mélanome représente 1 % de tous les diagnostics de cancer de la peau, mais il est responsable de la plupart des décès liés à ce type de cancer (437-439). La survie est grandement améliorée par un dépistage précoce. Le taux de survie à cinq ans pour le mélanome dépend de son stade d'extension au moment du diagnostic (variant de 99 % à 35 %, avec une moyenne de 94 %). Les cancers de la peau sont de loin les cancers les plus fréquemment diagnostiqués aux États-Unis. C'est pourquoi, afin de les prévenir, on recommande constamment au public d'éviter le soleil. Cependant, si les cancers de la peau relativement bénins sont causés par l'exposition solaire (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire), le mélanome, responsable de la plupart des décès par cancer de la peau, est dû à un manque d'exposition au soleil (440, 441). C'est regrettable, car la lumière du soleil est sans doute l'élément nutritif le plus important pour le corps humain ; s'en priver double le risque de mortalité et augmente considérablement le risque de cancer.

Paradoxalement, alors que l'exposition au soleil (UVB) augmente le risque de cancer de la peau autre que le mélanome, elle réduit le risque de mélanome et le risque global de décès par cancer (440, 442). En 1937, Peller et Stephenson ont rapporté que les soldats de la marine américaine, fortement exposés à l'air libre, aux rayons du soleil et à l'eau salée, présentaient une fréquence huit fois plus élevée de cancers de la peau et des lèvres, mais que le taux de mortalité parmi ces cas était trois fois inférieur aux prévisions. De plus, ils ont observé une incidence de décès liés à d'autres cancers inférieure de 44 % (443). Chez les patients atteints de mélanome, l'exposition au soleil est fortement associée à une diminution du risque de décès par mélanome.

(444) Une étude italienne a rapporté que les vacances au soleil après un diagnostic de mélanome étaient associées à une réduction du taux de rechutes ($HR = 0,3$, IC à 95 % = 0,1-0,9). (445) Dans l'étude MISS (Mélanome dans le sud de la Suède), le risque de décès augmentait proportionnellement à la dose d'exposition au soleil, avec un risque de décès par cancer supérieur de 40 % dans le groupe faiblement exposé [$sHR = 1,4$, IC à 95 % = 1,04-1,6] par rapport au groupe le plus exposé. (442) Il est à noter qu'en Suède, les utilisateurs de crème solaire présenteraient un risque accru de 80 % de cancer de la peau ($OR = 1,8$, IC à 95 % = 1,1-2,9). (446) De plus, des recherches suggèrent que l'utilisation de crème solaire n'a aucun effet sur le taux de mélanome malin, voire qu'elle augmente le risque. Une explication plausible de ce risque accru pourrait être que l'application d'une crème solaire atténue les rougeurs de la peau mais permet une exposition prolongée aux UV.

Il est crucial de comprendre que, même si le mélanome est largement considéré comme lié à l'exposition au soleil, cette hypothèse est fausse :

- Plus important encore, 87 % des cas de carcinome épidermoïde surviennent dans des régions du corps fortement exposées au soleil, comme le visage, tandis que 82,5 % des carcinomes basocellulaires surviennent dans ces mêmes régions.
À l'inverse, seulement 22 % des mélanomes se développent dans les régions exposées au soleil. Cela indique que les carcinomes spinocellulaires et basocellulaires sont liés à l'exposition au soleil, contrairement au mélanome. (440)
- Les travailleurs en plein air reçoivent de trois à dix fois la dose annuelle d'UV que les travailleurs en intérieur reçoivent, pourtant ils ont une incidence plus faible de mélanome malin cutané et un rapport de cotes (risque) qui est la moitié de celui de leurs collègues en intérieur.(447)
- Une étude menée auprès de 528 patients atteints de mélanome a révélé que ceux qui présentaient une élastose solaire (une modification cutanée fréquente consécutive à une exposition excessive au soleil) avaient 60 % moins de risques de mourir d'un mélanome. (444)
 - Une méta-analyse de la littérature disponible, réalisée en 1997, a montré que les travailleurs exposés de manière significative au soleil dans le cadre de leur activité professionnelle avaient 14 % moins de risques de développer un mélanome. (441) • Dans de nombreuses régions du monde, on a constaté une augmentation significative de l'incidence de le mélanome, ce qui réfute l'hypothèse que la lumière du soleil soit le principal problème, car l'exposition au soleil n'a pas significativement changé au cours des dernières décennies.(447, 448) Comme indiqué ailleurs dans ce document, cette augmentation est probablement due à la résistance à l'insuline, aux huiles végétales oméga-6, aux aliments transformés et aux carcinogènes topiques.

CHAPITRE 6 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS

Il est remarquable de constater que, contrairement aux chimiothérapies classiques qui agissent principalement via une seule voie biologique cellulaire, la quasi-totalité des médicaments/nutraceutiques repositionnés utilisés comme traitements adjutifs du cancer possèdent de multiples modes d'action. Ces mécanismes peuvent généralement être divisés en deux grands groupes, à savoir :

- i. ceux qui agissent directement sur les voies des cellules cancéreuses favorisant la mort cellulaire (apoptose) ; et ii. ceux qui modifient le microenvironnement tumoral (TME) en restaurant la fonction immunitaire et la cytotoxicité des lymphocytes T, en limitant l'angiogenèse et la propagation métastatique, et en inhibant les cellules souches cancéreuses.

Les nutraceutiques et les médicaments repositionnés dont l'efficacité pour réduire le risque de cancer a été démontrée sont susceptibles d'être très efficaces dans le traitement du cancer. De plus, il est probable que les voies métaboliques impliquées dans la prévention du cancer jouent un rôle majeur dans la limitation de la croissance et de la propagation tumorales. Par conséquent, l'évaluation de l'efficacité d'un médicament repositionné dans la prévention du cancer est essentielle pour déterminer son rôle dans le traitement de cette maladie.

La plupart des études publiées démontrant les bienfaits des nutraceutiques et des médicaments repositionnés sont des expériences mécanistiques *in vitro* et des études réalisées sur des modèles animaux. Les études cliniques prospectives sont généralement de petite envergure et portent sur les mécanismes d'action ou les marqueurs indirects d'efficacité.

En effet, la plupart des données cliniques publiées consistent en des études épidémiologiques, des études observationnelles rétrospectives, de petites séries de cas et des rapports de cas, avec peu d'études cliniques prospectives.

Cela n'est pas surprenant compte tenu de la « guerre contre les médicaments réutilisés » menée par les grands groupes pharmaceutiques et leurs soutiens ; les financements sont insuffisants pour soutenir des études cliniques bien conçues utilisant des médicaments bon marché, potentiellement efficaces et susceptibles de sauver des vies.

Une enquête de ProPublica menée en 2014 a révélé que « la priorité accordée par les grands groupes pharmaceutiques aux médicaments anticancéreux à succès freine la recherche sur des traitements potentiels plus abordables » (449). Un chercheur de la faculté de médecine de Harvard, qui tente depuis des années de trouver des financements pour une étude sur les effets de l'aspirine sur le cancer du sein, a déclaré au journaliste : « Pour une raison qui m'échappe, un médicament brevetable ferait l'objet d'un essai randomisé, tandis que l'aspirine, qui possède des propriétés exceptionnelles, reste inexplorée car elle coûte 99 cents chez CVS » (449).

Les essais contrôlés randomisés en double aveugle (ECR) de grande envergure, financés par l'industrie pharmaceutique et considérés comme la référence absolue par le corps médical et les chercheurs, présentent toutefois de nombreuses limites et ne reflètent souvent pas la pratique clinique courante. De plus, des données scientifiques solides et un consensus croissant démontrent que des études observationnelles bien menées produisent des résultats statistiquement similaires à ceux des ECR traditionnels (450). Il est donc possible, et même souhaitable, de concevoir des études observationnelles prospectives pour étudier l'efficacité clinique de l'approche métabolique du cancer, et plus particulièrement l'utilisation combinée de plusieurs médicaments repositionnés. L'approche métabolique du cancer nécessitant une combinaison d'interventions, notamment la réduction calorique et un régime céto-gène, ainsi que l'utilisation de plusieurs anticancéreux hors indication, il est essentiel de mener des études observationnelles prospectives.

Dans le cas des médicaments, il serait quasiment impossible de concevoir une étude randomisée en double aveugle ; une telle approche pourrait même être considérée comme contraire à l'éthique.

L'étude METRICS (NCT02201381) est un exemple de protocole d'utilisation hors indication d'un médicament pour le traitement des patients atteints de glioblastome. (267) METRICS est une étude novatrice, financée par les participants, ouverte, non randomisée, à un seul bras, menée en vie réelle et conçue pour recueillir des données probantes de haute qualité sur L'innocuité, la tolérance et l'efficacité de l'association de quatre médicaments métaboliquement ciblés (metformine, atorvastatine, mibendazole et doxycycline) utilisés hors indication comme traitement adjuvant du glioblastome et d'autres tumeurs ont été évaluées. (267) Le volet rétrospectif de l'étude METRICS a donné des résultats très encourageants, avec une augmentation significative de la survie sans maladie des patients par rapport à un groupe témoin.

Le projet ReDO (Repurposing Drugs in Oncology) a recensé 371 médicaments approuvés ayant des effets anticancéreux (5). Voir l'annexe 2 pour une liste abrégée des médicaments repositionnés et des nutraceutiques. Par ailleurs, plus de trois mille espèces végétales possèdent une activité anticancéreuse (451). Il serait impossible d'examiner tous les médicaments de la base de données ReDO dans cette monographie ; nous avons donc choisi de nous concentrer sur ceux qui semblent présenter la plus grande utilité clinique. Ces médicaments repositionnés sont classés par ordre de priorité selon la solidité des preuves cliniques et mécanistiques qui les soutiennent (voir l'annexe 1 qui décrit la méthodologie de stratification).

Les patients atteints de cancer devraient envisager de suivre au moins les 6 à 10 premières interventions listées ; ce choix peut être adapté en fonction du type de tumeur, de la réponse clinique individuelle et des préférences du patient. De plus, il est important de noter que nombre de ces interventions agissent de manière additive ou synergique entre elles et avec la chimiothérapie conventionnelle. Par exemple, les inhibiteurs de la PDE5 ont des effets apoptotiques lorsqu'ils sont associés au polyphénol EGCG du thé vert dans des lignées cellulaires de myélome multiple, de cancer gastrique, pancréatique et prostatique, tandis que l'EGCG et l'inhibiteur de la PDE5, utilisés seuls, ont peu d'impact sur la viabilité tumorale (452-454). Ceci suggère que l'utilisation d'un seul médicament ou nutraceutique repositionné est susceptible d'être inefficace. Par ailleurs, en ce qui concerne la chimiothérapie conventionnelle, une posologie métronomique est préférable (voir ci-dessous).

Les patients doivent surveiller leur réponse au traitement par tomographie par émission de positons (TEP) (scintigraphie de fixation du glucose) tous les trois mois, puis au moins tous les six mois une fois la rémission ou la maladie stabilisée. Ils doivent également surveiller leurs marqueurs tumoraux. L'ADN tumoral circulant (dans des échantillons sanguins) est une technologie émergente qui pourrait s'avérer utile pour le suivi de la progression tumorale. (455, 456)

Les patients et leurs soignants doivent suivre de près l'évolution de leurs marqueurs tumoraux et adapter leur protocole de traitement en conséquence. Les patients présentant une bonne réponse clinique ne doivent pas interrompre brutalement leur traitement, car cela pourrait entraîner une rechute (4), mais plutôt réduire progressivement le nombre d'interventions.

Les suppléments antioxydants (vitamines A, C et E ; coenzyme Q10 et N-acétylcystéine [NAC]) doivent être évités chez les patients atteints de cancer. Dans un modèle expérimental, Wang et al. ont démontré que la vitamine C, la vitamine E et la NAC augmentaient l'angiogenèse tumorale par le mécanisme BACH1 (facteur de transcription BTB et CNC homology 1 sensible au redox) (457). Ces antioxydants doivent être particulièrement évités chez les patients sous chimiothérapie et radiothérapie, car...

Les interventions agissent principalement en augmentant les lésions oxydatives, qui sont minimisées par les suppléments antioxydants. (458, 459) Paradoxalement, alors que la vitamine C orale est un puissant antioxydant, (460) la vitamine C intraveineuse à haute dose génère des espèces réactives de l'oxygène qui potentialisent les effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie (voir la section sur la vitamine C intraveineuse).

Résumé des médicaments repositionnés pour lutter contre le cancer

Classés par ordre de priorité et stratifiés selon l'ensemble des données probantes (voir annexe 1), les médicaments repositionnés sont analysés en détail ci-dessous. Le tableau 5 résume leurs voies d'accès anticancéreuses. L'annexe 2 fournit la liste de ces médicaments. (5) Les médicaments pour lesquels on dispose de données cliniques et de sécurité solides font l'objet d'une recommandation forte. Ceux pour lesquels les données cliniques et de sécurité sont moins nombreuses font l'objet d'une recommandation faible. Les médicaments pour lesquels les données cliniques et de sécurité sont insuffisantes pour recommander leur utilisation avec certitude sont classés en catégorie 3. Les médicaments inefficaces et/ou présentant des problèmes de sécurité sont classés en catégorie 4.

Médicaments réutilisés de premier ordre : Recommandation forte

1. Vitamine D3 : 20 000 à 50 000 UI par jour – REMARQUE : la posologie doit être adaptée en fonction du taux sanguin de vitamine D, l'objectif étant d'atteindre un taux de 25-OH d'au moins 55 à 90 ng/dl. Propranolol :
 2. 40 à 180 mg par jour. Mélatonine :
 3. commencer par 1 à 5 mg et augmenter progressivement jusqu'à 20 à 40 mg le soir.
 4. Metformine : 1 000 mg deux fois par jour 5.
- Curcumine (nanocurcumine) : 600 mg par jour ou selon la posologie recommandée par le fabricant 6. Ivermectine : 12 à 18 mg par jour (environ 1 mg/kg/jour)
7. Mèbendazole : 100 à 200 mg par jour. 8.
- Catéchines du thé vert : 500 à 1 000 mg par jour. 9. Acides gras oméga-3 : 2 à 4 g par jour. 10. Berbérine : 1 000 à 1 500 mg par jour ou 500 à 600 mg deux ou trois fois par jour. (Selon la glycémie, la metformine et la berbérine peuvent être utilisées simultanément ou en alternance.)
11. Atorvastatine : 40 mg deux fois par jour. (La simvastatine à 20 mg deux fois par jour est une alternative.)
 12. Sildénafil : 20 mg par jour. (Le tadalafil à 5 mg par jour est une alternative.)
 13. Disulfirame : 80 mg trois fois par jour ou 500 mg une fois par jour
 14. Ashwagandha : 600 à 1 200 mg par jour. 15.
- Itraconazole : 100 à 600 mg par jour. 16. Gui (administré par voie sous-cutanée par un oncologue intégratif).
17. Cimétidine : 200 à 400 mg deux fois par jour (principalement pour la prophylaxie périopératoire)

Médicaments de deuxième catégorie repositionnés : Recommandation faible

18. Acide valproïque : 15 à 20 mg/kg/jour 19.

Naltrexone à faible dose : 1 à 4,5 mg par jour 20.

Doxycycline : 100 mg par jour (par cycles de 2 semaines)

21. Spironolactone : 50 à 100 mg par jour ; 22.

Resvératrol : 1 000 mg par jour (formulation à biodisponibilité améliorée)/Ptérostilbène ; 23. Pousse de blé : 3 à 6 g par jour ; 24. Captopril : 25 mg deux ou

trois fois par jour ; 25. Clarithromycine : 500 mg deux fois par jour.

Médicaments repositionnés de niveau 3 : données insuffisantes

26. Inhibiteurs de la cyclooxygénase : aspirine 325 mg par jour ou diclofénac 75 à 100 mg par jour. 27. Nigella sativa : huile en gélules 400 à 500 mg deux fois par jour. 28. Ganoderma lucidum

(Reishi) et autres champignons médicinaux. 29. Dipyridamole : 100 mg deux fois par jour. 30.

Vitamine C intraveineuse à haute dose (50 à 75 g IV selon le protocole).

31. Dichloroacétate 500 mg deux ou trois fois par jour 32. Nitroglycérine

33. Sulforaphane 34.

Artémisinine

35. Cannabinoïdes

36. Fénofibrate 37.

Niclosamide 38. Pao

Pereira

39. Extrait de pissenlit 40.

Annona muricata (Corossol ou Graviola)

Médicaments réutilisés de niveau 4 : non recommandés

41. Vitamines du complexe B 42.

Colchicine 43. Essiac

et Flor-Essence 44. Cartilage de requin

45. Laétrile (amygdaline)

Médicaments repositionnés en préopératoire pour réduire les métastases

Le phénomène de récidive à distance post-chirurgicale est fréquent dans de nombreux cancers, notamment le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, l'ostéosarcome et d'autres. Dans un large éventail de tumeurs solides, le schéma de récidive précoce à distance après résection chirurgicale est remarquablement constant, et pourtant, peu d'efforts soutenus ont été déployés pour s'attaquer à ce problème. L'excision tumorale favorise à la fois les processus pro-métastatiques et anti-métastatiques qui, au sein de chaque domaine, sont souvent synergiques et s'auto-entretiennent (461). Une légère prédominance périopératoire de l'un ou l'autre de ces processus peut déclencher un effet boule de neige, conduisant soit à une progression accélérée de la maladie résiduelle minimale (MRD), soit à sa dormance/élimination, instaurant ainsi une sorte de « roulette chirurgicale des métastases ». Par conséquent, la période périopératoire immédiate devrait devenir un axe thérapeutique majeur pour lutter contre les métastases, en exploitant des approches réalisables telles que la manipulation/modification des réponses inflammatoires au stress, des procédures chirurgicales et du statut hormonal. (461) L'utilisation plus large de cette stratégie d'intervention dans les modèles de soins chirurgicaux pourrait permettre d'apporter des améliorations très rentables en matière de contrôle et de guérison.

La signalisation bêta-adrénergique est impliquée dans le processus métastatique post-chirurgical et de nombreuses études *in vivo* ont rapporté que le propranolol périopératoire est associé à une réduction du taux de métastases (462). Dans un essai randomisé de phase II, Hiller et al. ont évalué l'effet d'un blocage bêta-adrénergique préopératoire par propranolol sur les biomarqueurs tumoraux métastatiques chez des femmes opérées d'un cancer du sein (463). Dans cet essai clinique en triple aveugle contrôlé par placebo, 60 patientes ont été randomisées pour recevoir soit une dose croissante de propranolol par voie orale ($n = 30$; 80 à 160 mg par jour), soit un placebo ($n = 30$) pendant 7 jours avant l'intervention chirurgicale. Dans cette étude, le propranolol a diminué l'expression des gènes mésenchymateux dans la tumeur primitive et modifié le recrutement intratumoral des neutrophiles, des cellules NK et des cellules dendritiques, avec une infiltration tumorale accrue de macrophages CD68(+) (polarisation des macrophages M1) et de lymphocytes T CD8(+). De plus, la libération de médiateurs pro-inflammatoires augmente le risque de métastases (461). L'association du propranolol à un inhibiteur de la COX-2/PGE2, tel que le kétorolac ou l'étdolac, pourrait présenter une synergie en période périopératoire (464, 465). La cimétidine a été étudiée en période postopératoire, principalement chez des patients ayant subi une chirurgie colorectale (466). Dans une méta-analyse Cochrane de cinq études ($n = 421$), la cimétidine adjuvante était associée à une amélioration de la survie globale (HR 0,53 ; IC à 95 % : 0,32 à 0,87). (467)

Forget et ses collègues ont présenté une analyse rétrospective de patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chirurgie conservatrice, avec ou sans AINS périopératoires (DCF ou kétorolac). (468)

Les patients traités en pré-incision avec du kétorolac (20 mg - 30 mg) ou du DCF (75 mg) ont montré une survie sans maladie améliorée (HR = 0,57, IC à 95 % : 0,37–0,89, $P = 0,01$) et une survie globale améliorée (HR = 0,35, IC : 0,17–0,70, $P = 0,03$), par rapport aux patients non traités avec des AINS.

(469) Les résultats de cette étude n'ont cependant pas été reproduits dans un essai contrôlé randomisé prospectif (voir la section sur les AINS). (470) La cimétidine périopératoire inverse la suppression de la prolifération lymphocytaire induite par l'histamine et augmente le nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur (voir la section sur la cimétidine). (471, 472) Il convient de noter que la cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de propranolol ; par conséquent, la posologie du propranolol doit être adaptée avec précaution. (473)

L'étude NCT02596867 est un essai de phase II ouvert, mené pendant une période d'opportunité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein nouvellement diagnostiquée (265). Le propranolol, à la dose de 1,5 mg/kg deux fois par jour, est administré pendant trois semaines avant la résection chirurgicale. Le critère d'évaluation principal est la réduction de l'indice de prolifération (Ki-67). Les critères d'évaluation secondaires concernent la sécurité, la toxicité et l'observance. L'étude NCT00888797 est un essai de phase III randomisé, contrôlé par placebo, évaluant l'administration périopératoire de propranolol et d'étodolac (un inhibiteur de la COX-2) chez des patients atteints d'un cancer colorectal et devant subir une résection (essai COMPIT) (265). Les patients du groupe traité reçoivent de l'étodolac à la dose de 800 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'intervention, du propranolol à la dose de 20 mg deux fois par jour pendant les 5 jours précédant l'intervention, à la dose de 80 mg deux fois par jour le jour de l'intervention, à la dose de 40 mg deux fois par jour pendant la première semaine postopératoire et à la dose de 20 mg par voie orale deux fois par jour pendant la deuxième semaine postopératoire. Le critère d'évaluation principal de cette étude est le taux de récidive locale et à distance à cinq ans. Les résultats préliminaires ont montré que les taux d'événements indésirables étaient équivalents dans les deux groupes, tandis que l'analyse en intention de traiter après un suivi de 5 ans a révélé une récidive chez 2 patients sur 16 (12,5 %) du groupe traité contre 9 patients sur 18 (50 %) du groupe placebo ($p = 0,033$). (474)

L'administration périopératoire de propranolol, associée à un inhibiteur de la COX-2 et éventuellement à une faible dose de cimétidine (200 mg deux fois par jour) pendant 7 à 10 jours avant la résection chirurgicale d'une tumeur (y compris une biopsie), peut réduire le risque de métastases. Une dose de propranolol de 40 à 80 mg deux fois par jour est recommandée afin de maintenir le pouls au repos au-dessus de 60-70 bpm. Un ajustement posologique précis du propranolol est nécessaire chez les patients recevant de la cimétidine. L'anesthésiste doit être informé de la prise d'un bêta-bloquant par le patient. L'ajout de vitamine D (20 000 UI/jour) peut apporter des bénéfices supplémentaires.

En postopératoire, les patients doivent poursuivre une diminution progressive de la dose de propranolol pendant 2 semaines (en association avec un inhibiteur de la COX-2), suivie d'un traitement d'entretien comprenant une prise en charge diététique et une réorientation thérapeutique des médicaments, conformément aux recommandations de cette monographie. Le clinicien peut choisir d'inclure le propranolol, la vitamine D et un inhibiteur de la COX-2 dans ce traitement d'entretien.

Tableau 5. Résumé des voies anticancéreuses des médicaments et nutraceutiques réutilisés

	↑ Apoptosis	↑ autophagy	↓ cell proliferation	Cell cycle arrest	↑ Immune	↓ TME	Antiinflamm.	↓ stem Cells	↓ angiogenesis	↓ glucose	↓ glutamine
Vitamin D	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Propranolol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Melatonin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Green Tea	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Metformin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Curcumin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ivermectin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Mebendazole	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Omega-3 FA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Berberine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Atorvastatin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Disulfiram	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Cimetidine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Mistletoe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sildenafil	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Itraconazole	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
LDN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Doxycycline	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Spironolactone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
wheatgrass	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Resveratrol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
COX inhibitor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Nigella sativa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reishi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

CHAPITRE 7 : DROGUES DE PREMIER NIVEAU RÉUTILISÉES – PUISSANTES RECOMMANDATION

1. Vitamine D

La vitamine D est synthétisée dans la peau humaine après la photoisomérisation du 7-déhydrocholestérol en La pré-vitamine D3 est synthétisée sous l'influence des rayons UV-B (longueur d'onde : 280-315 nm). (553) Les principaux facteurs influençant ce processus sont soit environnementaux (latitude, saison, heure de la journée, ozone et nébulosité, réflectivité de la surface), soit personnels (type de peau, âge, vêtements, utilisation de...). (554) À partir de la peau, la vitamine D3 parentale (cholécalciférol) passe dans la circulation sanguine générale, puis est métabolisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D3. [25(OH)D3] (calcifédiol). Le 25(OH)D3 est un métabolite précurseur immédiat de la forme active de La vitamine D3, ou 1,25-dihydroxyvitamine D3 [1,25(OH)2D3] (calcitriol), est le produit de la CYP27B1-hydroxylase mitochondriale, principalement mais pas exclusivement localisée dans les cellules épithéliales tubulaires proximales du rein. (554, 555)

La vitamine D ayant une demi-vie beaucoup plus courte que la 25(OH)D3 (1 à 2 jours contre 2 à 3 semaines), la 25(OH)D3 est considérée comme le meilleur indicateur du statut vitaminique D ; c'est pourquoi le dosage de la 25(OH)D3 est le test le plus couramment utilisé pour évaluer ce statut. (554, 555) Un taux de vitamine D supérieur à 30 ng/mL est généralement considéré comme « normal », tandis qu'un taux compris entre 20 et 30 ng/mL est considéré comme insuffisant et un taux inférieur à 20 ng/mL comme déficit. (554-556) Cependant, des données plus récentes suggèrent qu'un taux supérieur à 50 ng/mL est souhaitable, et qu'idéalement, un taux compris entre 55 et 90 ng/mL est préférable. (553, 557-559)

Il peut falloir plusieurs mois, voire des années, pour atteindre des taux optimaux chez les patients présentant de faibles taux de vitamine D (< 20 ng/mL) et prenant la dose standard recommandée de 5 000 UI/jour. Il est donc important de suivre le schéma posologique optimal de supplémentation en vitamine D pour atteindre des taux circulants adéquats (voir tableau 6). (558, 559) Étant donné que la dose la plus élevée de vitamine D3 disponible dans le commerce est de 50 000 UI en capsules, et compte tenu de son prix abordable et de sa meilleure absorption gastro-intestinale, nous recommandons l'utilisation de capsules de D3 à 50 000 UI dans les structures communautaires. (553, 558, 559) Plusieurs de ces capsules peuvent être administrées en dose unique (par exemple, de 100 000 à 400 000 UI). Cependant, le foie a une capacité d'absorption limitée à 25 %.

La capacité de l'hydroxylase à convertir la vitamine D en 25(OH)D permet donc une meilleure biodisponibilité, grâce à la prise de capsules de 50 000 UI sur quelques jours. (553, 558, 559)

La vitamine D2 est produite par irradiation ultraviolette de l'ergostérol issu de la levure, tandis que la vitamine D3 est synthétisée par irradiation ultraviolette du 7-déhydrocholestérol issu de la lanoline ; ces deux formes sont utilisées dans les compléments alimentaires de vitamine D disponibles sans ordonnance. (554) La vitamine D2 possède 30 % de l'activité biologique de la vitamine D3. Il est recommandé d'associer la vitamine K2 (ménaquinone [MK7] 100 µg/jour, soit 800 µg/semaine) et le magnésium (250 à 500 mg/jour) lorsque les doses de vitamine D dépassent 8 000 UI/jour. (560, 561) Il convient de noter que la vitamine K2 possède des propriétés anticancéreuses et qu'il existe une corrélation inverse entre l'apport en vitamine K2 (et non en vitamine K1) et la mortalité par cancer. (562-565)

Tableau 6. Recommandations relatives aux schémas posologiques initiaux pour reconstituer les réserves de vitamine D dans l'organisme

Lorsque les taux sériques de vitamine D sont disponibles, les doses indiquées dans ce tableau peuvent être utilisées pour le maintien à long terme d'une concentration sérique de 25(OH)D supérieure à 50 ng/mL (125 nmol/L). Le tableau précise la dose initiale en bolus, la dose hebdomadaire, la fréquence et la durée d'administration.

Vitamine D par voie orale en dehors des situations d'urgence, chez un adulte non obèse de 70 kg.

Serum Vitamin D (ng/mL) **	Vitamin D Dose: Using 50,000 IU Capsules: Initial and Weekly \$		Duration (Number of Weeks)	Total Amount Needed to Correct Vit. D, Deficiency (IU, in Millions) #
	Initial Bolus Dose (IU)	Follow-Up: \$\$ The Number of 50,000 IU Caps/Week		
<10	300,000	×3	8 to 10	1.5 to 1.8
11–15	200,000	×2	8 to 10	1.0 to 1.2
16–20	200,000	×2	6 to 8	0.8 to 1.0
21–30	100,000	× 2	4 to 6	0.5 to 0.7
31–40	100,000	×2	2 to 4	0.3 to 0.5
41–50	100,000	×1	2 to 4	0.2 to 0.3

(Source Nutrients – Numéro spécial : « Vitamine D – Calciférol et COVID » (558) Reproduit avec la permission de l'auteur.

Plus de la moitié des tissus humains expriment le gène du récepteur de la vitamine D. Cette vitamine exerce des fonctions pléiotropiques dans les voies du métabolisme énergétique, de l'immunité, ainsi que de la croissance et de la différenciation cellulaires, contribuant ainsi à l'homéostasie du calcium (566). La forme biologiquement active de la vitamine D, le 1,25(OH)D3, régule plus de 1 200 gènes du génome humain (553). La fonction extra-osseuse la plus importante de la vitamine D est son rôle dans la modulation du système immunitaire. Les récepteurs de la vitamine D sont présents sur les cellules immunitaires, et cette vitamine joue un rôle crucial dans l'immunité innée et adaptative de l'hôte (567, 568).

La vitamine D exerce des effets anticancéreux à la fois directement, en contrôlant la différenciation, la prolifération et l'apoptose des cellules néoplasiques, et indirectement, en régulant les cellules immunitaires qui influencent le microenvironnement des tumeurs malignes. Des études observationnelles et randomisées contrôlées ont montré qu'un faible taux de vitamine D est associé à une mortalité accrue due à des affections potentiellement mortelles telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires. (569, 570)

Dans une analyse en vie réelle portant sur 445 601 participants âgés de 40 à 73 ans issus de la cohorte UK Biobank, la carence et l'insuffisance en vitamine D étaient toutes deux fortement associées à la mortalité toutes causes confondues.(571)

Une analyse Cochrane a démontré que la supplémentation en vitamine D3

L'administration de cholécalciférol a diminué la mortalité toutes causes confondues (RR 0,94, IC à 95 % : 0,91 à 0,98, p = 0,002) ; en revanche, la supplémentation en vitamine D2, en calcifédiol et en calcitriol n'a eu aucun effet sur la mortalité. (572)

Il a été démontré qu'une carence en vitamine D augmente le risque de cancer du sein, tandis qu'un apport supplémentaire en vitamine D a un effet inverse sur ce risque. (573) Des études épidémiologiques prospectives et rétrospectives indiquent que des taux de 25-hydroxyvitamine D inférieurs à 20 ng/mL sont associés à une augmentation de 30 à 50 % du risque de cancers du côlon, de la prostate et du sein, ainsi qu'à une mortalité plus élevée liée à ces cancers. (554) Les personnes vivant à des latitudes élevées présentent un risque accru de carence en vitamine D et auraient un risque accru de lymphome de Hodgkin, ainsi que de cancers du côlon, du pancréas, de la prostate, des ovaires, du sein et d'autres cancers, et seraient plus susceptibles d'en mourir, comparativement aux personnes vivant à des latitudes plus basses. (345, 554) La supplémentation en vitamine D joue probablement un rôle important dans la prévention du cancer, comme le souligne l'étude prospective de Bischoff-Ferrari et al. (voir la section sur

Prévention primaire du cancer). (239, 240) De plus, dans une méta-analyse de 50 essais portant sur un total de 74 655 participants, Zhang et al. ont rapporté qu'une supplémentation en vitamine D réduisait significativement le risque de décès par cancer (0,85 %, IC à 95 % : 0,74 % à 0,97 %, p = 0 %). (574) Dans les analyses de sous-groupes, la mortalité toutes causes confondues était significativement plus faible dans les essais avec supplémentation en vitamine D3 que dans ceux avec supplémentation en vitamine D2. Une analyse des taux d'incidence du cancer en fonction du taux de 25(OH)D suggère qu'un taux de vitamine D de 80 ng/mL, contre 10 ng/mL, réduirait l'incidence du cancer de 70 %.

± 10 %. (345)

L'étude VITAL (VITamin D and OmegA-3 Trial) était un essai national, randomisé, contrôlé par placebo, factoriel 2x2, évaluant l'efficacité de la vitamine D3 (cholécalciférol, 2 000 UI/jour) et des acides gras oméga-3 d'origine marine (1 g/jour) dans la prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires. (575) Les critères d'évaluation principaux étaient l'incidence totale des cancers invasifs et les événements cardiovasculaires majeurs. Bien que le rapport de risque (RR) de décès par cancer comparant la vitamine D au placebo soit de 0,83 (IC 95 % : 0,67–1,02), aucun des critères d'évaluation principaux ou secondaires n'a atteint le seuil de signification statistique. Il convient de noter que, dans cette étude, les doses de vitamine D et d'acides gras oméga-3 étaient extrêmement faibles ; il est donc probable que l'étude ait été conçue pour échouer. Néanmoins, les résultats de l'étude VITAL diffèrent significativement de ceux de l'essai DO-HEALTH, qui a utilisé des doses tout aussi faibles de vitamine D et d'acides gras oméga-3. (239, 240) Dans cette étude, le HR pour la prévention du cancer avec la vitamine D3 et les acides gras oméga-3 par rapport au placebo était de 0,53 (0,28–1,0).

Voies et mécanismes anticancéreux. Des données

expérimentales indiquent que la vitamine D possède une activité antinéoplasique diversifiée (voir figure 8). La liaison de la vitamine D à sa cible, le récepteur de la vitamine D, induit l'activation et la répression transcriptionnelles des gènes cibles, entraînant l'induction de la différenciation et de l'apoptose, l'inhibition des cellules souches cancéreuses et une diminution de la prolifération, de l'angiogenèse et du potentiel métastatique. (576)

La vitamine D induit l'apoptose des cellules cancéreuses (577), contrecarrer la signalisation aberrante de la voie WNT-β-caténine (578) et exerce de larges effets anti-inflammatoires via la régulation négative du facteur nucléaire kB et l'inhibition de l'expression de la cyclooxygénase (579). Dans les cellules de carcinome du côlon, de la prostate et du sein, le 1,25-(OH)₂D₃ augmente l'expression de plusieurs protéines pro-apoptotiques (BAX, BAK, BAG, BAD, GOS2) et supprime celle des protéines de survie et anti-apoptotiques (thymidylate synthase, survivine, BCL-2, BCL-XL).

(580) De cette manière, il favorise la libération du cytochrome C par les mitochondries et l'activation de Les caspases 3 et 9 induisent l'apoptose. Le 1,25-(OH)₂D₃ et la metformine exercent des effets antiprolifératifs et proapoptotiques additifs/synergiques dans le carcinome du côlon et d'autres types cellulaires. (581)

Dans de nombreux types de cellules cancéreuses, le 1,25-(OH)2 D3 bloque directement le cycle cellulaire en phase G0/G1 par régulation négative des kinases dépendantes des cyclines et répression des gènes codant pour les cyclines D1 et C.

(582) Le 1,25-(OH) D diminue l'expression de l'EGFR et interfère avec la voie de signalisation du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)-I/II. (345) La vitamine D exerce une activité contre les lignées cellulaires de cancer du sein humain en ciblant la voie Ras/MEK/ERK. (580) De plus, le 1,25-(OH) D diminue la prolifération des cellules cancéreuses du sein en inhibant la synthèse des œstrogènes et la signalisation via le récepteur des œstrogènes (ER) α . (583) Dans les cellules de carcinome du côlon, le 1,25-(OH) D induit l'expression d'une série de...

Les molécules d'adhérence intercellulaire, constituants des jonctions adhérentes et des jonctions serrées, comprennent l'E-cadhérine, l'occludine, les claudines 2 et 12, ainsi que ZO-1 et ZO-2. (584) La voie Wnt/ β -caténine joue un rôle important dans le cancer.

L'antagonisme de la voie Wnt/ β -caténine par le 1,25-

L'action de (OH) D dans les cellules de carcinome du côlon a été décrite comme agissant par un double mécanisme : (a) le VDR lié à son ligand se lie à la β -caténine nucléaire, ce qui empêche la formation de complexes β -caténine/TCF transcriptionnellement actifs, et (b) l'induction de l'expression de l'E-cadhérine attire la protéine β -caténine nouvellement synthétisée vers les jonctions d'adhérence de la membrane plasmique. De cette manière, l'accumulation nucléaire de la β -caténine est réduite. (585)

Le 1,25-(OH) D est un modulateur important du système immunitaire, comme en témoigne l'expression des récepteurs de la vitamine D par la quasi-totalité des types de cellules immunitaires. Le 1,25-(OH) D est un activateur de Les réactions immunitaires innées contre les cellules tumorales s'effectuent par l'activation des macrophages, des cellules NK et des neutrophiles (345). Un mécanisme important d'action du 1,25-(OH) D est l'inhibition de la voie NF- κ B. Ceci entraîne la diminution de l'expression de plusieurs cytokines et de leurs effets.

Le 1,25(OH)2 D3 réduit l'effet protumoral du PG E2 dans les cellules cancéreuses de la prostate en inhibant la COX-2 et en diminuant ainsi les niveaux de PG E2 et de deux récepteurs PG (EP2 et FP). (586)

L'autophagie est un processus d'élimination des déchets cytoplasmiques et des organites dysfonctionnels qui constitue un mécanisme cytoprotecteur, mais qui, lorsqu'il est excessif, conduit à la mort cellulaire (345). Dans le cancer, les ligands du VDR déclenchent la mort autophagique en induisant l'expression de gènes cruciaux dans plusieurs types de cellules cancéreuses. Ainsi, le 1,25-(OH) D lève la répression du gène autophagique clé MAP1LC3B (LC3B) et active la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Dans les cellules du sarcome de Kaposi et les cellules de leucémie myéloïde, les composés de la vitamine D inhibent la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR et activent la bêcline-1.

l'autophagie dépendante. Le 1,25-(OH)2D3 a un effet pro-différenciateur sur plusieurs types de Les cellules cancéreuses sont induites par la régulation positive directe des gènes épithéliaux et/ou la répression de facteurs de transcription épithélio-mésenchymateux clés (EMT-TF). (587)

Dans différents types de cellules cancéreuses (côlon, prostate et sein), l'action anti-angiogénique de Le 1,25-(OH)2 D3 repose en grande partie sur sa capacité à inhiber deux promoteurs majeurs de l'angiogenèse : il supprime l'expression et l'activité de HIF-1 α , un facteur de transcription clé dans l'angiogenèse induite par l'hypoxie et le VEGF. (345) Le 1,25-(OH)2D3 a également des effets inhibiteurs sur Il réduit la prolifération et la formation de nouvelles cellules endothéliales dérivées de tumeurs in vitro et diminue la densité des vaisseaux sanguins dans les modèles de cancer. (588)

Les données des études cliniques suggèrent que la majorité des patients atteints de cancer présentent une carence en vitamine D (taux < 20 ng/mL).^(570, 576, 589, 590) Plusieurs études observationnelles prospectives ont montré que des taux plasmatiques plus élevés de 25-hydroxyvitamine D étaient associés à une meilleure survie chez les patients atteints de cancer colorectal.^(589, 591-593) De même, des taux élevés de 25-OH D étaient associés à une meilleure survie globale chez les patients atteints de cancer du sein, de cancer de l'estomac et de lymphome.⁽⁵⁹⁴⁾ Dans une étude populationnelle portant sur des patients atteints de cancer du sein, du côlon, du poumon et de lymphome, un taux de 25-

Un taux d'OHD inférieur à 18 ng/mL au moment du diagnostic était associé à une survie plus courte.⁽⁵⁹⁵⁾ Dans une méta-analyse de 19 études, Robsahm et al. ont rapporté une relation inverse entre la 25-hydroxyvitamine D et la survie au cancer.⁽⁵⁹⁶⁾

Chen a réalisé une méta-analyse d'études de cohortes observationnelles et d'essais randomisés évaluant l'effet de la supplémentation en vitamine D après le diagnostic sur la survie des patients atteints de cancer.⁽⁵⁹⁷⁾ Cette méta-analyse incluait 11 publications, dont 5 essais randomisés contrôlés et 6 études de cohortes observationnelles. Le risque relatif (RR) global de survie associé à la prise de suppléments de vitamine D par rapport à la non-prise, après regroupement des études de cohortes et des essais randomisés, était de 0,87 (IC à 95 % : 0,78–0,98 ; p = 0,02). Vaughan-Shaw et al. ont réalisé une méta-analyse de 7 études évaluant l'utilisation de suppléments de vitamine D chez les patients atteints de cancer colorectal.⁽⁵⁹⁸⁾ Cette étude a rapporté une réduction de 30 % des événements indésirables et un effet bénéfique sur la survie sans progression (HR = 0,65 ; IC à 95 % : 0,36–0,94). Dans une méta-analyse de Kuznia et al., l'analyse de sous-groupes a révélé que...

L'administration quotidienne de vitamine D3, contrairement à une supplémentation en bolus, a réduit la mortalité par cancer de 12 %.⁽⁵⁹⁹⁾ Il convient de noter que les études incluses dans cette méta-analyse administraient une dose quotidienne comprise entre 800 et 4 000 UI et que les taux de vitamine D n'étaient pas surveillés. Une réduction plus importante de la mortalité serait probablement observée avec un dosage plus adapté.

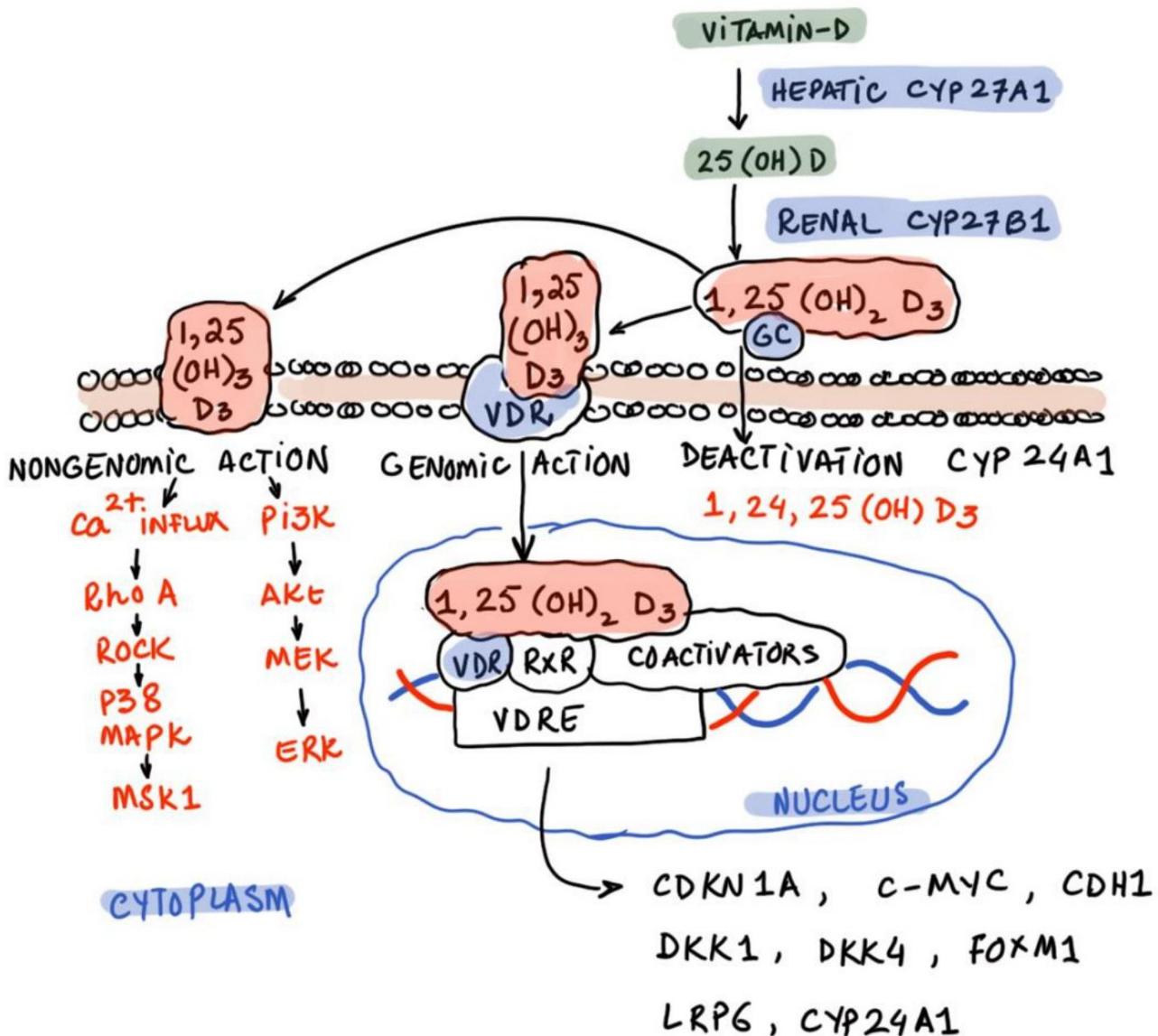


Figure 8. Aperçu des voies métaboliques de la vitamine D. (Source : Dr Mobeen Syed)

Note de bas de page pour la figure 9 : CYP27A1 : Cytochrome P450, famille 27, sous-famille 1 ; CYP27B1 : Cytochrome P450, famille 27, sous-famille B, membre 1 ; 25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D ; 1,25(OH)₂D₃ : 1,25-dihydroxyvitamine D ; GC : Protéine de liaison à la vitamine D (protéine Gc) ; VDR : Récepteur de la vitamine D ; RXR : Récepteur X des rétinoïdes ; VDRE : Élément de réponse à la vitamine D ; CDKN1A : Inhibiteur 1A de la kinase cycline-dépendante ; C-MYC : Oncogène de la myélocytomateuse cellulaire ; CDH1 : Cadhérine-1 ; DKK1 : Dickkopf-1 ; DKK4 : Dickkopf-4 ; FOXM1 : Protéine à boîte Forkhead M1 ; LRP6 : Protéine 6 apparentée au récepteur des lipoprotéines de basse densité ; PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase, Akt : protéine kinase B, MEK : protéine kinase activée par les mitogènes, ERK : kinase régulée par les signaux extracellulaires, Rho A : membre A de la famille des gènes homologues de Ras, ROCK : protéine kinase associée à Rho, p38 : protéine kinase activée par les mitogènes p38, MAPK : protéine kinase activée par les mitogènes, MSK1 : protéine kinase activée par les mitogènes et le st 1

SUNSHINE était un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle conçu pour évaluer l'efficacité de la vitamine D3 à « haute dose » par rapport à la vitamine D3 à dose standard administrée dans

association avec une chimiothérapie standard chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. (576)

Le groupe à dose élevée a reçu une dose de charge de 8 000 UI par jour de vitamine D3 (deux prises de 4 000 UI).

Dans cet essai contrôlé randomisé (ECR) de puissance statistique limitée ($n = 139$), le rapport de risque multivarié (HR) pour la survie sans progression ou le décès était de 0,64 (IC à 95 %, 0-0,90 ; $p = 0,02$) en faveur du groupe à dose élevée. La comparaison de la survie sans progression entre les groupes à dose élevée et à dose standard de vitamine D3, par un test du log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG, était statistiquement significative ($p = 0,03$). Au départ, les niveaux plasmatiques médians de 25-hydroxyvitamine D étaient déficients à la fois dans le groupe à forte dose de vitamine D3 (16,1 ng/mL [IQR, 10,1 à 23,0 ng/mL]) et dans le groupe à dose standard de vitamine D3 (18,7 ng/mL [IQR, 13,5 à 22,7 ng/mL]).

Seulement 9 % de la population totale de l'étude présentaient des taux suffisants (≥ 30 ng/mL) de 25-hydroxyvitamine D à l'inclusion. À l'arrêt du traitement, les patients du groupe recevant une forte dose de vitamine D3 avaient un taux médian de 25-hydroxyvitamine D de 34,8 ng/mL (IQR, 24,9-44,7 ng/mL), tandis que ceux du groupe recevant une dose standard de vitamine D3 présentaient encore une carence en vitamine D et un taux médian de 25-hydroxyvitamine D de 34,8 ng/mL (IQR, 24,9-44,7 ng/mL).

Le taux d'hydroxyvitamine D était de 18,7 ng/mL (IQR, 13,9-23,0 ng/mL) (différence : 16,2 ng/mL [IC à 95 %, 9,9-22,4 ng/mL] ; $p < 0,001$). Il est important de noter que, sur la base de ces taux, la « dose élevée »

Le groupe était largement sous-dosé. Comme indiqué précédemment, la posologie de la vitamine D doit être basée sur un taux sérique cible supérieur à 50 ng/mL (objectif : 55-90 ng/mL). D'après les données de cette étude, nous suggérons une dose quotidienne de vitamine D3 de 20 000 à 50 000 UI/jour jusqu'à l'obtention d'un taux de vitamine D optimal. Il est possible que les patients atteints de cancer nécessitent un taux encore plus élevé, de l'ordre de 150 µg/dL.

Wang et al. ont démontré que la supplémentation postopératoire en vitamine D chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage et ayant subi une œsophagectomie était associée à une meilleure qualité de vie et à une meilleure survie sans récidive. (600) De même,

l'utilisation de vitamine D après le diagnostic s'est avérée

associée à une réduction de la mortalité spécifique au cancer du sein. (601) Deux essais cliniques récents dans

Des patients atteints d'un cancer de la prostate suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D pourrait prévenir la progression de la maladie (602, 603). La vitamine D a des effets additifs ou synergiques lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie conventionnelle (581). Zeichner et al. ont démontré que l'utilisation de vitamine D pendant une chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique HER2-positif était associée à une amélioration de la survie sans maladie (HR : 0,36 ; IC à 95 % : 0,15-0,88 ; $p = 0,026$) (604).

Types de cancers pour lesquels la vitamine D peut être bénéfique : La

supplémentation en vitamine D est probablement bénéfique dans la plupart des cancers, mais particulièrement chez les patients atteints de cancer du sein, colorectal, gastrique, de l'œsophage, du poumon et de la prostate, ainsi que chez ceux atteints de lymphomes et de mélanomes.

Posologie et précautions : La

quasi-totalité des patients atteints de cancer présentant une carence sévère en vitamine D, une dose de charge élevée de vitamine D est recommandée, suivie d'un ajustement posologique en fonction du taux sanguin de vitamine D, l'objectif étant d'atteindre un taux supérieur à 50 ng/mL (cible : 55-90 ng/mL). Cependant, les données actuelles suggèrent que des taux allant jusqu'à 150 ng/mL peuvent être bénéfiques. Des concentrations de vitamine D de l'ordre du ng/mL sont nécessaires pour que certains types de cancers cessent de croître et de métastaser.

On observe une intoxication lorsque les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D sont supérieurs à 150 ng/mL (374 nmol par litre). (554) L'hypercalcémie ne survient généralement que lorsque les taux dépassent 250 ng/mL. Nous suggérons donc une dose quotidienne de 20 000 à 50 000 UI jusqu'à l'obtention d'un taux de vitamine D adéquat. Avec les doses suggérées, les concentrations sériques de 25(OH)D dépassent 100 ng/mL. En une ou deux semaines, le taux de vitamine D commencera à diminuer pour revenir à sa valeur initiale, à moins d'utiliser une dose d'entretien plus élevée (environ 10 000 UI/jour). Dans ce cas, les bénéfices de la vitamine D seront perdus. Si le dosage de la vitamine D est impossible, nous suggérons une dose de charge de 100 000 UI, suivie de 10 000 UI/jour. Des doses de 10 000 UI de vitamine D3 par jour pendant une durée allant jusqu'à 5 mois ont été jugées sûres et non toxiques (554, 557). Il est à noter que des doses de vitamine D allant jusqu'à 80 000 UI/jour ont également été jugées sûres (605, 606). Nous recommandons la vitamine D3 plutôt que la D2, car cette dernière est environ 30 % aussi efficace que la vitamine D3 pour maintenir les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D (554). De plus, la vitamine D3 doit être administrée quotidiennement plutôt que par fortes doses intermittentes. Il est préférable d'inclure à la fois la vitamine K2

(Ménaquinone [MK4/MK7] 100 µg/jour ou 800 µg/semaine) et magnésium (250 à 500 mg/jour) lorsque la dose de vitamine D dépasse 8 000 UI/jour. (560, 561) Les patients sous coumadine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et consulter leur médecin traitant avant de prendre de la vitamine K2. De plus, nous suggérons de mesurer les taux de PTH (parathyroïde) et de calcium et d'adapter la dose de vitamine D en fonction des taux de PTH selon le protocole de Coimbra (607, 608) : i) si le taux de PTH est inférieur à la limite inférieure de l'intervalle de référence, réduire la dose de vitamine D ; ii) si le taux de PTH est à la limite inférieure de l'intervalle de référence (ou proche de celle-ci), maintenir la dose ; iii) si le taux de PTH est dans l'intervalle de référence mais pas proche de sa limite inférieure, augmenter la dose de vitamine D.

2. Propranolol

Ce chapitre s'inspire en partie du chapitre sur le propranolol du livre du Dr Jeffrey Dach.

Intitulé « Outils pour vaincre le cancer » (154), cet ouvrage explique que le stress chronique active le système nerveux sympathique, qui sécrète des catécholamines favorisant la croissance tumorale (609, 610). De plus en plus de données indiquent que le stress psychologique induit par des facteurs de stress chroniques constitue un facteur de risque majeur pour l'apparition, la croissance et la métastase du cancer (609, 610). Des analyses expérimentales *in vivo* ont été menées. Des modèles animaux ont désormais démontré que le stress comportemental peut accélérer la progression des carcinomes du sein, de la prostate et de l'ovaire, des neuroblastomes, des mélanomes malins, du cancer du pancréas et de certains cancers hématopoïétiques comme la leucémie. Dans nombre de ces modèles expérimentaux, les effets biologiques du stress ont pu être efficacement bloqués par des antagonistes bêta-adrénergiques et reproduits par des agonistes bêta-adrénergiques pharmacologiques (611). Dans un modèle murin de cancer de l'ovaire, le stress chronique a favorisé la progression tumorale (612). De même, le stress chronique a accentué la dissémination métastatique dans un modèle murin de cancer du poumon de Lewis (613). Partecke et al. ont démontré que le stress chronique augmente la croissance du cancer du pancréas expérimental, réduit la survie et peut être antagonisé par le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (614).

Voies et mécanismes anticancéreux : Le propranolol

est un antagoniste non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques couramment utilisé dans le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine, de l'anxiété, des arythmies cardiaques, de l'hyperthyroïdie, du tremblement essentiel et en prophylaxie de la migraine, des hémorragies variqueuses et de l'infarctus du myocarde. Développé dans les années 1960, ce médicament est aujourd'hui disponible dans le monde entier sous forme générique et figure sur la Liste des médicaments essentiels de l'OMS. (615)

Le propranolol est un bêta-bloquant bien connu et largement utilisé, dont les différentes actions présentent un intérêt en oncologie. Il agit sur la prolifération et l'invasion cellulaires, le système immunitaire, la cascade angiogénique et la sensibilité des cellules tumorales aux traitements existants. Des données précliniques et cliniques attestent de ces effets dans de nombreux types de cancers. (615)

Le propranolol bloque l'activation du système nerveux sympathique. Dans un modèle murin de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), Lamkin et al. ont constaté que le stress chronique favorisait la croissance et la dissémination tumorales et que cet effet pouvait être inhibé par le propranolol (616). Dans un modèle murin, Sloan et al. ont rapporté que la signalisation β -adrénergique induite par le stress augmentait l'infiltration de macrophages dans la tumeur (polarisation M2), induisait l'expression de gènes pro-métastatiques et multipliait par 30 le nombre de lésions métastatiques à distance (617). Dans cette étude, l'activation pharmacologique de la signalisation β -adrénergique a induit des effets similaires, et le traitement des animaux stressés par le propranolol, un antagoniste β -adrénergique, a inversé l'infiltration de macrophages induite par le stress et inhibé la propagation tumorale aux tissus distants.

Les récepteurs bêta-adrénergiques sont surexprimés dans de nombreux cancers et jouent un rôle clé dans l'invasion et le comportement métastatique (618). De plus, la signalisation bêta-adrénergique intervient dans le microenvironnement tumoral, induisant une immunosuppression et favorisant l'échappement tumoral par l'altération de l'immunité antitumorale de l'hôte (619). L'infiltration par les fibres nerveuses est une caractéristique du microenvironnement tumoral associée à l'agressivité et impliquant la production de facteur de croissance nerveuse (NGF) par les cellules cancéreuses (620). Les catécholamines exprimées dans le microenvironnement tumoral potentialisent fortement le milieu pro-inflammatoire. La signalisation adrénaline altère les réponses antitumorales des lymphocytes T CD8+, un effet réversible par le propranolol (619). Le propranolol diminue l'expression de l'hexokinase 2 et inhibe le métabolisme du glucose (621, 622). Chez une patiente atteinte d'un cancer du sein à un stade avancé et traitée par propranolol néoadjuvant, ce dernier a diminué l'expression des marqueurs pro-prolifératifs et pro-survie, tout en augmentant l'expression de la protéine pro-apoptotique p53 (622). De plus, le propranolol présente une activité pro-apoptotique dans les lignées cellulaires cancéreuses, indépendamment du statut de p53 (623).

Le neuroblastome est une tumeur pédiatrique du système nerveux sympathique, souvent associée à une élévation des catécholamines. Wolter et al. ont démontré que le propranolol inhibait la croissance d'un panel de 15 lignées cellulaires de neuroblastome et que le traitement induisait l'apoptose et diminuait la prolifération. Cette activité dépendait de l'inhibition du récepteur adrénaline β_2 , et non β_1 , et le traitement entraînait l'activation des voies de signalisation p53 et p73 in vitro. (623)

De plus, les bêta-bloquants augmentent la réponse à la chimiothérapie via des mécanismes antitumoraux et anti-angiogéniques directs dans le neuroblastome. (624)

La fonction la plus importante du propranolol, agissant par de multiples mécanismes, est de réduire la dissémination métastatique. (625) Il a été démontré que le propranolol inhibe l'expression des facteurs de remodelage tissulaire, la métalloprotéinase matricielle 2 (MMP-2), la MMP-9 et le VEGF pro-angiogénique. (626-628) L'effet anti-angiogénique du propranolol, via la régulation négative du VEGF, Des résultats similaires ont été observés dans diverses lignées cellulaires cancéreuses, notamment le carcinome nasopharyngé, le mélanome, le cancer du pancréas, la leucémie, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et les hémangiomes infantiles (615). Guo et al. ont observé que la noradrénaline favorisait l'invasivité d'une lignée cellulaire pancréatique de manière concentration-dépendante et qu'elle augmentait l'expression des MMP-2, MMP-9 et VEGF (628). Dans ce modèle, ces effets étaient inhibés par le propranolol. Xia et al. ont démontré que les catécholamines contribuent à la néovascularisation du cancer du poumon via les macrophages associés à la tumeur (629). Park et al. ont montré que l'expression du facteur inducible par l'hypoxie 1α (HIF-1α) est augmentée par la noradrénaline et abolie par le propranolol (630, 631).

Le propranolol réduit la migration des cellules cancéreuses du sein. Dans un modèle de cancer du sein, l'association de metformine et de propranolol a diminué la progression tumorale, les métastases et réduit la migration et l'invasion des cellules cancéreuses (632). Dans cette étude, la voie métabolique des cellules cancéreuses était déviée de la phosphorylation oxydative mitochondriale au profit de la glycolyse. Dans un modèle expérimental, Brohee et al. ont démontré que le propranolol sensibilise les cellules cancéreuses de la prostate à l'inhibition du métabolisme du glucose et prévient la progression tumorale (633).

Dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, le propranolol exerce une activité antitumorale synergique lorsqu'il est associé à une chimiothérapie conventionnelle. (615, 624) Pasquier et al. ont démontré que le propranolol potentialise les effets anti-angiogéniques et l'efficacité antitumorale des agents chimiothérapeutiques. (634)

Les études cliniques

de Chang et al. ont examiné l'utilisation du propranolol dans une base de données de 24 238 patients sur une période de suivi de 12 ans. (635) Ces auteurs ont rapporté que le traitement par propranolol réduisait significativement le risque de cancers de la tête et du cou (HR 0,58), de l'œsophage (HR : 0,35), de l'estomac (HR : 0,54), du côlon (HR : 0,68) et de la prostate (HR : 0,52).

Dans une étude observationnelle portant sur 800 femmes ayant subi une exérèse d'un cancer du sein triple négatif, le risque relatif de métastases et de décès par cancer du sein était de 0,32 chez les femmes sous bêta-bloquants, comparativement au groupe témoin ne prenant pas de bêta-bloquants (636). Melhem-Bertrandt a rapporté une survie sans récidive dans une cohorte de femmes sous bêta-bloquants (RR = 0,32) (637).

Dans une méta-analyse de 4 études, le risque de décès par cancer du sein était réduit de moitié grâce à l'utilisation de bêta-bloquants (HR 0,5 ; IC à 95 % : 0,32-0,8). (638) Dans une méta-analyse de 13 études évaluant l'utilisation de bêta-bloquants dans le cancer du sein de stade précoce, l'utilisation de bêta-bloquants était

associée à une amélioration significative de la survie sans récidive (SSR) dans la population globale (HR 0,73 ; IC à 95 %, 0,56-0,96 ; P = 0,025) et chez les patients atteints d'une maladie triple négative (HR 0,53 ; IC à 95 %, 0,35-0,81 ; P = 0,003).(639)

Les données d'un registre national du cancer ont démontré que la probabilité cumulée de mortalité spécifique au cancer du sein était significativement plus faible chez les utilisatrices de propranolol que chez les non-utilisatrices appariées (risque relatif : 0,19 ; IC à 95 % : 0,06 à 0,60) (265). Il est important de noter que, dans cette étude, l'effet protecteur des bêta-bloquants était limité au propranolol et non à l'aténolol, un bêta-bloquant sélectif. Une étude épidémiologique à long terme menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein a démontré que celles recevant du propranolol présentaient une réduction de 57 % des métastases à distance et une réduction de 71 % du risque de décès par cancer du sein par rapport aux patientes du groupe témoin (266). Lors d'une étude de suivi de 10 ans menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein, celles traitées par bêta-bloquants ont présenté une réduction significative du développement de métastases (p = 0,026), des récidives tumorales (p = 0,001) et un intervalle sans maladie plus long (p = 0,01) (266).

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, les utilisatrices de bêta-bloquants non sélectifs ont eu une durée de survie globale plus de deux fois supérieure à celle des non-utilisatrices (90 mois contre 38,2 mois, p < 0,001).(640)

Dans une étude rétrospective portant sur 1 971 patients atteints de myélome multiple, la prise de bêta-bloquants était associée à une réduction du risque de décès lié à la maladie (0,53 ; IC à 95 % : 0,42-0,67 par rapport à l'absence de bêta-bloquants) (641). L'analyse multivariée a montré la même tendance pour la survie globale. Dans une étude prospective non randomisée menée chez des patients atteints de mélanome, l'utilisation de propranolol (80 mg par jour) au moment du diagnostic était significativement et inversement associée à la récidive du mélanome (réduction du risque de 80 % ; rapport de risque : 0,18 ; IC à 95 % : 0,04-0,89 ; p = 0,03) (642).

Types de cancers pour lesquels le propranolol peut être bénéfique

Il est probable que le propranolol soit efficace contre un large éventail de cancers, mais il pourrait avoir une activité particulière contre les tumeurs suivantes : neuroblastome, cancer du sein, mélanome, angiosarcome, cancer du poumon, myélome multiple, cancer du col de l'utérus, carcinome hépatocellulaire, cancer de l'ovaire, cancer de la prostate, cancer du pancréas et sarcome cérébral (154, 615). Compte tenu de l'expérience clinique positive du propranolol dans le traitement de l'hémangiome infantile, confirmée récemment par un vaste essai contrôlé randomisé multicentrique (643), et de la mise en évidence de l'expression des récepteurs bêta-adrénergiques dans diverses tumeurs vasculaires, notamment les angiosarcomes, le propranolol est indiqué dans la prise en charge de ces tumeurs (644).

Posologie et précautions :

La dose antihypertensive de propranolol se situe entre 160 et 240 mg/jour, en commençant par 80 mg et en augmentant progressivement la posologie jusqu'à une dose d'entretien généralement comprise entre 160 et 240 mg (615). Chez les patients atteints de cancer, nous recommandons une dose initiale de 40 mg deux fois par jour, augmentée jusqu'à 80 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Le propranolol est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme sévère, d'insuffisance cardiaque non contrôlée et de bradycardie symptomatique. L'arrêt brutal du traitement est déconseillé.

3. Mélatonine

La mélatonine, N-acétyl-5-méthoxytryptamine, est une petite molécule lipophile sécrétée par la glande pinéale et dont la synthèse suit un rythme circadien. La mélatonine est principalement produite par la glande pinéale en réponse à l'obscurité. (645) La nuit, les niveaux de mélatonine augmentent, puis...

La production de mélatonine diminue tôt le matin et tout au long de la journée. Des niveaux élevés de mélatonine la nuit stimulent les organes cibles à adopter des rythmes métaboliques homéostatiques appropriés, ce qui contribue à protéger l'organisme contre le développement de diverses maladies. (253)

L'exposition du corps à la lumière la nuit peut perturber la production de mélatonine et le rythme circadien. Le taux maximal de mélatonine dans le sang varie d'une personne à l'autre et dépend de l'âge ; il diminue rapidement après 40 ans. (646)

La mélatonine possède des récepteurs spécifiques pour réguler de nombreuses fonctions physiologiques, notamment MT1 et MT2 ; tous deux appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G à sept domaines transmembranaires. (647) Les récepteurs de la mélatonine sont présents dans tout l'organisme, ce qui explique ses multiples fonctions biologiques (645). De plus, les mitochondries de toutes les cellules produisent de la mélatonine de façon autocrine sous l'influence d'un rayonnement proche infrarouge (648, 649). La mélatonine possède de nombreuses propriétés biologiques et agit directement et indirectement comme un puissant antioxydant (645). Elle joue un rôle essentiel dans le fonctionnement normal des mitochondries, en étant un inducteur puissant de la phosphorylation oxydative.

Voies et mécanismes anticancéreux. De faibles taux

de mélatonine ont été impliqués dans l'étiologie du cancer. Plusieurs études ont montré des taux réduits de mélatonine chez les patients atteints de certains types de cancers, comparativement aux personnes saines du même âge. (646) Perturbation de la sécrétion nocturne de mélatonine dans

Le travail de nuit est associé à une légère augmentation du risque de cancer du sein et d'autres types de cancers. Une méta-analyse de 26 études observationnelles a révélé une augmentation significative de l'incidence du cancer du sein chez les hôtesses de l'air. (650) Le Centre international de recherche sur le cancer a reclasé le « travail posté entraînant une perturbation du rythme circadien » de cancérogène possible à cancérogène probable pour l'homme, compte tenu de cette association. (651)

Dans des modèles expérimentaux, la mélatonine a démontré un large spectre d'activité anticancéreuse, plusieurs mécanismes sous-jacents ayant été proposés (voir figure 9). (230, 253) La mélatonine exerce des actions cytotoxiques, anti-mitotiques et pro-apoptotiques sur les cellules cancéreuses du sein. Son activité antiproliférative a été démontrée sur des lignées cellulaires de cancer du sein humain ER-positives et ER-négatives. Dans la plupart de ces études, la mélatonine agit via le récepteur membranaire MT1. De plus, la mélatonine active l'apoptose des cellules cancéreuses ; ceci pourrait être

L'effet de la mélatonine est médié par la régulation positive de PUMA. Elle augmente l'expression de médiateurs pro-apoptotiques tels que BAX/BAK, Apaf-1, les caspases et p53 (652). Il a été démontré que la mélatonine inhibe la prolifération des cellules souches cancéreuses et réduit l'expression de Ki67 et de la métalloprotéinase matricielle 9 (653). La mélatonine peut induire le passage des cellules cancéreuses de la glycolyse anaérobie à la phosphorylation oxydative conventionnelle via le cycle de Krebs. Ceci ralentit l'activité proliférative des cellules cancéreuses, réduit leur potentiel métastatique et oriente les cellules vers...

subissent l'apoptose. La mélatonine stimule la synthèse d'acétyl-CoA à partir du pyruvate par L'inhibition de l'enzyme mitochondriale pyruvate déshydrogénase kinase (654) a été démontrée. Une étude a montré que la mélatonine modifiait le profil métabolique du sarcome d'Ewing en inhibant l'effet Warburg (655). Dans les cellules cancéreuses de la prostate, la mélatonine a pu réduire le métabolisme du glucose par la régulation négative de la glycolyse et de la voie des pentoses phosphates (656). L'action anti-œstrogénique de la mélatonine pourrait également renforcer la capacité de cette hormone à limiter la prolifération des cancers du sein hormono-dépendants (230). Il est probable que la mélatonine agisse en synergie avec d'autres médicaments repositionnés. Proietti et al. ont démontré que la mélatonine et la vitamine D3 agissaient en synergie pour réguler à la baisse l'expression d'Akt et de MDM2 (un régulateur de p53), entraînant ainsi l'inhibition des cellules cancéreuses du sein (232).

L'inhibition de l'angiogenèse est l'un des principaux mécanismes par lesquels la mélatonine exerce ses effets anticancéreux. La mélatonine inhibe le facteur 1- α induit par l'hypoxie, empêchant ainsi l'expression du VEGF. La mélatonine inhibe également la migration, l'invasion et la formation de tubes par les cellules endothéliales. Elle prévient aussi la migration des cellules cancéreuses en modulant les voies de signalisation PI3K et MAPK, de façon dépendante et indépendante des récepteurs (653). Il a été démontré que la mélatonine stimule la production de lymphocytes T et de cellules NK et réduit le nombre de lymphocytes T régulateurs (Tregs) (657, 658).

La mélatonine pourrait être bénéfique aux patients atteints de cancer qui reçoivent également une chimiothérapie, une radiothérapie, un traitement de soutien ou un traitement palliatif, en améliorant leur survie et en atténuant les effets secondaires de la chimiothérapie.

études cliniques

Outre les études de cas (659-661), le bénéfice clinique de la mélatonine chez les patients atteints de cancer est étayé par le plus haut niveau de preuve, à savoir les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (662, 663). Seely et al. Une revue systématique a examiné les effets de la mélatonine, en association avec la chimiothérapie, la radiothérapie, les soins de support et les soins palliatifs, sur la survie à un an, la réponse complète, la réponse partielle, la stabilisation de la maladie et la toxicité liée à la chimiothérapie (663). Cette analyse a inclus 21 études randomisées portant toutes sur des tumeurs solides. Le risque relatif (RR) combiné de mortalité à un an était de 0,63 (IC à 95 % : 0,53-0,74 ; p < 0,001). Une amélioration a été observée pour la réponse complète, la réponse partielle et la stabilisation de la maladie. Dans les essais associant la mélatonine à la chimiothérapie, l'administration adjuvante de mélatonine a diminué la mortalité à un an (RR = 0,60 ; IC à 95 % : 0,54-0,67).

Dans une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, Wang a rapporté que la mélatonine, en tant que traitement adjuvant du cancer, entraînait des améliorations substantielles en termes de rémission tumorale, de survie à un an et d'atténuation des effets secondaires liés à la radiochimiothérapie. (664)

Types de cancers pour lesquels la mélatonine pourrait être bénéfique

La mélatonine pourrait être active dans plusieurs cancers, notamment ceux du sein, de l'ovaire, du pancréas, du foie, du rein, de la bouche, de l'estomac, du côlon/rectum, du cerveau, du poumon, de la prostate, de la tête et du cou, ainsi que diverses leucémies et sarcomes. (230, 253)

Posologie et précautions

Le schéma posologique optimal de la mélatonine n'est pas clairement établi. La plupart des études ont utilisé une dose de 20 à 40 mg le soir (662, 663). Chez les patients atteints d'une maladie avancée et/ou d'une tumeur très maligne, la dose nocturne peut être augmentée à 60 mg, avec une dose supplémentaire de 20 mg à midi (662, 663).

Une posologie plus élevée a été suggérée chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie : 20 à 30 mg à 10 h et à 16 h, avec 60 mg le soir (communication personnelle du Dr Russel Reiter). Compte tenu de l'excellent profil de sécurité de la mélatonine (voir ci-dessous), un essai thérapeutique à cette dose plus élevée devrait être envisagé. Certains patients ne tolèrent pas les fortes doses de mélatonine en raison de cauchemars induits par le sommeil paradoxal (métaboliseurs lents avec un effet de premier passage hépatique réduit). Par conséquent, il est conseillé aux professionnels de santé de recommander aux patients de commencer par 1 à 5 mg le soir ; une préparation à libération prolongée le soir peut minimiser les cauchemars induits par le sommeil paradoxal (à prendre de préférence une heure avant le coucher). La dose peut être augmentée jusqu'à 20 à 30 mg, en fonction de la tolérance. La mélatonine est probablement le médicament le plus sûr disponible, avec une DL50 infinie (il est impossible de tuer un animal avec des doses industrielles de mélatonine). Les seuls effets indésirables rapportés sont une somnolence matinale et des cauchemars (lorsque la dose est augmentée trop rapidement). (645)

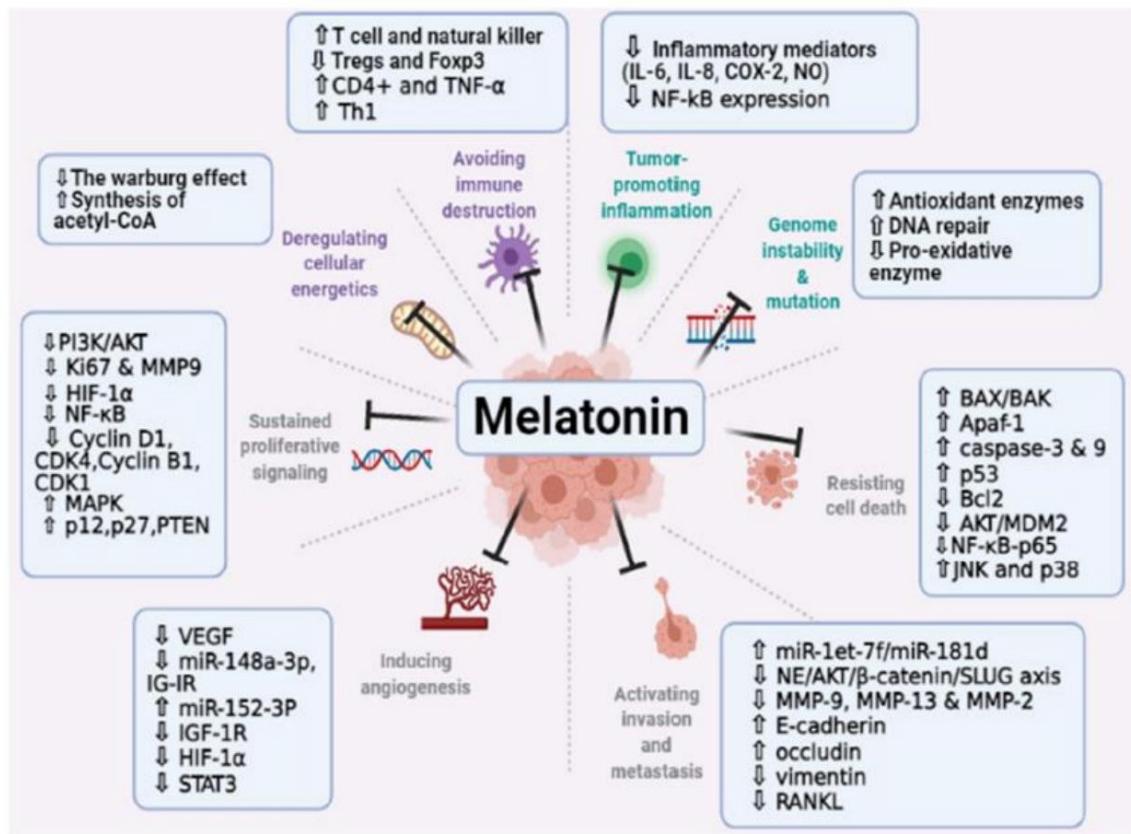


Figure 9. Voies anticancéreuses multiples affectées par la mélatonine (Source : Reproduit de Talib et al. sous licence Creative Commons 4.0). (253)

4. Metformine

De nombreux essais ont démontré que la metformine, couramment utilisée pour traiter le diabète, inhibe également le développement des cellules cancéreuses et réduit leur prolifération.

Voies et mécanismes anticancéreux. Il a été démontré

que la metformine possède une activité anticancéreuse *in vivo* et *in vitro* (665). Il a été suggéré que les propriétés anticancéreuses de la metformine résultent à la fois d'effets directs sur... cellules cancéreuses, notamment par l'inhibition de la voie AMPK/mTOR, (666) et par des effets indirects sur l'hôte, grâce à ses propriétés de réduction de la glycémie et à ses effets anti-inflammatoires.

La metformine inhibe le complexe I de la chaîne de transport d'électrons dans les mitochondries, soumettant les cellules cancéreuses à un stress bioénergétique et les forçant à dépendre de la glycolyse pour la synthèse d'ATP. (667) L'inhibition de l'activité de la GPD2 par la metformine modifie l'équilibre redox cytosolique, empêchant ainsi les substrats redox-dépendants d'entrer dans la voie de la gluconéogenèse. (668) La metformine supprime la synthèse protéique et le développement cellulaire en activant l'ATM (ataxie télangiectasie mutée), la LKB1 (kinase hépatique B1) et l'AMPK (kinase activée par l'AMP). Ceci réduit l'action de mTOR. (669) En activant l'AMPK, la metformine peut activer p53, ce qui bloque finalement le cycle cellulaire. (669) Coactivateur 1 du récepteur gamma activé par les prolifératrices de peroxysomes

L'expression de PGC-1 α , une voie moléculaire distincte, est augmentée par l'activation d'AMPK suite à l'exposition à la metformine.

De faibles niveaux de PGC-1 sont associés à un pronostic plus défavorable ; il s'agit d'un coactivateur transcriptionnel impliqué dans la biogénèse mitochondriale. La metformine stimule l'expression de PGC-1 et inhibe l'activation de la néoglucogenèse. (668) La metformine interagit avec la voie SIRT1 : la voie de la sirtuine 1 (SIRT1), activée par la sirtuine 1 (SIRT1), une protéine NAD $^{+}$ -dépendante dotée d'une activité désacétylase, constitue un autre mécanisme important reliant le métabolisme à la prolifération cellulaire. (668) Contrairement à la plupart des chimiothérapies classiques, la metformine supprime les cellules souches cancéreuses (CSC), à l'origine du cancer. (670)

La metformine régule les voies de signalisation de l'EGFR et de l'IGFR, impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaires, ainsi que dans la coordination de plusieurs processus métaboliques. Un circuit similaire joue un rôle essentiel dans l'apoptose et la prolifération cellulaire et constitue un axe crucial pour le métabolisme et la croissance cellulaire. Des recherches complémentaires ont révélé qu'un mauvais pronostic, les métastases et la progression de la maladie sont associés à une expression élevée d'IGF-1 et d'IGF-2 et à des anomalies d'IGFBP-3.

Des données suggèrent que le traitement par metformine pourrait prévenir certaines de ces altérations et exercer un effet antitumoral. Les voies de signalisation EGFR et IGFR peuvent toutes deux stimuler les modifications métaboliques cellulaires de manière coordonnée, agissant comme promoteurs de néoplasie et formant un système de rétroaction. (668)

Des méta-analyses

d'études cliniques ont examiné le rôle de la metformine dans la prévention primaire du cancer, et ont montré qu'elle réduisait significativement l'incidence globale du cancer (246, 247). Lega et al. ont réalisé une méta-analyse de 21 études observationnelles évaluant l'évolution de patients diabétiques atteints de cancer et traités par metformine (671). Dans cette étude, la metformine était associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues [HR : 0,73 ; IC à 95 % : 0,64-0,65].

0,83] et la mortalité spécifique au cancer (HR, 0,74 ; IC à 95 %, 0,62-0,88) ; les patients atteints d'un cancer colorectal ont présenté le plus grand bénéfice. Dans une analyse similaire réalisée par Yin et al., la metformine

Amélioration de la survie globale chez les patients atteints de cancer du poumon, du sein et de la prostate. (672) Chez les patients diabétiques atteints d'un cancer colorectal, Mei et al. ont démontré que la metformine réduisait le risque de décès toutes causes confondues de 44 % et le risque spécifique de décès par cancer colorectal de 34 %. (673) Coyle et al. ont réalisé une méta-analyse de 27 études observationnelles portant sur l'utilisation de la metformine comme traitement adjuvant du cancer. (674) Les résultats de cette étude suggèrent que la metformine est associée à un bénéfice significatif dans le traitement précoce des patients atteints de cancer colorectal et de la prostate, en particulier chez ceux recevant une radiothérapie radicale.

Types de cancers pour lesquels la metformine peut être bénéfique : Diverses tumeurs malignes peuvent être prévenues grâce à l'utilisation de la metformine. En général, la metformine peut : i) réduire l'incidence du cancer, ii) réduire la mortalité par cancer, iii) améliorer la réponse des cellules cancéreuses aux traitements. La metformine présente plusieurs avantages : elle peut optimiser la migration tumorale et réduire la malignité, diminuer le risque de rechute et atténuer les effets néfastes des dérivés androgéniques (668, 669). Les résultats montrent qu'elle possède un large spectre d'activité anticancéreuse contre les cancers du sein, du pancréas, de l'estomac, colorectal, de l'endomètre, de la prostate, du poumon non à petites cellules et de la vessie (668, 673-679). Cependant, son bénéfice maximal pourrait être observé chez les patients atteints de cancer colorectal et de la prostate (673, 679), notamment en association avec d'autres traitements.

Posologie et précautions :

La dose recommandée de metformine est de 1 000 mg deux fois par jour. La metformine est un médicament remarquablement sûr, présentant très peu d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : inconfort abdominal ou gastrique, toux, enrouement, diminution de l'appétit et diarrhée. Une utilisation prolongée est associée à une carence en vitamine B12 ; une supplémentation en vitamines du groupe B est donc recommandée.

La metformine peut provoquer une hypoglycémie sévère lorsqu'elle est associée à la berbérine ; par conséquent, la glycémie doit être surveillée de très près chez les patients prenant cette association ; en cas d'hypoglycémie, nous suggérons d'alterner la metformine et la berbérine (mensuellement).

5. Curcumine

La curcumine, communément appelée « poudre de curry » ou curcuma, est un polyphénol extrait du Curcuma longa. La curcumine possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antivirales et anticancéreuses. (680)

Voies et mécanismes anticancéreux

Il a été démontré que la curcumine interfère avec de multiples voies de signalisation cellulaire dans les cellules cancéreuses (voir Figure 10), y compris : (681-698)

- i. Cycle cellulaire (cycline D1 et cycline E)
- ii. Apoptose (activation des caspases et régulation négative des produits des gènes anti-apoptotiques), prolifération (HER-2, EGFR et AP-1)
- iii. Survie (voie PI3K/AKT) iv. Invasion (MMP-9 et molécules d'adhésion)

v. Angiogenèse (VEGF) vi.

Méタstase (CXCR-4) vii.

Inflammation (NF-kappa B, TNF, IL-6, IL-1, COX-2 et 5-LOX)

L'activation aberrante de NF-κB est caractéristique du cancer, NF-κB jouant un rôle majeur dans l'angiogenèse, la prolifération, la métastase et l'inflammation cancéreuses sont induites par NF-κB, via l'activation de voies de survie cellulaire et l'inhibition de l'apoptose. La forme phosphorylée de NF-κB se lie à l'ADN et initie la transcription d'oncogènes qui bloquent l'apoptose et stimulent la prolifération cellulaire et l'angiogenèse (680). La curcumine inhibe l'activité de NF-κB en inhibant sa phosphorylation par la kinase IκB et en empêchant la translocation nucléaire de la sous-unité p65 de NF-κB. STAT3 est une cible commune à plusieurs voies de signalisation régulant les oncogènes, et module également la transduction des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance (680). STAT3 contribue à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses en augmentant l'expression de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2 et Bcl-xL, bloquant ainsi l'apoptose. Plusieurs facteurs, tels que l'IL-6, ainsi que l'EGFR et le PDGF, sont connus pour activer STAT3. (699) STAT3 est considéré comme une cible moléculaire de

La curcumine agit sur plusieurs tumeurs, directement et indirectement par inhibition de l'IL-6 (700). L'accumulation et l'activation de cellules immunosuppressives telles que les Treg, les Th17 et les MDSC, la différenciation des macrophages vers le phénotype M2 et l'absence de cellules dendritiques fonctionnelles sont toutes induites par l'activation de STAT3. La curcumine diminue significativement la phosphorylation de STAT3.

(689) La curcumine inhibe les lignées cellulaires du cancer du sein en inhibant la tyrosine kinase HER2. (701)

La curcumine inhibe la phosphorylation d'Akt, de mTOR et de leurs protéines en aval, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire dans diverses lignées cellulaires de cancer du sein. (702)

La curcumine diminue l'expression de l'hexokinase-2 et dissocie cette dernière des mitochondries, induisant ainsi l'apoptose (703). Elle est également capable d'interférer avec la voie de signalisation cellulaire de l'EGFR, une famille de récepteurs tyrosine kinases, impliquée dans la prolifération, l'adhésion, la migration et la différenciation des cellules cancéreuses (704, 705). La curcumine inhibe la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses du sein en réduisant la signalisation de l'EGFR et en diminuant les niveaux d'EGFR et d'Akt (704). Il a été démontré que la curcumine induit l'apoptose des cellules cancéreuses du sein triple négatives par inhibition de l'expression de l'EGFR (705). Dans les cellules cancéreuses du pancréas, la curcumine potentialise l'activité anticancéreuse de la gemcitabine via l'inhibition de NF-κB et de la prolifération, de l'angiogenèse et de l'expression de Cdc20, ce qui est associé à une prolifération et une invasion cellulaires accrues (706).

La curcumine influence le microenvironnement tumoral en inhibant l'angiogenèse, même en conditions d'hypoxie au sein de ce microenvironnement (686). De plus, elle exerce une activité contre les cellules souches cancéreuses (CSC) et favorise l'apoptose (686, 690, 697, 707). La curcumine induit l'apoptose des cellules tumorales (681) via un stress du réticulum endoplasmique (RE) médié par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des voies mitochondrielles (686). Enfin, la curcumine agit via la voie Wnt/-

Voie de la caténine. (688, 698)

Études cliniques

Malgré les larges activités anticancéreuses de la curcumine observées dans des modèles expérimentaux, son utilisation clinique est limitée par sa faible biodisponibilité. Sa biodisponibilité orale est faible en raison de sa faible absorption.

Biotransformation importante de phase I et II, et élimination rapide par la vésicule biliaire. (708)

En raison de sa faible solubilité dans l'eau et de sa faible absorption, la curcumine est traditionnellement consommée avec du lait entier et du poivre noir, ce qui favorise son absorption. Afin d'améliorer sa biodisponibilité, divers analogues de la curcumine et de nouveaux systèmes d'administration de médicaments (par exemple, les phospholipides, les nanoparticules et les liposomes) sont à l'étude.

Bien que quelques séries de cas décrivant l'utilisation de la curcumine dans le cancer aient été publiées (682, 695, 709-713), l'efficacité clinique de la curcumine a été évaluée dans un nombre limité d'études. Dans un essai clinique pilote randomisé mené chez des patients atteints de myélome multiple, l'ajout de curcumine (4 g deux fois par jour pendant 28 jours) au traitement par melphalan et prednisone a augmenté les taux de rémission (75 % vs 33,3 %, p = 0,009) (684). Dans cette étude, les taux de NF- κ B, de VEGF et de TNF étaient significativement plus faibles dans le groupe curcumine, les taux de TNF étant fortement corrélés à la rémission (OR = 1,35 ; IC à 95 % = 1,03-1,76 ; p = 0,03). Dans un essai de phase IIa, ouvert, des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie par fluorouracile/oxaliplatin (FOLFOX) ou par FOLFOX associé à 2 g de curcumine orale par jour (CUFOX) (714). Dans la population en intention de traiter, le HR pour la survie globale était de 0,34 (IC à 95 % : 0,14-1,76 ; p = 0,03). 0,82 ; P = 0,02) (médiane de 200

et 502 jours pour les protocoles FOLFOX et CUFOX, respectivement. Dans une étude prospective de phase II à un seul bras, Pastorelli et al. ont évalué l'utilisation d'un complexe phytosomique de curcumine (2 g/jour) en association avec la gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas avancé. (715) La survie globale médiane des patients traités par gemcitabine en monothérapie est de 5,7 mois. (716)

Ces chercheurs ont rapporté un taux de réponse de 27,3 %, avec 34,1 % de stabilisations de la maladie et un taux de contrôle global de la maladie de 61,4 %. La survie médiane sans progression et la survie globale étaient respectivement de 8,4 et 10,2 mois. Saghatelyan et al. ont randomisé 150 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique avancé pour recevoir soit du paclitaxel associé à un placebo, soit du paclitaxel associé à de la curcumine, une fois par semaine pendant 12 semaines, avec un suivi de 3 mois (717). Dans cette étude, la curcumine était administrée par voie intraveineuse. L'analyse en intention de traiter a révélé que le taux de réponse objective de la curcumine était significativement supérieur à celui du placebo (51 % contre 33 %).

p<0,01) à 4 semaines de suivi. La différence entre les groupes était encore plus marquée lorsque seuls les patients ayant terminé le traitement étaient inclus (61 % contre 38 %, odds ratio = 2,64, p<0,01).

Des études d'escalade de dose ont montré que jusqu'à 10 g de curcumine par jour étaient bien tolérés. Les patientes atteintes d'un cancer du sein ayant pris 6 g/jour de curcumine pendant 7 semaines et les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant pris 3 g/jour de curcumine pendant 9 semaines n'ont présenté aucun effet indésirable. [301,353,389]

Types de cancers pour lesquels la curcumine (curcuma) pourrait être bénéfique : La curcumine (curcuma) pourrait être bénéfique pour les types de cancers suivants : colorectal, poumon, pancréas, sein, prostate, leucémie myéloïde chronique, foie, estomac, tumeurs cérébrales, ovaire, peau, tête et cou, lymphome, œsophage et myélome. (680, 698)

Formulations et précautions d'emploi :

L'utilisation de la curcumine est limitée par sa faible solubilité, son absorption et sa biodisponibilité. La manipulation et l'encapsulation de la curcumine dans une formulation nanovectrice peuvent pallier ces limitations.

Ces inconvénients majeurs pourraient être surmontés et potentiellement conduire à une efficacité thérapeutique bien supérieure.

Dans un modèle murin de lymphome de Hodgkin, la formulation de curcumine dans des nanoparticules lipidiques solides a démontré une activité anticancéreuse plus importante que la curcumine seule. (718) Les préparations ou formulations de nano-curcumine conçues pour améliorer l'absorption sont donc recommandées. (719-722)

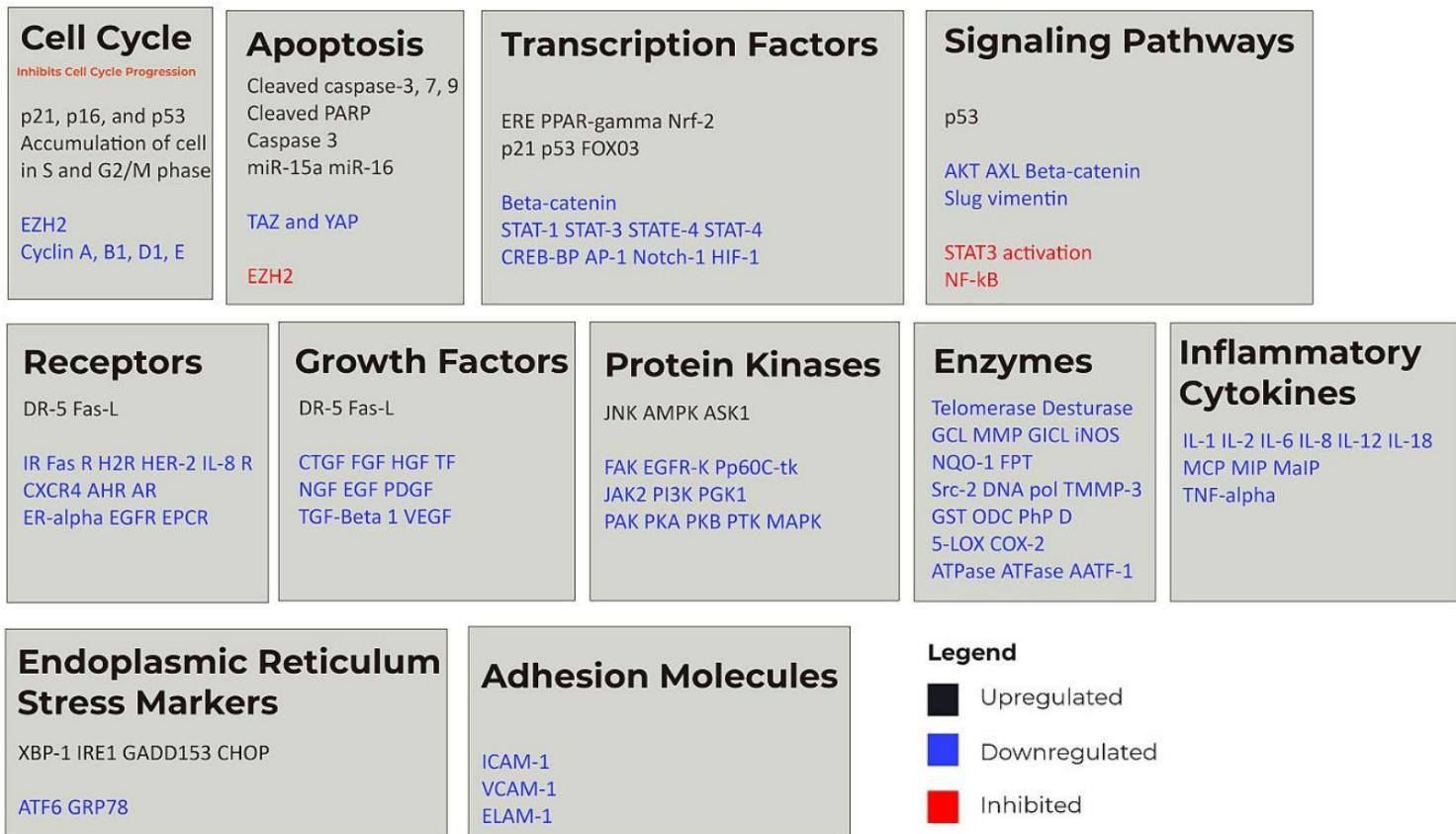


Figure 10. Curcumine - un agent anticancéreux aux multiples facettes [Source : Dr. Mobeen Syed]

Note de bas de page pour la figure 10. Voir l'annexe 3.

Aux États-Unis, une part importante (55 %) du marché des compléments alimentaires à base de curcuma est constituée de produits formulés pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine, notamment des produits brevetés où les extraits de curcuminoïdes sont souvent associés à un type de support lipophile pour augmenter l'absorption, ou des produits combinant la curcumine à la pipérine pour diminuer le métabolisme. (723)

Cependant, la qualité de ces produits pouvant varier, nous recommandons l'utilisation de compléments alimentaires de qualité USP.

De plus, les thérapies combinées à base de nanoformulations se sont révélées prometteuses.

une approche prometteuse pour les systèmes d'administration de médicaments. (724) Un système de co-administration de nanomédicaments incorporant des agents chimiothérapeutiques a démontré une plus grande sensibilité des cellules cancéreuses. (725, 726)

La curcumine est considérée comme « généralement sûre » par la Food and Drug Administration (FDA) américaine. (727) Aucune toxicité n'a été observée pour des doses allant jusqu'à 8 à 10 g/jour. (695, 696, 698, 712, 728, 729)

Cependant, la diarrhée peut être un effet secondaire fréquent, surtout si la dose quotidienne dépasse 4 g. (695)

L'atteinte hépatique (hépatite) est une complication rare et, par conséquent, les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés lors d'une utilisation à long terme. (730)

La curcumine ne semble pas présenter d'effets négatifs manifestes, mais il a été observé que ce composé peut inhiber plusieurs sous-types de cytochromes P450, notamment le CYP2C9 et le CYP3A4 (698, 731). Par conséquent, des interactions médicamenteuses ont été rapportées avec divers médicaments, dont des antidépresseurs, des antibiotiques et des anticoagulants comme la warfarine et le clopidogrel (698, 732). La curcumine possède des effets anticoagulants et peut prolonger les saignements chez les personnes sous anticoagulants (698, 733).

6. Ivermectine

L'ivermectine est un antiparasitaire macrolide largement utilisé pour traiter de nombreuses maladies parasitaires, telles que l'onchocercose, l'éléphantiasis et la gale. Satoshi Ōmura et William C. Campbell ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2015 pour la découverte de l'efficacité de l'ivermectine contre les maladies parasitaires. L'ivermectine a été approuvée par la FDA pour un usage humain en 1978. Récemment, des scientifiques ont découvert que l'ivermectine possède de puissants effets anticancéreux. Il a été démontré que l'ivermectine inhibe la prolifération de plusieurs cellules tumorales en régulant de multiples voies de signalisation. (734-736)

Voies et mécanismes anticancéreux. En 1996, Didier et al. ont découvert que l'ivermectine pouvait inverser efficacement la multirésistance tumorale aux médicaments ; il s'agit de la première activité antitumorale rapportée pour l'ivermectine (737). Depuis, de nombreuses études ont révélé que l'ivermectine exerçait des effets antitumoraux via de multiples cibles, notamment le canal chlorure, la protéine PAK1, la voie de signalisation Akt/mTOR, les récepteurs P2X4/P2X7, la voie WNTTCF, le domaine SIN3, l'hélicase NS3 DDX23 et les gènes Nanog/Sox2/Oct4 (738).

Des données expérimentales ont démontré que l'ivermectine inhibait la prolifération de plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein (739). Ce mécanisme impliquait l'inhibition, par l'ivermectine, de la voie Akt/mTOR, induisant ainsi l'autophagie. Il a été démontré que l'ivermectine inhibait la prolifération de lignées cellulaires de tumeurs mammaires canines en bloquant le cycle cellulaire par l'inhibition de la voie Wnt (740). Dans une étude de criblage d'inhibiteurs de la voie Wnt, l'ivermectine a inhibé la prolifération de plusieurs cancers, notamment le cancer colorectal, et a favorisé l'apoptose en bloquant cette voie (741). Parmi les autres cancers présentant une voie Wnt active et inhibés par l'ivermectine, on compte les carcinomes du poumon, de l'estomac, du col de l'utérus, de l'endomètre et du poumon, ainsi que les mélanomes et les gliomes (741).

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) désigne un cancer qui ne présente aucune expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il s'agit du sous-type de cancer du sein le plus agressif, associé au pronostic le plus défavorable. (742) De plus, aucun traitement médicamenteux applicable en clinique n'est actuellement disponible. Une étude de criblage de médicaments sur le CSTN a montré que l'ivermectine entraînait une altération de l'auto-renouvellement clonogénique in vitro.

Inhibition de la croissance tumorale et des métastases in vivo par blocage du domaine d'interaction SIN3.(743)

L'ivermectine exerce un effet antitumoral via la voie d'autophagie. L'utilisation d'inhibiteurs de l'autophagie comme la chloroquine et la wortmannine, ou l'inhibition de l'expression de Bclin1 et Atg5 par siRNA pour inhiber l'autophagie, a entraîné une réduction significative de l'activité anticancéreuse de l'ivermectine. (739)

L'ivermectine induit l'apoptose des cellules cancéreuses principalement par la voie mitochondriale (734). Chen et al. ont démontré que l'ivermectine inhibait la viabilité et induisait l'apoptose des cellules de carcinome épidermoïde de l'œsophage par une voie mitochondriale (744). La protéine de choc thermique 27 (HSP27) est fortement exprimée dans de nombreux cancers et favorise l'expression des oncogènes.

L'ivermectine inhibe la phosphorylation et la dépolymérisation de HSP27 médiées par MAPKAP2, bloquant ainsi la signalisation de survie régulée par HSP27 et les interactions entre les protéines clientes et les oncoprotéines. (745) Chen et al. ont démontré que l'ivermectine inhibait la viabilité et induisait l'apoptose des cellules de carcinome épidermoïde de l'œsophage par un mécanisme mitochondrial. De plus, Sharmeen et al. ont démontré que l'ivermectine induisait une hyperpolarisation membranaire dépendante du chlorure et la mort cellulaire dans les cellules leucémiques. (746) Li et al. ont démontré que l'ivermectine induisait une autophagie non protectrice en régulant négativement PAK1 et l'apoptose dans les cellules d'adénocarcinome pulmonaire.

(738) Hu et al. ont démontré que l'ivermectine augmentait l'efficacité de la chimiothérapie dans une lignée cellulaire d'ostéosarcome. (747)

L'ivermectine exerce une activité anticancéreuse en influençant le microenvironnement tumoral. Elle diminue le nombre de MDSC et de Tregs et cible les CSC (233, 748). De plus, l'ivermectine inhibe l'action des TAM, qui produisent des signaux cytokiniques aberrants inhibant l'apoptose tumorale via plusieurs voies, notamment celle du TGF-β, et augmente également l'expression du gène suppresseur de tumeur p53.

Bien que plusieurs médicaments antiparasitaires, dont l'ivermectine, le mèbendazole et le niclosamide, aient démontré des effets anticancéreux, il est important de rappeler que le cancer n'est PAS une maladie parasitaire, contrairement à ce que la presse grand public et certains cliniciens ont pu laisser entendre. Rien ne prouve que le cancer soit causé par une maladie parasitaire ou lié à celle-ci. Ces médicaments agissent par des voies biochimiques spécifiques aux cellules cancéreuses, distinctes de leurs mécanismes d'action antiparasitaires.

Études cliniques :

Bien que de nombreuses études in vitro aient démontré l'efficacité de l'ivermectine contre plusieurs cancers, son efficacité clinique rapportée se limite à de petites séries de cas (749, 750). Cependant, l'ivermectine semble être largement prescrite dans le monde entier pour le traitement du cancer. De plus, nous avons connaissance de plusieurs cas isolés de tumeurs solides ayant présenté une réponse spectaculaire à des protocoles de traitement repositionnés incluant l'ivermectine.

Types de cancers pour lesquels l'ivermectine pourrait être bénéfique :

L'ivermectine a montré une activité in vitro contre les cancers suivants : cancer du sein (y compris le cancer du sein triple négatif), de l'estomac, du col de l'utérus, de l'œsophage, de l'endomètre, du foie, de la prostate, du rein et de l'ovaire, ainsi que le cholangiocarcinome, les mélanomes, la leucémie, le lymphome et les gliomes. (734)

Posologie et précautions :

La posologie optimale de l'ivermectine reste incertaine. De Castro et al. ont rapporté l'utilisation de 1 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 6 mois chez trois patients pédiatriques atteints de LAM réfractaire, sans effets indésirables. (749) Ishiguro et al. ont rapporté l'utilisation d'ivermectine à la dose de 12 mg deux fois par semaine. (750) Des observations cliniques suggèrent qu'une dose quotidienne de 12 à 18 mg pourrait être efficace (prescrite indéfiniment). Compte tenu du profil de sécurité remarquable de l'ivermectine, un traitement à long terme à cette dose semble sûr. Comme mentionné précédemment, l'ivermectine pourrait agir en synergie avec le mèbendazole. L'ivermectine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, elle est probablement inefficace dans le traitement des tumeurs cérébrales. De plus, la prudence est de mise chez les patients présentant une altération de la barrière hémato-encéphalique.

7. Mèbendazole/Fenbendazole/Albendazole

Voies et mécanismes anticancéreux. Le mèbendazole

(MBZ), un composé initialement développé pour traiter les vers parasites, agit en perturbant de façon fatale la formation des microtubules cellulaires dans les cellules cancéreuses anormales, un processus qui se produit lors de la division cellulaire. À l'instar des autres benzimidazoles, le MBZ se lie au domaine de liaison à la colchicine de la tubuline et semble agir par des mécanismes à la fois dépendants et indépendants de p53 (751). Le MBZ inhibe de nombreux facteurs impliqués dans la progression tumorale, tels que la polymérisation de la tubuline, l'angiogenèse, les voies de survie cellulaire, les métalloprotéinases matricielles et les transporteurs de protéines de résistance multidrogue (752). Le MBZ inhibe les cellules souches cancéreuses ; ce mécanisme d'action est essentiel à la prévention des métastases (231, 752). De plus, dans un modèle murin de glioblastome juvénile, le MBZ a réduit la croissance et l'invasion des cellules tumorales, évaluées *in vitro* et *in vivo*, par l'inhibition des voies de la glutaminolyse et de la glycolyse. (314) Dans cette étude, l'effet de la cétose et du MBZ était synergique pour inhiber la croissance tumorale.

Le MBZ diminue l'activité de la voie Hedgehog, fréquemment impliquée dans les gliomes, les mélanomes, les cancers du poumon, de l'ovaire et colorectal (163). Le MBZ inactive Bcl-2 et active les caspases, favorisant ainsi l'apoptose des cellules cancéreuses et la libération du cytochrome c, lequel induit également l'apoptose dans les cellules malignes. Le benzimidazole module la voie MAPK, généralement hyperactive, en l'orientant vers la voie apoptotique plutôt que vers la voie anti-apoptotique. Il déstabilise également les microtubules, protéines structurales essentielles au maintien de l'intégrité cellulaire lors de la mitose, entre autres fonctions .

Il interfère avec le métabolisme des cellules cancéreuses dépendant de la glycolyse, dont la plupart des cancers sont fortement dépendants, et agit également comme inhibiteur de la phosphorylation oxydative mitochondriale, ou OXPHOS, ce qui réduit l'énergie résiduelle disponible via la voie de production d'ATP métabolique ordinaire.

Le MBZ peut traverser la barrière hémato-encéphalique et il a été démontré qu'il ralentit la croissance des gliomes en ciblant les voies de signalisation impliquées dans la prolifération, l'apoptose, l'invasion et la migration cellulaires, ainsi qu'en rendant les cellules gliales plus sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie conventionnelles. (753)

Le MBZ peut également sensibiliser les cellules cancéreuses aux traitements conventionnels, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, renforçant ainsi leur potentiel antitumoral combiné et confirmant son utilité potentielle en tant que traitement adjuvant associé à la chimiothérapie traditionnelle. (753) En association avec une chimiothérapie à faible dose, il existe également des preuves que ces médicaments contribuent à la destruction des macrophages associés à la tumeur, cellules susceptibles de favoriser un microenvironnement propice à la prolifération du cancer.

Études cliniques :

L'utilisation des benzimidazoles en cancérologie se limite à quelques cas cliniques (754, 755) et à une petite série de cas (756). Le mèbendazole entre dans la composition de la polychimiothérapie utilisée dans l'étude METRICS (267). L'utilisation des benzimidazoles, et en particulier du fenbendazole, a suscité un vif intérêt en tant que médicament repositionné en cancérologie, notamment suite à l'expérience rapportée par Joe Tippens (154).

En 2016, Tippens a reçu un diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules avec métastases étendues. Sur les conseils d'un ami vétérinaire, il a pris du fenbendazole associé à de la nanocurcumine, et trois mois après le début de ce traitement, son PET scan était parfaitement normal.

Il est resté en vie et en bonne santé jusqu'à aujourd'hui ; cependant, certaines questions subsistent quant à sa guérison apparente.

Types de cancers pour lesquels le mèbendazole peut être bénéfique

Il a été démontré qu'une grande variété de cancers, y compris le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer corticosurrénalien, le cancer colorectal, le mélanome chimiorésistant, le glioblastome multiforme, le cancer du côlon, la leucémie, l'ostéosarcome/sarcome des tissus mous, le sarcome myéloïde aigu, le cancer du sein (canalaire infiltrant ER+), le cancer du rein et le carcinome de l'ovaire, sont sensibles aux benzimidazoles, y compris le MBZ. (260, 751-753, 757-766)

Posologie et précautions :

Nous recommandons 100 à 200 mg de mèbendazole par jour. Le prix du mèbendazole aux États-Unis a explosé après la découverte de son activité anticancéreuse (555 \$ pour un seul comprimé de 100 mg ?).

Cependant, le mèbendazole est disponible auprès de pharmacies de préparation magistrale internationales (Inde) et locales pour un prix variant de 0,25 \$ à 2 \$ pour un comprimé de 100 mg. L'ivermectine peut être envisagée comme alternative si le mèbendazole n'est pas disponible. Toutefois, il est probable que l'association de ces deux médicaments puisse avoir une activité anticancéreuse additive ou synergique.

8. Thé vert

Voies et mécanismes anticancéreux. Le thé vert est une source importante de catéchines, un type de flavonoïde, qui comprend l'épigallocatéchine gallate (EGCG), l'épigallocatéchine (EGC), l'épicatéchine gallate (ECG) et l'épicatéchine (EC). L'EGCG est la catéchine la plus abondante dans les feuilles de thé fraîches, représentant plus de 40 % de la teneur totale en catéchines (242). Il a été démontré que les catéchines du thé vert (CTV) inhibent la croissance tumorale dans plusieurs modèles expérimentaux (767-769). De plus, les CTV pourraient présenter une activité anticancéreuse synergique en association avec d'autres composés.

Les composés phytochimiques, notamment le resvératrol (770, 771), et les GTC, en particulier l'EGCG, pourraient jouer un rôle dans la prévention et le traitement des cancers (772), notamment ceux qui dépendent de la voie du glutamate comme source d'énergie. La glutamate déshydrogénase mitochondriale (GDH) catalyse la désamination oxydative du L-glutamate. L'activation de la GDH est étroitement corrélée à une augmentation de la glutaminolyse. De plus, le glutamate sert de messager intracellulaire mitochondrial lors de l'oxydation du glucose, et la GDH participe à ce processus en synthétisant le glutamate (773). Li et ses collaborateurs ont démontré *in vitro* que l'EGCG inhibe allostériquement la GDH à des concentrations nanomolaires (311, 312).

Les GTC jouent un rôle anticancérigène important en modulant la transmission du signal par la régulation ciblée de multiples maillons des voies de signalisation activées ou inhibées dans les cellules cancéreuses (242). L'EGCG régule les voies de signalisation en interagissant avec des récepteurs membranaires. L'EGCG inhibe significativement l'expression du VEGF et réduit le nombre de ses récepteurs. L'inactivation de la voie de signalisation du VEGF supprime l'angiogenèse, une stratégie courante pour inhiber la carcinogenèse. L'EGCG active la PKA, qui déphosphoryle des protéines apparentées telles que le suppresseur de tumeur Merlin et inhibe la prolifération des cellules cancéreuses (774). L'EGCG inhibe la phosphorylation de STAT3 en bloquant la phosphorylation de JAK2. STAT3 supprime les réponses immunitaires antitumorales et favorise la prolifération et la migration des cellules cancéreuses. L'EGCG inhibe la voie de signalisation MAPK en entrant en compétition avec les protéines en aval pour leurs sites de phosphorylation. L'EGCG inhibe la voie Wnt en phosphorylant la β-caténine et en favorisant sa dégradation. L'EGCG inhibe les facteurs de transcription impliqués dans l'activation de la voie Sonic hedgehog. L'EGCG inhibe l'activité des MMP2 et MMP9 et favorise l'expression de l'inhibiteur tissulaire des MMP (TIMP1/2) afin de supprimer l'invasion et la métastase des cellules tumorales. (774) Il a été démontré que l'extrait de thé vert supprime les cellules souches cancéreuses. (775, 776)

Les GTC exercent des effets anticancéreux par des voies supplémentaires (242). Ils exercent une activité pro-apoptotique puissante et sélective *in vitro* et *in vivo* dans les cellules cancéreuses via plusieurs voies (767, 768, 777). Les GTC inhibent les cellules A549 en régulant leur arrêt du cycle cellulaire, en augmentant l'expression de p21 et p27 et en inhibant l'expression de p-AKT et de la cycline E1 de manière dose-dépendante dans les cellules cancéreuses (778). L'EGCG inhibe la prolifération des cellules cancéreuses pulmonaires humaines en ciblant la voie de signalisation de l'EGFR.

Il a été démontré que les GTC modifient le microenvironnement tumoral (TME), atténuant ainsi l'immunosuppression et le risque de métastases. (771) Les flavonoïdes, y compris les GTC (et le resvératrol), sont de puissants modulateurs de l'expression des gènes pro-inflammatoires et présentent donc un grand intérêt en tant qu'agents capables de supprimer sélectivement des cibles moléculaires au sein du TME pro-inflammatoire.

Il a été démontré que les GTC augmentent le ratio de lymphocytes T cytotoxiques actifs sur lymphocytes T régulateurs (Tregs) dans les tumeurs, ce qui indique un passage des tumeurs « froides » à des tumeurs « chaudes » et une amélioration significative des immunothérapies antitumorales. (779) Les GTC exercent des effets anticancéreux en renforçant l'immunité antitumorale via l'axe PD-1 et les voies TLR4. (780, 781) De plus, les GTC repolissent les macrophages associés aux tumeurs (macrophages M2 vers macrophages M1), déclenchant une réponse immunitaire et limitant les métastases. (782) Il a été démontré que les GTC atténuent l'immunosuppression médiée par les MDSC et augmentent les proportions de lymphocytes T CD4+ et CD8+. (783)

Des études ont montré que 20 % des décès liés au cancer étaient directement imputables à la cachexie cancéreuse induite par les TLR, au cours de laquelle les cellules cancéreuses libèrent des protéines de choc thermique qui agissent comme agonistes des TLR-4 dans les macrophages, les muscles squelettiques et les adipocytes, provoquant une transduction du signal en aval. L'EGCG régule efficacement à la baisse la voie de signalisation des TLR-4. (781)

Les GTC inhibent l'accumulation des MDSC, ce qui entraîne la restauration de l'IFN-γ, l'amélioration de l'activité des lymphocytes T CD8+ et du rapport CD4+/CD8+, favorisant ainsi la réponse immunitaire contre les cellules tumorales. (242) De plus, un mélange phytochimique contenant des GTC a exercé une activité antitumorale par repolarisation des lymphocytes T M2-

Les macrophages polarisés ont induit la production d'IL-12, qui recrute les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK au sein du microenvironnement tumoral. (782)

Outre tous ces effets bénéfiques, les catéchines (GTC) potentialisent les effets des agents chimiothérapeutiques conventionnels. Grâce à leur action sur les principales voies de signalisation *in vivo*, les catéchines sont souvent utilisées comme agents sensibilisants en association avec des chimiothérapies. L'association de médicaments anticancéreux avec des catéchines, administrée avant ou après le traitement, réduit la toxicité de ces médicaments et améliore leur efficacité clinique en accélérant l'apoptose des cellules cancéreuses. (242) De manière significative, l'association de plusieurs chimiothérapies avec des GTC améliore la sensibilité des cellules à la chimiothérapie, permettant ainsi de réduire la dose administrée. (242)

De nombreuses

études cliniques et de nombreux modèles expérimentaux ont exploré les mécanismes d'action anticancéreux des catéchines du thé. Ces données sont étayées par des données épidémiologiques, une série de cas de patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B (784), plusieurs rapports de cas (785, 786) et un essai contrôlé randomisé. Une méta-analyse portant sur 18 cohortes prospectives et 25 études cas-témoins a mis en évidence une association inverse significative entre la consommation de catéchines du thé et le risque de divers cancers, avec un risque relatif (RR) de 0,935 (IC à 95 % : 0,891-0,995). 0,981). (242) De même, une revue systématique et une méta-analyse réalisées par Kim et al., incluant 64 études observationnelles (cas-témoins ou cohortes), ont démontré que le GTC réduisait significativement le risque de cancers gastro-intestinaux (bouche, estomac, colorectal, voies biliaires et foie), de cancer du sein et de cancers gynécologiques (endomètre et ovaire), ainsi que de leucémie, de cancer du poumon et de cancer de la thyroïde. (251) Dans une étude de phase I de recherche de dose chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, l'EGCG a été bien toléré et une diminution du nombre absolu de lymphocytes et/ou des adénopathies a été observée chez la majorité des patients. (787) Lemanne et al. ont rapporté le cas d'un patient ayant présenté une rémission complète et durable de sa leucémie lymphoïde chronique (LLC) après l'administration d'une forte dose d'EGCG. (786) Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, un traitement de 600 mg/jour de catéchines de thé vert a réduit le risque de cancer de la prostate de 30 % à 3 % chez les hommes atteints d'une néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade. (313)

Types de cancers pour lesquels le thé vert pourrait être bénéfique : Les catéchines du thé vert pourraient être efficaces contre diverses tumeurs, notamment les cancers de la prostate, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, du côlon-rectum, du poumon, du foie et de la vésicule biliaire, ainsi que le glioblastome et le mélanome. (242) Les catéchines du thé vert semblent particulièrement bénéfiques pour le cancer de la prostate et le cancer du sein. (309, 313, 767-770, 783, 788)

Posologie et précautions :

La dose recommandée de catéchines du thé vert est de 500 à 1 000 mg par jour. Il est préférable de prendre l'extrait de thé vert pendant ou après un repas, plutôt qu'à jeun. (252) L'extrait de thé vert a rarement été associé à une toxicité hépatique. (789) L'innocuité de l'extrait de thé vert a été évaluée par le Comité d'experts sur l'information relative aux compléments alimentaires (DSIEC) de la Pharmacopée américaine (USP). (252) Le DSIEC a conclu que « lorsque les compléments alimentaires contenant des extraits de thé vert sont utilisés et formulés de manière appropriée, le Comité n'a pas connaissance de problèmes de sécurité importants qui empêcheraient l'élaboration d'une monographie ». (252) Sur la base de ces données, nous recommandons de prendre les extraits de thé vert aux doses recommandées par le fabricant. Il est conseillé de réaliser régulièrement des bilans hépatiques chez les patients prenant de l'extrait de thé vert, et ce dernier doit être évité ou utilisé avec prudence chez les personnes souffrant d'une maladie hépatique sous-jacente.

9. Acides gras oméga-3

Le terme « acides gras polyinsaturés oméga-3 » désigne un groupe d'acides gras polyinsaturés (AGPI) possédant une double liaison carbone-carbone sur le troisième atome de carbone (position n-3) à partir de l'extrémité méthyle de la chaîne carbonée. L'acide alpha-linolénique (ALA, AGPI à 18 carbones d'origine végétale), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, AGPI à 20 carbones d'origine marine) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, AGPI à 22 carbones d'origine marine) sont les AGPI oméga-3 les plus courants. (790)

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont porté sur les effets thérapeutiques des acides gras oméga-3 contre différentes maladies humaines, telles que les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives et le cancer (790). Ces études ont démontré l'utilité clinique et l'innocuité de ces substances naturelles. Plus récemment, il a été démontré que les acides gras oméga-3 améliorent le pronostic de certains types de cancer, l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie, ainsi que la qualité de vie (790). De plus, les acides gras oméga-3 améliorent la cachexie cancéreuse.

Voies et mécanismes anticancéreux Les quatre

principales activités antinéoplasiques des acides gras oméga-3 qui ont été proposées sont : (i) la modulation de l'activité de la cyclooxygénase (COX) ; (ii) l'altération de la dynamique membranaire et de la fonction des récepteurs de surface cellulaire ; (iii) l'augmentation du stress oxydatif cellulaire ; et (iv) la production de nouveaux médiateurs lipidiques anti-inflammatoires, notamment les résolvines, les protectines et les marésines. (791, 792)

Les acides gras oméga-3 sont en compétition avec l'acide linoléique (AL) comme nutriment clé dans le cancer. Le rapport entre ces deux classes d'acides gras est important car les oméga-3 et les oméga-6 partagent les mêmes voies biochimiques et peuvent entrer en compétition, engendrant des déséquilibres. Le précurseur des acides gras oméga-6, l'AL, est associé à une réponse pro-inflammatoire. La progression du cancer semble être influencée par le rapport oméga-3/oméga-6 dans l'alimentation, plutôt que par leur consommation individuelle. (790) Alors que l'AL favorise la survie des cellules tumorales en empêchant leur mort, les acides gras oméga-3 favorisent l'autodestruction de ces cellules, limitant ainsi la croissance du cancer. Les acides gras oméga-3, en particulier l'EPA et le DHA,

Les acides gras oméga-3 influencent la réplication, le cycle cellulaire et la mort des cellules cancéreuses. Dans ce contexte, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'ils sensibilisent les cellules tumorales aux médicaments anticancéreux. Les acides gras oméga-3 modulent également plusieurs voies de signalisation, notamment l'expression de gènes impliqués dans de multiples voies telles que NF- κ B, Notch, Hedgehog, Wnt et les MAP kinases (MAPK). (793) Ils inhibent la formation de prostanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandine E2), responsables de la réponse inflammatoire, de la croissance cellulaire, de l'apoptose, de l'angiogenèse et des métastases. (794) L'EPA et le DHA induisent l'apoptose dans les lignées cellulaires du cancer du sein par l'activation de l'expression de Bcl2 et de la pro-caspase 8, associée à une réduction de l'activation d'EGFR. (794) Les acides gras oméga-3 peuvent bloquer l'activité des cellules souches cancéreuses du côlon (CSC) auto-renouvelables. (795, 796)

Études cliniques :

Dans un essai contrôlé randomisé prospectif, la consommation d'acides gras oméga-3 et de vitamine D a été associée à une réduction significative du risque de cancer (240). Dans l'étude de cohorte VITAL menée auprès de femmes ménopausées, la consommation actuelle d'huile de poisson a été associée à une réduction du risque de cancer du sein (HR 0,68, IC à 95 % : 0,50-0,92) (797). Une méta-analyse de 16 études de cohorte prospectives examinant la consommation d'acides gras oméga-3 d'origine marine suggère une réduction du risque de cancer du sein chez les personnes ayant les consommations les plus élevées par rapport à celles ayant les consommations les plus faibles d'acides gras polyinsaturés d'origine marine.

(798) Deux grandes études observationnelles ont démontré des relations inverses significatives entre l'apport en acides gras oméga-3 et le risque de néoplasie colorectale. (799, 800)

Une méta-analyse récente de six études cas-témoins prospectives et de cinq études de cohorte a évalué le rapport oméga-3/oméga-6 dans l'apport alimentaire et/ou le rapport oméga-3/oméga-6 dans les phospholipides sériques en lien avec le risque de développer un cancer du sein. (801) Les auteurs ont conclu que chaque augmentation de 1/10 du rapport oméga-3/oméga-6 dans l'alimentation était associée à une réduction de 6 % du risque de cancer du sein, et que chaque augmentation de 1/10 du rapport oméga-3/oméga-6 dans les phospholipides sériques était associée à une réduction de 27 % du risque de cancer du sein.

Des patients atteints de polyposé adénomateuse familiale ayant subi une colectomie et une anastomose iléo-rectale ont été randomisés pour recevoir soit 2 g d'EPA par jour, soit un placebo. Dans cet essai contrôlé randomisé, une réduction de 22,4 % du nombre de polypes a été observée dans le groupe EPA ($p = 0,01$). (802) Une étude de phase II a évalué l'ajout de 1,8 g de DHA par jour à un protocole de chimiothérapie à base d'anthracyclines pour le cancer du sein métastatique. Le groupe DHA a présenté un délai de progression de la maladie et une survie globale significativement plus longs (médiane de 34 mois contre 18 mois). (803) Dans un petit essai contrôlé randomisé, une supplémentation en huile de poisson a augmenté l'efficacité de la chimiothérapie de première ligne chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé. (804)

Des apports plus élevés en EPA et DHA provenant de sources alimentaires ont été associés à une réduction de 25 % des récidives de cancer du sein et à une amélioration de la mortalité globale dans une vaste cohorte de plus de 3 000 femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, suivies pendant une durée médiane de 7 ans. (805) Des études de cohorte évaluant le risque de mortalité par cancer de la prostate et l'apport en acides gras oméga-3 provenant du poisson suggèrent une association entre une consommation plus élevée de poisson et une diminution du risque de décès lié au cancer de la prostate. (806) Dans un petit essai contrôlé randomisé, des patients atteints de leucémie ou de lymphome recevant simultanément

Les patients sous chimiothérapie ont été randomisés pour recevoir 2 g/jour d'huile de poisson ou un placebo pendant 9 semaines. (807) La survie globale à long terme était supérieure dans le groupe ayant reçu de l'huile de poisson ($p < 0,05$). Dans une méta-analyse incluant 12 essais contrôlés randomisés et 1 184 patients atteints de cachexie cancéreuse, l'utilisation d'acides gras oméga-3 était associée à une amélioration significative de la qualité de vie et de la durée de survie (rapport de survie médian : 1,10 ; IC à 95 % : 1,02-1,19 ; $p = 0,014$). (808)

Types de cancers pour lesquels les acides gras oméga-3 peuvent être bénéfiques Les AG oméga-3 peuvent être bénéfiques pour le cancer du sein, le cancer colorectal, la leucémie, le cancer de l'estomac, le cancer du pancréas, le cancer de l'œsophage, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer de la tête et du cou.(790)

Posologie et précautions :

Nous recommandons une dose de 2 à 4 g d'acides gras oméga-3 par jour. Les acides gras oméga-3 peuvent augmenter le risque de saignement et doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous anticoagulants.

10. Berbérine

En fonction du taux de glycémie du patient, les professionnels de santé peuvent envisager d'utiliser la metformine et la berbérine ensemble ou en alternance (en passant de l'une à l'autre pendant un mois à la fois).

Voies et mécanismes anticancéreux : Les mécanismes

anticancéreux de la berbérine comprennent la réduction de la croissance des cellules cancéreuses, la prévention des métastases, l'induction de l'apoptose, l'activation de l'autophagie, le contrôle du microbiote intestinal et l'amélioration des effets d'autres traitements anticancéreux par une action antibactérienne, notamment le contrôle du microbiote intestinal et la prévention de la prolifération des microbes intratumoraux. (809-813)

La berbérine pourrait prévenir la croissance des cellules cancéreuses en stimulant l'expression de miR-214-3p, en diminuant celle de la protéine SCT, en régulant la caténine, en inhibant l'activité de la télomérase et en désactivant les voies de signalisation MAPK (814-816). En augmentant l'expression de p21, p27 et p38 et en diminuant celle de CDK1, CDK4, de la cycline A et de la cycline D1, la berbérine pourrait inhiber la croissance des cellules cancéreuses.

Cellules cancéreuses. (809, 817) Par l'intermédiaire des voies de signalisation AMPK-p53, PI3K/AKT/mTOR, miR19a/TF/MAPK et de la modulation de l'axe CASC2/AUF1/lymphocytes B/Bcl-2, la berbérine favorise l'apoptose des cellules cancéreuses. (811, 818-820) La berbérine diminue l'expression de nombreux gènes liés au microenvironnement tumoral, notamment PDGFRB, COL1A2 et BMP7, et augmente celle de l'E-cadhéchine, inhibant ainsi la dissémination métastatique. (821-823)

La berbérine exerce des effets anticancéreux en influençant le microbiote intestinal. Par exemple, elle augmente le ratio Firmicutes/Bacteroidetes et l'abondance relative des Clostridiales, des Lactobacillaceae, des Bacteroides et d'Akkermansia muciniphila. (812, 813)

La berbérine augmente la radiosensibilité et potentialise les effets des médicaments anticancéreux tels que le cisplatine, le 5-fluorouracile, la doxorubicine, le niraparib et l'icotinib. (824-827)

Études cliniques Bien

que les données cliniques sur les bienfaits de la berbérine soient limitées, une étude randomisée en double aveugle a démontré qu'une dose de 300 mg de berbérine deux fois par jour réduisait significativement le risque de récidive d'adénomes colorectaux après une polypectomie. (828)

Types de cancers pour lesquels la berbérine pourrait être bénéfique

La berbérine présente des effets anticancéreux sur divers types de cancers, notamment ceux du sein, du poumon, de l'estomac, du foie, du côlon-rectum, de l'ovaire, du col de l'utérus et de la prostate. (809-811, 814-820, 822-827, 829)

Posologie et précautions :

Une dose quotidienne totale de 1 000 à 1 500 mg (500 mg deux ou trois fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) est suggérée. La sécrétion d'insuline étant glucose-dépendante, aucun cas d'hypoglycémie n'a été rapporté avec cette plante ; toutefois, la glycémie doit être surveillée et l'effet additif/synergique de la metformine sur le profil glycémique doit être déterminé. La berbérine ne doit pas être prise chez les patients sous ciclosporine, car cette association augmente les concentrations de ciclosporine (contre-indication absolue). La berbérine peut modifier le métabolisme des médicaments suivants, qui doivent être...

À utiliser avec prudence (surveiller les effets) : anticoagulants, dextrométhorphane, tacrolimus (Prograf), phénobarbital, losartan (inhibe l'effet) et sédatifs (voir <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1126/berberine>). Si vous devez subir une intervention chirurgicale, veuillez informer l'équipe d'anesthésie si vous prenez de la berbérine. Il est possible que vous deviez interrompre la prise de berbérine une semaine avant l'intervention.

11. Atorvastatine ou Simvastatine.

Les statines lipophiles semblent être très efficaces dans la prise en charge de plusieurs cancers.

Voies et mécanismes anticancéreux : Les statines

peuvent agir directement sur les cellules tumorales de quatre manières principales : i) suppression de la croissance, ii) induction de l'apoptose, iii) effets anti-invasifs et anti-métastatiques, et iv) effets anti-angiogéniques. Un effet primordial est le blocage de l'activité de l'enzyme HMG-CoA, responsable de la synthèse du cholestérol. De ce fait, la quantité de cholestérol disponible pour la formation des parois cellulaires des tumeurs à prolifération rapide est réduite. Or, les cellules cancéreuses à multiplication rapide nécessitent davantage de cholestérol pour la formation de leurs membranes cellulaires (830, 831). Une diminution de la disponibilité du cholestérol peut limiter la prolifération cellulaire nécessaire à la croissance et à la métastase du cancer. Par ailleurs, les statines modifient l'expression des gènes régulant l'équilibre entre les protéines pro-tumorales et pro-tumorales dans le cancer et peuvent présenter plusieurs avantages pour la destruction des cellules cancéreuses. Des études ont également montré que les statines réactivent les caspases et augmentent la production de PPARy, une autre protéine impliquée dans la mort cellulaire. Les statines réduisent également le nombre de récepteurs du glucose GLUT-1 à la surface des cellules, diminuant ainsi l'activité des cellules cancéreuses en limitant la quantité d'énergie disponible. De plus, les statines inhibent directement l'HMGCR.

elle épouse les réserves de l'organisme en isoprénoides, qui jouent un rôle crucial dans le contrôle de la croissance et de la propagation des cellules cancéreuses. (832)

Des études cliniques

ont démontré que les statines lipophiles réduisent l'incidence et la mortalité toutes causes confondues de plusieurs cancers. Une étude de cohorte rétrospective de 10 ans menée par Farwell et al. a comparé l'utilisation des statines chez une population d'anciens combattants prenant des antihypertenseurs et a constaté qu'en moyenne, les utilisateurs de statines présentaient un risque de cancer de la prostate inférieur de 31 %. (833) Il a été constaté que les AINS

Réduire significativement le risque de cancer de la prostate et agir en synergie avec les statines pour prévenir ce cancer. (834)

Nielsen et al. ont évalué la mortalité chez les patients de l'ensemble de la population danoise ayant reçu un diagnostic de cancer entre 1995 et 2007 (835). Dans cette étude, le rapport de risque ajusté multivarié pour les utilisateurs de statines, comparé aux patients n'ayant jamais utilisé de statines, était de 0,85 (IC à 95 % : 0,82 à 0,87) pour la mortalité par cancer. La réduction des taux de mortalité liés au cancer chez les utilisateurs de statines, comparée aux patients n'ayant jamais utilisé de statines, a été observée pour 13 types de cancer. Zhong et al. ont démontré que les patients ayant utilisé des statines après un diagnostic de cancer présentaient un rapport de risque de 0,81 (IC à 95 % : 0,72 à 0,91) pour la mortalité toutes causes confondues, comparés aux non-utilisateurs ; le bénéfice était le plus marqué pour les cancers colorectal, de la prostate et du sein (836).

Dans une étude de cohorte rétrospective populationnelle portant sur l'utilisation des statines après un diagnostic de cancer de la prostate (837), l'utilisation post-diagnostique de statines était associée à une diminution du risque de mortalité par cancer de la prostate (HR : 0,76 ; IC à 95 % : 0,66 à 0,88) et de mortalité toutes causes confondues (HR : 0,86 ; IC à 95 % : 0,78 à 0,95) ; des doses plus élevées et plus longues entraînaient une incidence plus faible de la mortalité, ainsi que les métastases à distance.

Dans une méta-analyse de 10 études, l'utilisation de statines était associée à une amélioration de la survie sans récidive (SSR ; HR 0,64 ; IC à 95 % : 0,53–0,79) chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. (838) De plus, ce bénéfice en termes de survie semblait limité à l'utilisation de statines lipophiles. De même, Ahern et al. ont réalisé une étude de population chez des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III ; ils ont rapporté une amélioration de 10 %. une réduction des récidives de cancer du sein a été observée chez les femmes ayant reçu une prescription de statine lipophile (le plus souvent la simvastatine). (839) De même, dans les cancers colorectaux et hépatocellulaires, l'utilisation de statines réduit la mortalité spécifique au cancer, en particulier lorsqu'elles sont utilisées avant le diagnostic ou Avant la récidive. (840-842) Dans le cancer du poumon, des études rétrospectives ont montré que les statines réduisent la mortalité spécifique au cancer. (843) Il convient de noter que dans l'étude LUNGSTAR, l'ajout de pravastatine à la chimiothérapie de première ligne dans le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) n'a pas permis d'améliorer le pronostic des patients. (844) Bien qu'il s'agisse d'un essai contrôlé randomisé suffisamment puissant, l'utilisation de la pravastatine, une statine non lipophile, était regrettable et confirme l'idée que seules les statines lipophiles sont bénéfiques chez les patients atteints de cancer.

Types de cancers pour lesquels les statines peuvent être bénéfiques

Sein, prostate, colorectal, hépatocellulaire, poumon, testicule, pancréas, estomac, ovaire, leucémie, cerveau et rein. (676, 832, 835, 845)

12. Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 : sildénafil, tadalafil et vardénafil

Les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiestérase 5, notamment le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, sont largement utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Ces médicaments peuvent également constituer des traitements efficaces contre le cancer.

Voies et mécanismes anticancéreux : Le traitement

par sildénafil influence l'expression de HSP90, une protéine chaperonne qui favorise la dégradation de PKD2, une sérine/thréonine kinase jouant un rôle important dans la prolifération et la viabilité des cellules cancéreuses. (846) Il a été démontré que le sildénafil et le tadalafil inhibent le développement et la progression du carcinome hépatocellulaire induit par l'aflatoxine B1. (847)

Les inhibiteurs de la PDE5 peuvent réduire l'incidence du cancer intestinal en modifiant l'homéostasie épithéliale via le GMPc. Chez un modèle murin, les souris traitées par sildénafil ont présenté une formation de polypes réduite, associée à une différenciation accrue, une prolifération moindre et une inflammation atténuée. (848)

Booth et al. ont démontré que les inhibiteurs de la PDE5 interagissaient de manière plus que additive avec de nombreux agents cytotoxiques, induisant la mort cellulaire (849). Le sildénafil était l'inhibiteur de la PDE5 le plus puissant. Dans cette étude, le traitement par inhibiteurs de la PDE5 et chimiothérapie a favorisé l'autophagie, tandis que l'inactivation du gène Beclin1 a réduit la létalité de cette association médicamenteuse d'environ 50 %.

De plus, ces auteurs ont démontré que le célecoxib (un AINS) et les inhibiteurs de la PDE5 interagissaient de manière plus que additive pour détruire plusieurs types de cellules tumorales, y compris les cellules de gliome humain. (850) Les effets du célecoxib étaient indépendants de la COX-2. L'association médicamenteuse inactivait la voie mTOR, augmentait les niveaux d'autophagie et activait la voie JNK.

L'association d'agents chimiothérapeutiques à base de platine et d'inhibiteurs de la PDE a un effet antiprolifératif supérieur sur les cellules cancéreuses pulmonaires par rapport à la monothérapie par platine. (851) Le sildénafil associé à la curcumine augmente l'efficacité du 5-fluorouracile dans le contrôle des tumeurs colorectales. (852)

Le sildénafil pourrait inhiber la tumorigenèse colique en bloquant le recrutement des MDSC. (853)

Le traitement par sildénafil a réduit le nombre de MDSC infiltrant les tumeurs primaires et les lésions métastatiques et a augmenté le nombre de lymphocytes T CD8+. (854) Les inhibiteurs de la PDE5 réduisent le nombre de Tregs et de CSC et altèrent la fonction des MDSC. (854, 855) Klutzny et al. ont démontré que l'inhibition de la PDE5 élimine les CSC par induction de la voie de signalisation PKA. (856)

études cliniques

Dans une étude portant sur 192 661 patients, l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 s'est avérée associée à une diminution du risque de développer un cancer du côlon. (857) L'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 est associée à un risque plus faible de cancer colorectal chez les hommes présentant des néoplasmes colorectaux bénins. (262) Deux essais cliniques récents, menés chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, ont rapporté que le tadalafil pouvait améliorer la réponse immunitaire systémique ainsi que la réponse tumorale.

L'immunité spécifique est renforcée par la réduction des MDSC et des lymphocytes T régulateurs, ainsi que par l'amélioration de la fonction des lymphocytes T. (858, 859) Huang et al. ont démontré que chez les patients atteints d'un cancer colorectal, l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 après le diagnostic était associée à une diminution du risque de mortalité spécifique au cancer (HR ajusté = 0,82, IC à 95 % : 0,67-0,99) ainsi qu'à une diminution du risque de métastases (HR ajusté = 0,85, IC à 95 % : 0,67-0,99).
IC 0,74-0,98). (860) Dans une analyse de cohorte rétrospective portant sur 3 100 patients atteints d'un cancer de la prostate traités par prostatectomie radicale entre 2003 et 2015, les patients ont été répartis en deux groupes : ceux recevant un inhibiteur de la PDE-5 et ceux n'en recevant pas (groupe témoin). Dans cette étude, l'analyse multivariée a montré que l'administration d'un inhibiteur de la PDE-5 était associée à un risque plus faible de récidive biochimique et décès. (861)

Types de cancers pour lesquels les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 pourraient être bénéfiques

Il a été démontré que les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 sont bénéfiques pour les cancers de la prostate, du sein, du foie, du côlon-rectum, du poumon et de la tête et du cou, ainsi que pour le glioblastome et les leucémies. (854)

Posologie et précautions :

Sildénafil 20 mg par jour ou tadalafil 5 mg par jour. Les inhibiteurs de la PDE5 sont contre-indiqués chez les patients recevant des nitrates ou ayant des antécédents de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.

Malgré sa large marge thérapeutique, le sildénafil peut présenter des effets secondaires cardiovasculaires graves. patients.

13. Disulfirame

En tant qu'inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), le disulfirame (DSF) inhibe toutes les isoformes cytosoliques et mitochondrielles de l'ALDH actuellement identifiées, entraînant une accumulation spécifique d'acétaldéhyde, responsable des effets indésirables liés à la consommation d'alcool. De ce fait, le DSF agit comme un médicament contre l'alcoolisme. Récemment, son efficacité prometteuse dans le traitement du cancer, mise en évidence lors d'études précliniques, a conduit à son repositionnement.

L'effet antitumoral du disulfirame a été rapporté dans de nombreuses études précliniques et récemment sur sept types de cancer chez l'homme : cancer du poumon non à petites cellules, cancer du foie, cancer du sein, cancer de la prostate, cancer du pancréas, glioblastome et mélanome, et a connu une percée réussie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du glioblastome.(862)

Voies et mécanismes anticancéreux : le DSF inhibe la signalisation NF-κB, l'activité du protéasome et l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

Il induit un stress du réticulum endoplasmique (RE) et l'autophagie et a été utilisé comme traitement adjuvant en association avec la radiothérapie ou la chimiothérapie. Le disulfirame (DSF) détruit non seulement les cellules cancéreuses normales, mais cible également les cellules souches cancéreuses (CSC). (863) Le disulfirame se lie à la protéine de localisation nucléaire 4 (NPL4), induisant son immobilisation et son dysfonctionnement, ce qui conduit finalement à la mort cellulaire.

La cytotoxicité du DSF dépend du cuivre (Cu). (864) Le DSF pénètre dans les cellules cancéreuses et chélate le Cu à l'intérieur de celles-ci. Comparés aux tissus normaux, de nombreux cancers présentent des niveaux plus élevés de

Le cuivre intracellulaire (Cu) est augmenté de 2 à 3 fois (865). Le cuivre joue un rôle crucial dans les réactions d'oxydoréduction et déclenche la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le DSF/Cu est un puissant inducteur de la production de ROS et un inhibiteur efficace du protéasome, entraînant l'inhibition de NF-κB. NF-κB est un facteur de transcription induit par les ROS, doté d'une forte activité anti-apoptotique, qui réduit ainsi l'effet pro-apoptotique des ROS (864, 866). Le DSF/Cu active simultanément la voie pro-apoptotique ROS-JNK et inhibe les voies anti-apoptotiques telles que la voie de signalisation NF-κB (867). L'activation des caspases effectrices, notamment l'augmentation du ratio des protéines Bax et Bcl2, indique que la voie apoptotique intrinsèque pourrait être impliquée dans l'apoptose induite par le DSF/Cu. (868) En tant que chélateur d'ions métalliques bivalents, le DSF est susceptible de former un complexe avec le cuivre (DSF/Cu), lequel est plus facilement absorbé par les cellules et exerce des effets cytotoxiques sur diverses cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales. Lorsqu'il est complexé au cuivre, le DSF diminue l'expression de plusieurs gènes impliqués dans les voies de réparation de l'ADN.

Récemment, un nombre croissant d'essais cliniques ont confirmé l'hypothèse selon laquelle la liaison du disulfirame ou de ses métabolites au cuivre induit des effets antitumoraux. Dans une étude portant sur le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, une injection de DSF/Cu a inhibé de façon marquée la croissance tumorale à une concentration de 50 mg/kg, tandis que le DSF seul a montré une efficacité limitée comparée à celle du DSF en association avec le cuivre. (869) Le DSF a finalement exercé des effets inhibiteurs sur les lignées cellulaires de carcinome de la tête et du cou principalement en induisant la mort cellulaire autophagique et en inhibant la progression tumorale dans un modèle de xénogreffe.

Le DSF présente une cytotoxicité envers plusieurs lignées cellulaires cancéreuses modèles *in vitro*, notamment les cancers du sein, du poumon, du pancréas, de la prostate, du foie et de l'ovaire, ainsi que la leucémie myéloïde aiguë, le glioblastome et le mélanome, induisant efficacement l'apoptose dans les cellules cancéreuses. Par exemple, le DSF inhibe la croissance des cellules de glioblastome résistantes au témozolomide (CI90 = 100 nM), mais n'affecte pas les astrocytes humains normaux. Ces cellules, classiquement résistantes au témozolomide, étaient sensibles à 500 nM de DSF, une concentration suffisante pour supprimer la croissance des cellules tumorales pendant 72 h, et leur capacité d'auto-renouvellement était également totalement inhibée. (870, 871) Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) influencent la progression tumorale et la résistance aux agents chimiothérapeutiques.

FROUNT est fortement exprimé dans les macrophages, et sa délétion spécifique aux cellules myéloïdes altère la croissance tumorale. De plus, le DSF agit comme un puissant inhibiteur de FROUNT et diminue l'activité pro-tumorale des macrophages. (872)

Dans les études précliniques, administré en association avec d'autres traitements conventionnels, le DSF exerce un effet thérapeutique synergique sur le cancer. Selon des études *in vivo*, l'activité de chimiothérapies telles que le cisplatine, le témozolomide, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, le sunitinib et l'auranofine est potentialisée par le DSF. (862)

études cliniques

Dans un essai en double aveugle, 64 femmes atteintes d'un cancer du sein ont été traitées avec du ditiocarb sodique (diéthylthiocarbamate) ou un placebo. (873) Après 6 ans, un taux de survie global significativement plus élevé a été observé dans le groupe ditiocarb que dans le groupe placebo (81 % contre 55 %, respectivement).

Les taux de survie sans maladie étaient de 76 % et 55 % dans les groupes ditiocarb et placebo.

respectivement. Le ditiocarbe est le principal métabolite du DSF dans le corps humain et contribue à son mécanisme d'action.

Dans un essai clinique de phase IIb, l'ajout de DSF à une chimiothérapie associant cisplatine et vinorelbine a été bien toléré et a semblé prolonger la survie des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules nouvellement diagnostiqués. (874) L'ajout de DSF et de cuivre au témozolamide semble prolonger la survie sans progression chez les patients atteints de glioblastome. (875-877)

Types de cancers pour lesquels le disulfirame pourrait être bénéfique :

Le DSF pourrait être bénéfique dans les cancers suivants : cancer du sein, du poumon, du pancréas, de la prostate, du foie et de l'ovaire, ainsi que dans la leucémie myéloïde aiguë, le glioblastome et le mélanome. Le DSF et le cuivre pourraient jouer un rôle particulier chez les patients atteints de glioblastome. (862, 864)

Posologie et précautions :

Le DSF est peu coûteux et sa tolérance et son innocuité ont été démontrées au fil des années d'expérience clinique auprès de nombreux patients. Le DSF est généralement administré à une dose de 80 mg trois fois par jour ou de 250 mg une fois par jour, ce qui semble être la dose maximale tolérée. (875, 877) Il convient d'y ajouter du cuivre à la dose de 2 mg trois fois par jour. (876)

14. Ashwagandha

Voies et mécanismes anticancéreux. L'ashwagandha

(Withania somnifera, WS) est utilisée depuis des millénaires dans la région méditerranéenne et en médecine ayurvédique comme aliment fonctionnel et plante médicinale aux propriétés anticancéreuses. (878) Cette plante est un arbuste dressé, grisâtre et persistant, doté de longues racines tubéreuses, de tiges courtes, de feuilles ovales et pétiolées, et de fleurs axillaires et bisexuées verdâtres. Les feuilles, les racines, les tiges et les fleurs possèdent des vertus médicinales, avec 29 métabolites communs extraits des feuilles et des racines. (878) Ses substances actives, qui jouent un rôle crucial dans son action pharmacologique, sont les withanolides et les alcaloïdes. (879)

Des études précliniques ont démontré la capacité de cette plante à réguler la fonction mitochondriale et l'apoptose, et à réduire l'inflammation en inhibant des marqueurs inflammatoires tels que les cytokines (dont l'IL-6 et le TNF- α), l'oxyde nitrique et les espèces réactives de l'oxygène. L'ashwagandha joue un rôle majeur dans l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses ; elle inhibe la prolifération et la migration cellulaires (879-881). Dans les cellules de glioblastome, l'ashwagandha induit un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (882). Dans une lignée cellulaire de la tête et du cou humaine, l'ashwagandha a montré une activité inhibitrice de croissance dose-dépendante, attribuée à une apoptose dépendante des caspases (883). La perte du potentiel de membrane mitochondrial, la libération du cytochrome c et l'activation de la caspase 9 suggèrent que l'ashwagandha induit l'activation de l'apoptose par voie mitochondriale.

Widodo et al. ont démontré l'activité anticancéreuse de l'ashwagandha, médiée par les voies de signalisation p53, d'apoptose et d'insuline/IGF liées à la signalisation ROS, et que la destruction sélective des cellules cancéreuses était médiée par l'induction d'un stress oxydatif. (884) L'activité anticancéreuse

Il a été démontré que les effets de l'ashwagandha sur la prolifération et la migration des lignées cellulaires colorectales sont dus à une réduction de l'activité transcriptionnelle de STAT3 (885). De plus, la voie de signalisation Notch 1 et Notch/AKT/mTOR est inhibée par l'ashwagandha dans une lignée cellulaire du côlon (160). Dans un modèle expérimental de polyposé adénomateuse familiale, l'ashwagandha a été associée à une réduction de 59 % de l'initiation et de la progression des tumeurs et des polypes (261).

L'ashwagandha possède une puissante activité anti-inflammatoire qui exerce probablement un effet majeur sur le microenvironnement tumoral en inhibant l'angiogenèse et les métastases. Une étude menée sur la lignée cellulaire de kératinocytes humains HaCaT a montré qu'une solution aqueuse de racine d'ashwagandha inhibait les voies NF-κB et MAPK (protéine kinase activée par les mitogènes) en diminuant l'expression des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine (IL)-8, l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF-α), l'IL-1β et l'IL-12, et en augmentant l'expression des cytokines anti-inflammatoires. (886)

Dans un modèle *in vivo* et *in vitro*, Jawarneh et al. ont démontré qu'une combinaison d'extrait d'ashwagandha et de jeûne intermittent pourrait constituer un traitement efficace du cancer du sein, en association avec le cisplatine. (881) Cette combinaison a permis de réduire la prolifération des cellules cancéreuses par induction de l'apoptose, tout en diminuant la toxicité hépatique et rénale induite par le cisplatine.

Dans le contexte du

cancer, l'ashwagandha a été étudiée presque exclusivement dans des modèles expérimentaux, les données cliniques concernant son efficacité étant limitées. Biswell et al. ont mené un essai comparatif prospectif ouvert non randomisé auprès de 100 patientes atteintes d'un cancer du sein, comparant une chimiothérapie combinée à l'ashwagandha à une chimiothérapie seule. (422)

Un extrait de racine de *Withania somnifera* a été administré aux patients du groupe d'étude à la dose de 2 g toutes les 8 heures, pendant toute la durée de la chimiothérapie. Les patients du groupe traité présentaient une fatigue significativement moindre et une meilleure qualité de vie. Le taux de survie globale à 24 mois, tous stades confondus, était de 72 % dans le groupe d'étude et de 56 % dans le groupe témoin ; toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Comme indiqué dans la section consacrée à la réduction du stress et au sommeil, l'ashwagandha s'est révélée être un adaptogène sûr et efficace. Des essais contrôlés randomisés (ECR) ont démontré un bénéfice significatif en termes de réduction du stress, d'amélioration des fonctions cognitives et de l'humeur, ainsi que de la qualité du sommeil (405-407). Une méta-analyse de 12 ECR a démontré qu'une supplémentation en ashwagandha réduisait significativement l'anxiété ($p = 0,005$) et le niveau de stress ($p = 0,005$) par rapport à un placebo (410). Bien que l'ashwagandha n'ait pas démontré d'amélioration du pronostic des patients atteints de cancer, compte tenu de ses effets sur la réduction du stress, le sommeil et la qualité de vie, nous recommandons cette plante comme traitement pour ces patients.

Types de cancers pour lesquels l'ashwagandha pourrait être bénéfique :

L'ashwagandha pourrait être efficace contre des cancers tels que ceux du sein, du côlon, du poumon, de la prostate, le glioblastome multiforme, le mélanome et les cancers du sang. (878, 879) L'ashwagandha peut être utilisée seule ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

15. Itraconazole

L'itraconazole est un antifongique courant, développé dans les années 1980, qui diminue la synthèse d'ergostérol en inhibant la lanostérol 14 α -déméthylase, entraînant la destruction de la membrane fongique. (887) L'effet antifongique de l'itraconazole est peu susceptible d'être associé à son activité anticancéreuse ; celle-ci semble être médiée par l'inversion de la chimiorésistance induite par la glycoprotéine P, la modulation des voies de signalisation Hedgehog, mTOR et Wnt/ β -caténine dans les cellules cancéreuses, l'inhibition de l'angiogenèse et de la lymphangiogenèse, et possiblement une interférence avec les interactions entre les cellules cancéreuses et le stroma. (887)

Voies et mécanismes anticancéreux Les mécanismes

anticancéreux de l'itraconazole impliquent probablement le blocage de la glycoprotéine P, une protéine de résistance, une modification du microenvironnement tumoral et la modulation d'autres voies de signalisation liées à la formation tumorale. (887-889) L'itraconazole prévient la croissance et la dissémination des cellules tumorales en bloquant les voies de signalisation Hedgehog et Wnt/ β -caténine, anormalement actives. (887, 888, 890-892) L'itraconazole inhibe également l'angiogenèse, réduit la prolifération des cellules endothéliales et induit un arrêt du cycle cellulaire et l'autophagie. (888, 889, 892-897) L'itraconazole ralentit la progression du cancer en empêchant la phosphorylation des protéines de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR/S6K, ce qui, par conséquent, freine la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. (888, 892, 898) De plus, en inhibant la voie PDGF/PI3K/Akt/mTOR, l'itraconazole réduit considérablement l'angiogenèse. (888, 899)

L'itraconazole se lie au domaine de détection des stéroïls de NPC1, une protéine lysosomale étroitement associée au transport du cholestérol, inhibant ainsi fortement la prolifération cellulaire et l'angiogenèse. L'itraconazole cible également directement le canal anionique voltage-dépendant 1 (VDAC1), une protéine mitochondriale, afin de réguler la voie de signalisation de la protéine kinase activée par l'AMP et l'activité de mTOR. (887, 888, 898, 900)

Le récepteur tyrosine kinase connu sous le nom de récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) appartient à la famille HER. (901) Les voies de signalisation HER impliquées dans la survie, la prolifération, l'adhésion, la migration, la différenciation et la mort cellulaires sont la voie de signalisation de la phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/Akt, la voie de la protéine kinase C (PKC) et la voie de signalisation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK). (901) L'itraconazole inhibe la croissance des cellules cancéreuses en bloquant la voie de signalisation HER2/Akt. Dans les cellules cancéreuses de l'œsophage, il réduit la phosphorylation de la protéine ribosomique S6 en aval, l'expression transcriptionnelle du récepteur tyrosine kinase HER2 en amont et la phosphorylation de la PI3K en amont. (901)

L'itraconazole active la voie ROS, qui à son tour active les protéines caspase et PAPR en aval, induisant l'apoptose. (892) Ceci est réalisé en contrôlant le rapport entre les protéines pro- et anti-apoptotiques. (892) L'itraconazole stimule également la voie du récepteur de mort.

elle stimule l'activation du promoteur de la caspase-8, qui à son tour stimule l'activation de la caspase-3, entraînant finalement l'apoptose, en augmentant la production de la protéine FAS. (892)

La croissance tumorale dépend de l'angiogenèse, elle-même stimulée par la sécrétion de facteurs de croissance par la tumeur. L'itraconazole inhibe l'angiogenèse dépendante du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et du facteur de croissance des fibroblastes basique (bFGF) in vivo, et bloque la progression du cycle cellulaire des cellules endothéliales en phase G1 in vitro (895, 898). L'itraconazole réduit considérablement la capacité du VEGF à se lier à son récepteur 2 (VEGFR2), empêchant ainsi l'activation de VEGFR2 et de la phospholipase C1, un substrat direct de VEGFR2 (895, 898).

études cliniques

Les données précliniques et cliniques relatives à l'itraconazole suggèrent une efficacité anticancéreuse potentielle en monothérapie ou en association. (888-891, 893, 894, 896, 897, 899, 902-908) Selon une étude clinique de phase II, l'itraconazole associé à une chimiothérapie conventionnelle (pémétrexed) a significativement augmenté la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de cancer du poumon, ce qui indique que les propriétés anti-angiogéniques du médicament sont responsables de ces résultats positifs. (888)

Des études rétrospectives ont confirmé le bénéfice en termes de survie du traitement par itraconazole dans les cancers réfractaires, notamment le cancer de l'ovaire à cellules claires, le cancer du sein triple négatif, le cancer du pancréas et le cancer des voies biliaires, par rapport aux rapports précédents. (907-910)

Dans le cancer du pancréas, un traitement par itraconazole associé à une chimiothérapie a été instauré en cas de progression de la maladie sous chimiothérapie. (907) Au total, 38 patients ont reçu du docétaxel (35 mg/m²), de la gemcitabine (1 000 mg/m²) et du carboplatine (4 mg/mL) en association avec de l'itraconazole (400 mg), ce qui a permis d'observer une survie globale médiane de 11,4 mois. Une réponse complète et 13 réponses partielles ont été observées, soit un taux de réponse de 37 %.

Dans un essai clinique randomisé de phase II portant sur le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, 46 patients naïfs de chimiothérapie ont été inclus ; parmi eux, 29 ont reçu un traitement par itraconazole à forte dose (600 mg/jour) et 17 à faible dose (200 mg/jour). (893) Les taux de survie sans progression (SSP) de l'antigène prostatique spécifique (PSA) à 24 semaines étaient de 48,0 % et 11,8 %, avec une SSP médiane de 11,9 et 35,9 semaines respectivement dans les groupes à forte et faible dose.

Selon une étude de cohorte, l'itraconazole présente des effets anti-vasculaires, anti-métaboliques et anticancéreux précoces dépendants de la concentration chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). (902)

Types de cancers pour lesquels l'itraconazole peut être bénéfique

L'itraconazole peut être utile comme traitement adjuvant du cancer de la prostate, du pancréas, du poumon, du sein, de l'œsophage, de l'estomac et des voies biliaires. Il peut également être associé à l'hémangiome. (887, 888, 890-892, 894, 897, 901, 904, 905, 907)

Posologie et précautions

L'itraconazole est recommandé à la dose de 100 mg/jour. Cette dose peut être augmentée jusqu'à 400 mg/jour.

L'itraconazole est un antifongique classique approuvé par la FDA et présentant un excellent profil de sécurité (888).

Cependant, à cette posologie, une surveillance étroite de la fonction hépatique est indispensable en raison du risque d'hépatotoxicité. Plusieurs études suggèrent néanmoins des contre-indications à l'itraconazole, notamment en raison d'interactions avec d'autres médicaments anticancéreux tels que le rituximab, la cimétidine et les statines (911, 912) .

16. Gui

Le gui blanc européen (*Viscum album L.*), plante à feuilles persistantes qui pousse comme semi-parasite sur les arbres, est utilisé depuis longtemps dans le traitement des patients atteints de cancer, notamment en Europe continentale. Un grand nombre de patients cancéreux ont recours à des extraits de gui en complément de leur traitement afin d'atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements et d'améliorer leur qualité de vie. (913)

Les extraits de gui sont des extraits aqueux totaux de gui européen, fabriqués et commercialisés sous forme de médicaments injectables indiqués en oncologie. Ils sont administrés par voie sous-cutanée, généralement deux à trois fois par semaine. Ils peuvent également être administrés par voie intraveineuse par les oncologues intégratifs.

Voies et mécanismes anticancéreux

Les extraits de gui exercent de nombreux effets antitumoraux, antiapoptotiques, antiprolifératifs et immunomodulateurs dans des modèles de cancer. Le gui contient des molécules biologiquement actives, notamment des lectines, des flavonoïdes, des viscotoxines, des oligo- et polysaccharides, des alcaloïdes, des lipides membranaires et d'autres substances (914). Bien que le mode d'action pharmacologique exact du gui ne soit pas entièrement élucidé, de plus en plus d'études biologiques se concentrent sur les lectines. Ces dernières sont impliquées dans de nombreuses activités immunologiques, notamment l'augmentation de la cytotoxicité des cellules NK et du nombre de lymphocytes activés ; elles stimulent le système antioxydant et le gui induit la production du facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), de l'interleukine 5 et de l'interféron gamma (915, 916). Les effets cytotoxiques de l'extrait de gui seraient dus à une interférence avec la synthèse protéique, à une inhibition du cycle cellulaire et à l'induction de l'apoptose. (917, 918) Ben-Arye et al. ont démontré que le gui présentait une activité anticancéreuse significative dans les cellules ovaries sensibles et résistantes au cisplatine et augmentait la chimiosensibilité dans les deux lignées cellulaires cancéreuses. (919) Il a également été suggéré que le gui possède des propriétés antiangiogéniques.

Études cliniques :

Plus de 50 études prospectives, dont plus de 30 essais contrôlés randomisés, ont évalué le rôle du gui chez les patients atteints de cancer. Une revue Cochrane publiée en 2008, portant sur 21 études, a démontré un bénéfice en termes de qualité de vie, d'indice de performance, d'échelles de symptômes et de réduction des effets indésirables de la chimiothérapie (920). En 2010, Kienle et Kiene ont rapporté les résultats d'une revue systématique évaluant l'effet de l'extrait de gui sur la qualité de vie des patients atteints de cancer (921).

Cette étude comprenait 26 essais contrôlés randomisés (ECR) et 10 études non randomisées. La moitié des études portaient sur le gui.

L'utilisation concomitante de gui et de chimiothérapie, de radiothérapie ou de chirurgie a été rapportée dans la quasi-totalité des études incluses dans cette revue. Dans une méta-analyse actualisée publiée en 2020, Loef et Walach ont indiqué que la différence moyenne standardisée (DMS) globale de la qualité de vie après traitement par extraits de gui par rapport au groupe témoin était de 0,61 (IC à 95 % : 0,41–0,81 ; p < 0,00001).

(914) Les auteurs ont réalisé une méta-analyse supplémentaire évaluant l'effet du gui sur la survie des patients atteints de cancer.

(922) Pour les essais contrôlés randomisés (ECR), l'estimation de l'effet combiné du gui sur la survie était de HR = 0,81 (IC à 95 % : 0,69–0,95 ; p = 0,01). Une méta-analyse incluant 12 ECR a démontré que le gui réduisait la fatigue liée au cancer (SMD –0,48 ; IC à 95 % : –0,82 à –0,14 ; p = 0,006). (923) Un essai de phase I d'extrait de gui par voie intraveineuse chez des patients atteints d'un cancer avancé a démontré un taux de contrôle de la maladie (pourcentage de réponses complètes/partielles et de stabilisation de la maladie) de 23,8 % avec une amélioration des indicateurs de qualité de vie. (924) En résumé, le gui est utilisé par les oncologues intégratifs pour améliorer la qualité de vie, augmenter la tolérance à la chimiothérapie et exercer un bénéfice possible sur le contrôle de la tumeur et la survie.

Types de cancers pour lesquels le gui pourrait être bénéfique

Le gui améliore la qualité de vie des patients atteints de la plupart des cancers. Il a été utilisé dans le traitement du cancer du sein, de la vessie, des cancers gynécologiques (col de l'utérus, corps de l'utérus et ovaires), du cancer colorectal, du cancer de l'estomac et du pancréas, du gliome, du cancer de la tête et du cou, du cancer du poumon, du mélanome et de l'ostéosarcome.

Posologie et précautions

La limite du gui réside dans son administration parentérale (sous-cutanée ou intraveineuse), qui se fait donc sous la supervision d'un oncologue intégratif et dans son utilisation comme composante d'un protocole de traitement personnalisé. (925)

17. Cimétidine

Voies et mécanismes anticancéreux

La cimétidine, couramment utilisée pour traiter les ulcères et le reflux gastro-oesophagien, a démontré quatre effets antitumoraux différents : des effets antiprolifératifs, immunomodulateurs, anti-adhésion cellulaire et anti-angiogéniques sur les cellules cancéreuses. (466)

Effet antiprolifératif : L'histamine, principal médiateur des mastocytes, et ses récepteurs (HR1-HR4) étaient augmentés dans plusieurs tumeurs malignes et associés à la survie des cellules cancéreuses, aux métastases et au recrutement de cellules suppressives dans le microenvironnement tumoral. Les mastocytes et leurs médiateurs ont déjà été impliqués dans la progression tumorale et les métastases. (926)

La L-histidine décarboxylase (HDC), une enzyme qui produit de l'histamine, est exprimée par divers types de tumeurs, *in vitro* et *in vivo*. Les tumeurs sont également capables de sécréter de grandes quantités de L'histamine agit de manière paracrine et/ou autocrine. Elle possède un large éventail d'actions, notamment des effets inflammatoires et immunologiques. Quatre récepteurs de l'histamine, dont les récepteurs H2 et H4 sont impliqués dans la prolifération, l'invasion et l'angiogenèse des cellules cancéreuses, sont responsables de ces effets. effets physiologiques. En bloquant les récepteurs H2, la cimétidine réduit le nombre de cellules cancéreuses.

prolifération.(466, 927-929) De plus, la cimétidine augmente le niveau de caspase 3 pour induire l'apoptose des cellules cancéreuses et a une activité synergique lorsqu'elle est combinée avec la vitamine C. (927)

Immunomodulation : Il a été démontré que la cimétidine détruit les MDSC, diminue le nombre de Treg et augmente celui des cellules NK. L'histamine est associée à un microenvironnement tumoral immunsupresseur dans le cancer, caractérisé par une augmentation de l'activité des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+ (Treg), une diminution de l'activité de présentation d'antigènes des cellules dendritiques (DC), une diminution de l'activité des cellules NK et une augmentation de l'activité des MDSC (466, 930, 931). Les MDSC expriment les récepteurs H1 -H3 , et leur activité a été démontrée in vitro et in vivo.

Des données probantes indiquent que le blocage des récepteurs H1 (par la cétirizine, un antagoniste des récepteurs H1) ou H2 (par la cimétidine) peut inverser l'action immunsuppressive de ces cellules. (466, 931) La cimétidine induit une augmentation du nombre de cellules NK. activité comparée à celle de témoins non traités par cimétidine chez des patients subissant une chirurgie de pontage cardiopulmonaire. (466, 932)

De plus, il a été démontré que chez les patients atteints de cancer colorectal et gastrique, la cimétidine périopératoire inverse la suppression de la prolifération lymphocytaire induite par l'histamine et augmente le nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL). (471, 472)

Dans ces études, l'augmentation du nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur a été associée à un meilleur pronostic et serait également significative dans plusieurs autres types de cancers, tels que les cancers du sein, de l'ovaire, du cerveau et de la tête et du cou. (466)

L'interleukine-12, une cytokine hétérodimérique principalement produite par les monocytes et les macrophages, est un inducteur crucial de l'immunité à médiation cellulaire car elle favorise la croissance, la prolifération et l'activité des cellules Th1. (466) Une surproduction d'IL-12 pourrait jouer un rôle dans l'étiologie des maladies auto-immunes. La liaison de l'histamine au récepteur H2, qui est connecté à

La suppression de l'IL-12 et l'augmentation de la production d'IL-10 sont associées à un basculement de la réponse immunitaire vers une dominance Th2. Des études ont montré que la cimétidine prévenait cet effet dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain. (466, 933-935)

Anti-adhésion cellulaire : Il a été démontré que la cimétidine inhibe la capacité des cellules cancéreuses à adhérer aux cellules endothéliales sans affecter leur activité H2RA. (466)

Anti-angiogenèse : L'angiogenèse accélère le développement et la progression des tumeurs. (927)

Des études sur des modèles murins et de rats atteints de cancer de la vessie suggèrent que l'effet anti-angiogénique de la cimétidine pourrait être lié à une diminution de l'expression du facteur de croissance endothérial dérivé des plaquettes (PDGF) et du VEGF via la voie H2R/AMPc/PKA. (466, 471, 927, 936, 937)

Le TNF-α joue divers rôles au sein du microenvironnement tumoral et favorise la croissance tumorale par plusieurs mécanismes. La cimétidine exerce des effets anti-angiogéniques en inhibant l'expression du TNF-α. (927)

Études cliniques : Les

données sur les bénéfices cliniques de la cimétidine chez les patients atteints de cancer sont limitées. La plupart des études ont été réalisées en période postopératoire chez des patients ayant subi une chirurgie colorectale. (466) Dans une méta-analyse Cochrane de cinq études (n = 421) ayant prescrit la cimétidine comme

En complément de la résection chirurgicale curative des cancers colorectaux, une amélioration statistiquement significative de la survie globale (HR 0,53 ; IC à 95 % : 0,32 à 0,87) a été démontrée. (467) Dans deux petites séries de patients atteints de mélanome, l'association de cimétidine et d'interféron a été associée à une réponse clinique allant de la régression complète à la régression partielle et à une stabilisation prolongée de la maladie. (938, 939) Un rapport danois a évalué la survie globale de

Patients atteints d'un cancer gastrique traités par cimétidine orale à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 2 ans. Dans cette étude en double aveugle, 181 patients ont été randomisés pour recevoir soit de la cimétidine, soit un placebo immédiatement après l'intervention chirurgicale. La survie médiane était de 450 jours dans le groupe cimétidine et de 316 jours dans le groupe placebo ($p = 0,02$). (940) Les taux de survie relative (cimétidine/placebo) étaient de 45 %/28 % à 1 année.

Types de cancers pour lesquels la cimétidine peut être bénéfique

Bien que la cimétidine semble être bénéfique chez les patients atteints de cancer colorectal (466, 471, 935, 941- Ce médicament, bien qu'initié pour le mélanome (466, 944) et le cancer gastrique (466, 471, 472, 928, 942), pourrait également présenter un certain bénéfice chez les patients atteints de cancer du pancréas (466, 945), de cancer de l'ovaire (466, 946), de cancer de la prostate (466), de sarcome de Kaposi (466), de tumeurs des glandes salivaires (466, 947), de carcinome à cellules rénales (466, 944, 948, 949), de cancer du sein (466, 927, 950), de glioblastome (466, 951) et de cancer de la vessie (466, 937). Son principal intérêt pourrait résider dans son utilisation dans le cadre d'un protocole préopératoire visant à réduire les métastases.

Posologie et précautions :

La plupart des études ont utilisé une dose standard de 400 mg deux fois par jour. La cimétidine présente peu d'effets indésirables, le plus fréquent étant la gynécomastie. Cependant, elle est susceptible d'entraîner de nombreuses interactions médicamenteuses potentiellement graves en interférant avec les enzymes métabolisantes du CYP450 ; il convient donc d'évaluer ces interactions avant toute prescription. La cimétidine ne doit pas être associée à l'itraconazole ni à la metformine. De plus, son utilisation doit être prudente chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

CHAPITRE 8 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE NIVEAU DEUX – FAIBLES RECOMMANDATION

18. Acide valproïque

L'acide valproïque (VPA) est un antiépileptique à large spectre utilisé seul ou en association pour le traitement des crises généralisées et focales. Le valproate est considéré comme l'antiépileptique le plus efficace dans l'épilepsie généralisée idiopathique avec crises tonico-cloniques généralisées (952). L'acide valproïque (VPA) est également couramment utilisé comme stabilisateur de l'humeur et en prophylaxie de la migraine. Il a été synthétisé pour la première fois à partir de Valeriana officinalis par Burton en 1882 (953).

Le VPA est un acide gras à chaîne courte ramifiée administré par voie orale ou intraveineuse.(954) Il a été rapporté que le VPA exerce son effet de modulation épigénétique via l'inhibition de l'histone désacétylase (HDAC) et s'est avéré utile dans le traitement de diverses tumeurs malignes.(954)

L'épigénétique se définit comme l'ensemble des modifications du phénotype survenant sans altération de la séquence d'ADN. La méthylation de l'ADN sur les résidus de cytosine et l'acétylation sur les résidus de lysine sont deux mécanismes épigénétiques majeurs contrôlant les modifications de la chromatine. (955) Les protéines histones sont constituées d'un octamère composé de quatre sous-unités centrales formant une structure enroulée autour de l'ADN. Les queues des histones, qui font saillie du tétramère central, subissent une acétylation sur leurs résidus de lysine, une modification post-traductionnelle. Cette acétylation confère une charge négative à la queue de l'histone et empêche les fortes interactions électrostatiques avec l'ADN, permettant ainsi une conformation ouverte de la chromatine et une transcription génique fluide. Les niveaux d'acétylation des résidus de lysine sont contrôlés par l'équilibre entre deux enzymes : les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC). (955) Les enzymes HDAC sont surexprimées dans les cellules transformées malignes, entraînant une hypo-acétylation des histones centrales. La décondensation de la chromatine qui en résulte empêche le complexe de transcription d'entrer en contact avec le gène à transcrire. (955) La surexpression accrue des HDAC est associée à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs essentiels et à un métabolisme cellulaire anormal. Les HDAC peuvent réguler des protéines impliquées dans la progression tumorale ; ainsi, la présence ou la surexpression de certaines HDAC est associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer. (954) Le projet TCGA (The Cancer Genome Atlas) a mis en évidence des mutations fréquentes dans des régulateurs épigénétiques critiques, renforçant le lien entre les événements génétiques et épigénétiques dans le cancer.

Les inhibiteurs d'HDAC se lient au site catalytique du zinc de l'enzyme HDAC, inhibant ainsi son activité et restaurant les niveaux d'acétylation des résidus d'acides aminés des histones. (955) Les histones désacétylases sont 18 enzymes de mammifères classées en quatre classes. (955) La classe I comprend les HDAC 1, 2, 3 et 8, localisées dans le noyau et présentes dans tous les tissus. L'acide valproïque (VPA) est un inhibiteur d'histone désacétylase de classe I. (956) Grâce à son faible coût, son profil d'effets secondaires favorable et sa capacité à traverser facilement la barrière hémato-encéphalique, le VPA est un candidat médicament prometteur pour le traitement de divers cancers.

Voies et mécanismes anticancéreux : Le VPA exerce une activité antitumorale en modulant de multiples voies, notamment l'induction d'un arrêt du cycle cellulaire via la régulation positive des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes ; l'induction de l'apoptose induite par le ligand Apo2 ou le ligand inducteur d'apoptose apparenté au facteur de nécrose tumorale ; l'inhibition de la Janus kinase/transducteur de signal et activateur de la transcription ; et l'inhibition de la phosphoinositide 3-(ATP-dépendante).
voies de signalisation de la kinase/Akt et du facteur nucléaire kappa B ; et renforcement de l'immunosurveilance tumorale.
(954)

Le VPA diminue la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses de la prostate *in vitro* et affecte également l'expression génique, suggérant un effet anti-angiogénique. (957) Xia et al. ont démontré que le VPA induit l'autophagie en supprimant la voie Akt/mTOR dans les cellules cancéreuses de la prostate humaine. (958)

Le VPA a inhibé la croissance des cellules de cancer du sein triple négatif (TNBC) et induit la mort cellulaire par apoptose via un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 (959). Li et al. ont démontré que le VPA supprime la croissance des cellules cancéreuses du sein en déclenchant l'effet Warburg médié par l'isoforme M2 de la pyruvate kinase (960). Shan et al. ont démontré que le VPA inhibe la prolifération des cellules cancéreuses de l'ovaire de manière dose-dépendante et temps-dépendante (961). De plus, le VPA a potentialisé l'effet anticancéreux d'un agent chimiothérapeutique. Par ailleurs, dans un modèle de cancer de l'ovaire, ces auteurs ont démontré une diminution du facteur de croissance endothélial (VEGF) et de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9). Zhao et al. ont démontré que le VPA inhibe le potentiel angiogénique des cellules cancéreuses du col de l'utérus via la voie de signalisation HIF-1α/VEGF. (962) Machado et al ont démontré que le VPA inhibe la croissance des cellules cancéreuses hépatocellulaires humaines *in vitro* et *in vivo*. (963) Greenblatt et al ont démontré que le VPA active la signalisation Notch1 et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses médullaires de la thyroïde.

(964)

Sami et al. ont démontré que le VPA inhibe la croissance du cancer du col de l'utérus *in vitro* et *in vivo* (965). De plus, ces auteurs ont démontré que le VPA exerce un effet anti-angiogénique direct. Dans une lignée cellulaire de gliome, le VPA a inhibé la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) en modifiant le niveau d'expression de Smad4, inhibant ainsi potentiellement l'invasion et la métastase du gliome (966).

La metformine (MET) et le valproate (VPA) semblent prometteurs comme agents anticancéreux, mais aux doses requises pour obtenir des effets anticancéreux, ils présentent tous deux des limitations liées à leur toxicité. Cependant, la MET et le VPA agissent via des voies de biologie moléculaire différentes, même s'ils induisent tous deux un arrêt du cycle cellulaire et possèdent des effets antiprolifératifs et anti-apoptotiques. (967) Tran et al. ont rapporté que l'association de MET et de VPA réduisait de façon synergique la prolifération de lignées cellulaires de cancer de la prostate *in vitro*, avec des effets indésirables minimes sur les cellules épithéliales prostatiques normales. (968) Dans un modèle de xénogreffe, ces auteurs ont démontré que l'association de MET et de VPA avait un effet antitumoral supérieur à celui de chaque médicament pris isolément. (967) De plus, il a été montré que l'augmentation de l'acétylation de l'histone H3 induite par le VPA prévenait l'apparition d'une résistance aux inhibiteurs de mTOR dans une lignée cellulaire de cancer du rein. (969)

études cliniques

L'activité du VPA étant modeste en monothérapie chez les patients atteints de cancer, la plupart des données suggérant un rôle potentiel du VPA comme médicament anticancéreux reposent sur ses effets observés en association.

avec d'autres médicaments.(955) Cela inclut les thérapies combinées avec d'autres modificateurs épigénétiques, les associations avec des agents de chimiothérapie cytotoxiques, les associations avec des immunomodulateurs et les associations avec d'autres médicaments repositionnés (MET). Chez les patients atteints de CBNPC, il a été démontré que les modifications épigénétiques induites par les inhibiteurs d'HDAC restaurent la sensibilité aux agents chimiothérapeutiques précédemment utilisés.(970)

Dans une étude de phase II menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, le VPA en association avec le 5-FU, l'épirubicine et le cyclophosphamide a produit des réponses objectives chez 64 % des patientes. (971) Une synergie entre le valproate (VPA) et la doxorubicine a également été observée dans une étude de phase II menée chez des patients atteints d'un mésothéliome non résécable et réfractaire au platine (972). En association avec un inhibiteur de la topoisomérase I, le VPA a permis une stabilisation de la maladie chez 47 % des patients traités dans le cadre d'une étude de phase I/II sur le mélanome métastatique (973). Dans une étude randomisée de phase III, contrôlée par placebo, menée chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avancé, l'ajout d'hydralazine et de VPA au cisplatine a entraîné une augmentation significative de la survie sans progression (SSP) (974).

Une méta-analyse de 5 études observationnelles a démontré que l'ajout de VPA prolongeait la survie des patients atteints de glioblastome (HR, 0,56 ; IC à 95 %, 0,44–0,71).(975) De même, Wang et al ont démontré que les patients atteints de gliome qui recevaient du VPA avaient un pronostic plus favorable et un taux de récidive plus faible.(976)

Drott et al. ont rapporté que le valproate (VPA), en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, l'hydroxydaunorubrine, l'oncovin et la prednisone (protocole R-CHOP), a montré une efficacité et une tolérance acceptables chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) dans le cadre d'un essai clinique de phase I. (977) Le VPA est cliniquement utile dans le syndrome myélodysplasique (SMD) à faible risque. (978, 979) Chez les patients atteints de SMD et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) à haut risque, le VPA peut être associé à une chimiothérapie ou à des agents déméthylants. (978, 980-982)

Posologie et précautions : La

biodisponibilité du VPA est supérieure à 80 % après administration orale, et sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures (954). Plusieurs voies métaboliques interviennent dans le métabolisme du VPA chez l'homme, notamment la glucuronidation, la β-oxydation et les voies d'oxydation catalysées par le cytochrome P450 (CYP). Le VPA est fortement métabolisé par le foie via la glucuronidation et les β- et ε-oxydations, produisant de nombreux métabolites, dont certains sont biologiquement actifs.

La demi-vie du VPA varie considérablement, de 9 à 18 heures.

En tant qu'antiépileptique, la dose initiale appropriée de valproate (VPA) en usage courant est de 15 mg/kg, avec une augmentation progressive jusqu'à la dose thérapeutique. La dose peut être augmentée de 5 à 10 mg/kg par jour à intervalles d'une semaine, selon les besoins. Un dosage sérique doit être effectué une à deux semaines après la première administration, mais il peut être réalisé trois à quatre jours après le début du traitement ou un ajustement posologique.

Une dose de 30 mg/kg/jour peut être nécessaire chez certains patients.(954) L'acide valproïque est administré de préférence en doses fractionnées (2 ou 3 fois par jour) et pris au moment des repas. Pour un traitement au long cours chez les patients atteints de cancer, une dose de 20 à 30 mg/kg/jour est recommandée, pouvant être ajustée afin d'atteindre des concentrations sériques comprises dans la fourchette des valeurs recommandées pour le traitement de l'épilepsie, soit 50 à 100 µg/mL. (346 à 875 µmol/L). (972, 974) Pour une utilisation à court terme (jours) en association avec un traitement cyclique

En chimiothérapie, une dose initiale de 35 mg/kg/jour est suggérée, avec une augmentation progressive lors des cycles suivants, la dose maximale ne dépassant pas 50 mg/kg/jour. (971, 977, 980, 983)

Les effets indésirables les plus fréquents du valproate (VPA) comprennent les nausées, les vomissements, la chute des cheveux, les ecchymoses et les tremblements. Le VPA peut provoquer une thrombocytopénie et d'autres troubles de la coagulation ; il a également été associé à une hypothyroïdie infraclinique avec une élévation légère à modérée du taux de thyréostimuline (TSH). Plusieurs cas cliniques et séries de cas ont décrit un syndrome parkinsonien réversible et un déclin cognitif associés à l'utilisation du VPA. (984)

L'acide valproïque fait l'objet d'un avertissement encadré concernant son hépatotoxicité. Des cas graves et mortels d'insuffisance hépatique ont été rapportés, généralement au cours des six premiers mois de traitement (985, 986).

L'ingestion aiguë d'acide valproïque peut entraîner une hépatotoxicité dose-dépendante et réversible, se manifestant par de légères élévations des aminotransférases (987-989). L'administration chronique d'acide valproïque est également associée à de légères élévations des aminotransférases chez jusqu'à 44 % des patients (988). L'arrêt du traitement entraîne généralement la résolution complète de ces anomalies de la fonction hépatique. Les taux d'insuffisance hépatique, tant non mortelle que mortelle, semblent plus élevés lorsque l'acide valproïque est administré en association avec un autre médicament (le plus souvent des antiépileptiques ou des benzodiazépines) plutôt qu'en monothérapie (989).

Une surveillance des tests hépatiques est donc recommandée, notamment au cours des six premiers mois de traitement. La majorité des patients présentant une intoxication aiguë au valproate souffrent d'une léthargie légère à modérée et guérissent sans complications (987). Les troubles du système nerveux central (SNC) constituent la manifestation la plus fréquente de la toxicité, leur gravité allant d'une somnolence légère au coma ou à un œdème cérébral fatal (989). Des cas de pancréatite potentiellement mortelle ont également été rapportés (990).

Le valproate (VPA) interagit avec de nombreux médicaments, notamment neuropsychiatriques ; il est donc essentiel de vérifier les interactions médicamenteuses chez tous les patients. L'association du VPA avec la mélatonine peut augmenter les effets indésirables tels que vertiges, somnolence, confusion et difficultés de concentration. Hormis la mélatonine, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée entre le VPA et les médicaments fortement recommandés. L'utilisation concomitante de Lamictal (lamotrigine) est contre-indiquée. Le risque ou la gravité d'une méthémoglobinémie peut être accru en cas d'association du VPA avec du paracétamol.

Le risque ou la gravité de la dépression du système nerveux central peuvent être accrus en cas d'association de l'acide valproïque (VPA) et de l'acétylazolamide. L'utilisation concomitante d'acide valproïque et de diphenhydramine peut augmenter les effets indésirables tels que vertiges, somnolence, confusion et difficultés de concentration.

En résumé, les études précliniques ont démontré que le VPA inhibe diverses cellules cancéreuses par de multiples voies. Ces données sont corroborées par des études cliniques où le VPA est associé à des agents chimiothérapeutiques. Compte tenu de la nécessité d'un suivi pharmacologique et des nombreuses interactions médicamenteuses, le VPA devrait être envisagé chez les patients recevant des médicaments repositionnés (notamment la metformine) et ayant mal répondu au traitement initial.

19. Naltrexone à faible dose

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes qui empêche la stimulation par les opioïdes ; elle est utilisée depuis des décennies dans le traitement de la dépendance aux opioïdes car elle prévient l'euphorie induite par l'usage récréatif de morphine et d'héroïne. On a observé que chez certains patients traités par naltrexone pour une dépendance aux opioïdes, de nombreux patients ont rapporté un bénéfice secondaire significatif lors du sevrage progressif du traitement. Ce groupe de patients souffrait d'affections inflammatoires chroniques et auto-immunes et a rapporté des améliorations sous faibles doses de naltrexone. Des cas de rémission de cancers ont également été rapportés récemment, de manière anecdotique, après l'utilisation de faibles doses de naltrexone (LDN). (991) Il est à noter que plusieurs de ces cas de réponse à la LDN ont été rapportés lors de l'administration de la naltrexone seule ou, plus fréquemment, en association avec un autre agent.

Voies et mécanismes anticancéreux. Des études in vivo réalisées dans les années 1980 ont mis en évidence l'importance de la dose dans la détermination de l'effet global de la naltrexone. Chez les souris traitées avec des doses cliniquement conventionnelles de 10 mg/kg, on a observé une occupation continue des récepteurs opioïdes, associée à une augmentation de la croissance tumorale (992). Cependant, à des doses réduites à 1 ou 0,1 mg/kg, le blocage des récepteurs était incomplet. Les sites de liaison restaient alors accessibles aux opiacés exogènes et aux endorphines endogènes, activant ainsi leurs actions antitumorales. Outre la dose, le schéma d'administration de la naltrexone était également crucial, l'administration intermittente de naltrexone à faible dose (LDN) permettant d'obtenir la meilleure réponse antitumorale.

Le LDN peut influencer la progression du cancer par trois mécanismes : (a) l'antagonisme des récepteurs auxquels le LDN se lie, notamment les récepteurs de type Toll 7 à 9, entraînant la suppression de l'IL-6 ; (b) la modulation de la fonction immunitaire chez les patients ; et (c) l'inhibition directe des voies de signalisation impliquées dans le contrôle des cellules cancéreuses, y compris l'activation des voies pro-apoptotiques. (991)

La naltrexone à faible dose (LDN) possède de puissantes propriétés anti-inflammatoires et semble moduler différents éléments du système immunitaire. Des études in vitro, utilisant des modèles de composants individuels de l'immunité, ont montré que la naltrexone modifie la signalisation intracellulaire et la production de cytokines par les cellules immunitaires (991). Chez les patients traités par LDN, les taux systémiques de cytokines impliquées dans l'inflammation humorale et cellulaire, telles que le G-CSF, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, l'IFN- α et le TNF- β , ont été significativement réduits après huit semaines (993). La naltrexone peut perturber les réponses immunitaires en inhibant la production de cytokines par les cellules mononucléaires du sang périphérique, via l'antagonisme des TLR (994). Plus précisément, Liu et al. ont analysé un panel de récepteurs de l'inflammation et ont confirmé que la naltrexone pouvait bloquer complètement le TLR-9 sur les cellules immunitaires, avec une certaine activité sur les TLR-7 et TLR-8. (991) De plus, on pense également que le LDN améliore les réponses immunitaires adaptatives en favorisant la maturation des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, car des études ont montré une expression accrue des marqueurs de maturation sur les cellules dendritiques (DC) après culture avec du LDN. (995)

La naltrexone à faibles doses peut réduire la croissance tumorale en interférant avec la signalisation cellulaire. Le récepteur μ -opioïde (MOR) est surexprimé dans plusieurs types de cancers, notamment le cancer du poumon non à petites cellules.

Le récepteur MOR est un régulateur important de la progression du cancer. Dans un modèle *in vitro*, sa surexpression a augmenté l'activation d'Akt et de mTOR, la prolifération cellulaire, la croissance tumorale et les métastases (996). Liu et al. ont démontré que l'action anticancéreuse du LDN est en partie associée à des modifications des voies de signalisation pERK et PI3-K (997). Tripold et al. ont démontré que les cellules cancéreuses du sein exposées aux opioïdes présentaient une migration accrue et une forte activation de STAT3, efficacement bloquée par un antagoniste des récepteurs opioïdes (998). De plus, le traitement aux opioïdes a entraîné une diminution de l'expression de l'E-cadhéchine et une augmentation de l'expression des marqueurs de la transition épithélio-mésenchymateuse.

Le LDN modifie l'équilibre des protéines pro- et anti-apoptotiques qui régulent la mort cellulaire. Plus précisément, des modèles *in vitro* et *in vivo* montrent comment les protéines pro-apoptotiques BAX et BAD peuvent être augmentées par une exposition de courte durée au LDN (991, 999). Le LDN agit comme un antagoniste du récepteur du facteur de croissance opioïde (OGFr), et l'axe OGF-OGFr est une voie biologique inhibitrice présente dans les cellules et les tissus cancéreux humains, constituant une cible pour le traitement par LDN (1000). Dans un modèle *in vitro*, Ma et al. ont démontré que le LDN réduit la taille des tumeurs en augmentant les niveaux de M1-like.

macrophages et activation de la voie de signalisation Bax/Bcl-2/caspase-3/PARP pour induire l'apoptose. (999)

Études cliniques :

L'intérêt du LDN chez les patients atteints de cancer se limite à quelques cas cliniques et à une petite série de cas. Des cas cliniques ont décrit l'intérêt du LDN chez des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire, de carcinome adénoïde kystique de la langue (en association avec la vitamine D3), de cancer du rein (avec l'acide alpha-lipoïque [ALA]), de lymphome à cellules B (avec l'ALA) et de cancer du pancréas (avec l'ALA) (1001-1006). Lissoni et al. rapportent quatre réponses partielles et une stabilisation de la maladie chez neuf patients atteints de cancer du rein traités par IL-2 et LDN (1007). Il est toutefois important de noter que ces patients ont présenté une progression de la maladie sous IL-2 seule.

Types de cancers pour lesquels le LDN pourrait être bénéfique :

Le LDN montre des résultats prometteurs chez les personnes atteintes d'un cancer primitif de la vessie, du sein, du foie, du poumon, des ganglions lymphatiques, du côlon et du rectum. (1000)

Posologie et précautions :

Une dose quotidienne comprise entre 2 mg et 4,5 mg est recommandée. Commencer par 2 mg/jour et augmenter progressivement jusqu'à 4,5 mg/jour. Il ne faut pas dépasser 4,5 mg, car cela réduit paradoxalement les effets anti-inflammatoires du LDN. De plus, l'utilisation de doses classiques d'opiacés pour le contrôle de la douleur chez les patients atteints de cancer peut activer des voies oncogéniques. (998)

20. Doxycycline

Voies et mécanismes anticancéreux : La doxycycline

et la minocycline ont été introduites en médecine comme des tétracyclines semi-synthétiques plus puissantes, actives et stables. En général, l'incidence des effets indésirables liés à la minocycline et à la doxycycline est très faible. De plus, elles présentent de nombreuses propriétés non antibiotiques, notamment des effets anti-inflammatoires, antioxydants, neuroprotecteurs, immunomodulateurs et anticancéreux (1008, 1009). Des études et analyses récentes ont envisagé le repositionnement de la minocycline et de la doxycycline comme agents anti-mélanome (1010, 1011).

Les mécanismes d'action anticancéreux de la doxycycline et de la minocycline impliquent la réduction de la phosphorylation de STAT3, la prévention de l'activation de NF-κB, la répression de l'expression du facteur de nécrose tumorale (TNF)-α et l'inhibition des métalloprotéinases matricielles (1009, 1012). Il a été démontré que la minocycline et la doxycycline exercent des effets anti-mélanome (1010, 1011). Ces médicaments inhibent la prolifération cellulaire, diminuent la viabilité cellulaire et induisent l'apoptose. Rok et al. ont obtenu des résultats similaires sur des cellules de mélanome amélanotique (1008). Dans cette étude, le traitement a induit des modifications du profil du cycle cellulaire et diminué le taux intracellulaire de thiols réduits ainsi que le potentiel de membrane mitochondrial. De plus, l'exposition des cellules de mélanome à la minocycline et à la doxycycline a déclenché la libération du cytochrome c et activé les caspases initiatrices et effectrices. Dans cette étude, la doxycycline s'est avérée plus efficace que la minocycline pour induire ces effets anticancéreux.

La doxycycline bloque l'activité des métalloprotéinases, qui seraient autrement impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire permettant aux cellules cancéreuses de se détacher et de proliférer.

La croissance de nouvelles métastases cancéreuses dans tout l'organisme est un phénomène connu. Compte tenu des puissants effets inhibiteurs des tétracyclines sur les métalloprotéinases, leur potentiel anticancéreux a été étudié dans divers cancers, notamment le mélanome, les cancers du poumon, du sein et de la prostate. (1013) En association avec le célecoxib, la minocycline a inhibé les métastases osseuses du cancer du sein chez la souris nue (sans poils), en augmentant la mort des cellules tumorales et en diminuant l'expression tumorale de la MMP-9 et du VEGF. (1014) Il a été démontré que la minocycline inhibe l'invasion in vitro et les métastases pulmonaires expérimentales dans l'adénocarcinome rénal de la souris. De plus, il a été démontré que ces médicaments inhibent l'angiogenèse in vitro par un mécanisme indépendant des métalloprotéinases. (1015)

Weiler et al. ont démontré que la minocycline inhibait la fusion, induite par le TNF-α, des cellules cancéreuses avec les cellules épithéliales mammaires ; (1012) ce mécanisme pourrait jouer un rôle important dans la limitation de la dissémination métastatique du cancer. Il a été démontré que la minocycline agit en synergie avec le cisplatine dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. (1016) Les propriétés antiprolifératives et antimétastatiques de la minocycline ont également été démontrées dans divers autres types de cancers, notamment l'adénocarcinome rénal, (1017) le cancer du sein, (1014) et les gliomes malins. (1018)

études cliniques

Malgré les nombreux modèles expérimentaux, aucune étude publiée n'a examiné les bénéfices cliniques de ces médicaments chez les patients atteints de cancer.

Types de cancers pour lesquels la doxycycline pourrait être bénéfique

Malgré l'absence de données cliniques, la doxycycline pourrait avoir une efficacité clinique dans les cancers suivants : mélanome, adénocarcinome rénal, cancer du sein, cancer de la prostate et gliomes malins.

Posologie et précautions :

La dose standard de doxycycline est de 100 à 150 mg par jour. La durée du traitement chez les patients atteints de cancer n'a pas été étudiée ; par conséquent, une durée maximale de 2 semaines est recommandée. Les effets indésirables graves sont rares, les plus fréquents étant les céphalées et les nausées. En raison des effets des antibiotiques sur le microbiote intestinal, un traitement prolongé par doxycycline doit être évité.

21. Spironolactone

Voies et mécanismes anticancéreux : Le principal

mécanisme d'action de la spironolactone dans le traitement du cancer semble être la régulation de la réponse aux dommages à l'ADN. La spironolactone influence les mécanismes clés de la protection immunitaire, de l'invasion et de l'activation des métastases, ainsi que la résistance à la mort cellulaire. (1019) En inhibant la réparation des dommages à l'ADN, la spironolactone agit également sur l'instabilité génomique, un facteur contribuant au développement du cancer. (1019) La spironolactone peut rendre les cellules cancéreuses plus sensibles aux substances à base de platine. (888)

La forme la plus grave de lésion de l'ADN est appelée cassure double brin (CDB). Les CDB sont réparées par recombinaison homologue (RH) ou par jonction d'extrémités non homologues (JENH). (1020) De nombreuses tumeurs malignes présentent des mutations ou une expression aberrante des voies de RH, et la spironolactone diminue l'activité de la RH, ce qui limite la survie des cellules cancéreuses. De plus, la spironolactone réduit le développement des foyers Rad51 et rend les cellules cancéreuses plus sensibles aux substances endommageant l'ADN, telles que les inhibiteurs de PARP et les agents de pontage. (1020)

Il a été récemment découvert que la spironolactone est un inhibiteur de la réparation par excision de nucléotides de l'ADN (NER). (1021) Le complexe multi-sous-unités appelé facteur de transcription II-H (TFIIC), essentiel à la fois à l'initiation de la transcription et à la NER, contient l'enzyme XPB (xeroderma pigmentosum groupe B). La spironolactone peut empêcher les cellules cancéreuses de réparer les lésions de l'ADN en induisant la dégradation protéolytique de la protéine XPB du complexe TFIIC. (888, 1021-1024)

Étant donné le rôle crucial de XPB et de TFIIC dans la réparation de l'ADN, la perte de XPB induite par la spironolactone pourrait entraîner des mutagénèses (1024). Cependant, les effets négatifs de la spironolactone sur la réduction de l'incidence du cancer pourraient être partiellement compensés par sa capacité à augmenter la mort des cellules souches cancéreuses et à faciliter leur identification par le système immunitaire (1022, 1024).

De plus, la spironolactone peut interférer avec les pontages d'ADN induits par le cisplatine dans le cancer du poumon en inhibant la réparation par excision de nucléotides couplée à la transcription et médiaée par SIRT2. (888)

Chez les patients atteints d'un cancer du côlon, les métastases tumorales et l'absence d'expression du ligand NKG2D (NKG2DL) sont associées à un mauvais pronostic. (1025) En activant la voie de contrôle immunitaire ATM-Chk2, la spironolactone peut augmenter l'expression de NKG2DL dans diverses lignées cellulaires de cancer du côlon, renforçant ainsi l'élimination des tumeurs par les cellules NK. (1025) Elle peut également augmenter l'expression des gènes suppresseurs de métastases TIMP2 et TIMP3, réduisant ainsi l'invasivité des cellules tumorales. (1025)

L'hépcidine est une hormone régulatrice produite par le foie qui module les flux de fer en fonction des besoins de l'organisme. Les cellules cancéreuses ayant des besoins en fer anormalement élevés, leur privation de fer par des médicaments chélateurs de fer empêche la croissance tumorale. (1026) L'expression de l'hépcidine est principalement et efficacement stimulée par les protéines morphogénétiques osseuses (BMP). (1026) La surexpression de l'hépcidine par certaines BMP semble être un élément clé de la stratégie d'invasion métastatique des cellules cancéreuses. (1026) Lorsque la signalisation BMP est bloquée, la capacité des cellules cancéreuses à se disséminer par voie lymphatique et sanguine est réduite. (1026) La spironolactone inhibe l'expression de l'hépcidine, empêchant ainsi les métastases. (1027)

La spironolactone réduit le stress oxydatif, la mort cellulaire et l'inflammation. Chez des souris atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'administration de spironolactone entraîne une diminution drastique des biomarqueurs de l'inflammation, tels que NF- κ B, TNF- α et IL-6, dans les tissus adipeux. (1028)

La spironolactone sensibilise les cellules cancéreuses et les CSC aux médicaments anticancéreux comme la gemcitabine et l'osimertinib tout en supprimant l'expression de la survivine, une protéine anti-apoptotique, à une dose sans danger pour les cellules non cancéreuses. (1029)

études cliniques

Étant donné que la spironolactone est un dérivé de la progestérone et qu'elle présente une affinité secondaire pour les récepteurs des androgènes et de la progestérone, on a envisagé son potentiel clinique dans le traitement du cancer de la prostate (1019). Des études cliniques ont montré que la spironolactone réduisait significativement l'incidence du cancer de la prostate (1030-1032). Dans un premier temps, il a été rapporté que la spironolactone diminuait davantage les taux de testostérone chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate ayant subi une orchidectomie dans les années 1970, suggérant ainsi son utilité comme traitement adjuvant chez ces patients (1019). Plus récemment, un cas clinique français a été publié, décrivant la normalisation du taux d'antigène prostataque spécifique (PSA) chez un patient ayant des antécédents de cancer de la prostate après un traitement par spironolactone (1019).

Des chercheurs ont découvert que l'exposition à la spironolactone réduisait significativement l'incidence du cancer de la prostate chez 18 562 hommes ayant reçu un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque (intervalle de confiance à 95 % : 0,31-0,98 ; p = 0,043). (1030) De plus, une méta-analyse de Bommareddy *et al.* (1032) a démontré que la spironolactone était associée à un faible taux de cancer de la prostate. Enfin, une analyse de cohorte appariée par score, portant sur 74 272 participants au Royaume-Uni, a établi un lien entre la spironolactone et une diminution significative de l'incidence du cancer de la prostate (rapport de risque : 0,69 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,60-0,80 ; p < 0,001). (1031)

La spironolactone peut franchir la barrière hémato-encéphalique car c'est un médicament lipophile. (1022, 1033) Des données ont montré que la spironolactone exerce un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses du glioblastome U87-MG par un mécanisme dépendant de l'activation de l'apoptose. (1022)

Types de cancer pour lesquels la spironolactone peut être bénéfique.

En plus de traiter le cancer de la prostate, la spironolactone peut également être utile dans le traitement du cancer du poumon (888), du cancer du côlon (1025), du cancer invasif de la vessie (1034), du glioblastome (1022) et du cancer du sein (1035).

Posologie et précautions

Bien que la dose optimale de spironolactone pour le traitement du cancer soit inconnue, une dose de 50 à 100 mg/jour est suggérée. La kaliémie doit être surveillée, notamment en cas de dose élevée et d'administration concomitante d'autres médicaments interférant avec l'élimination du potassium.

On craignait que l'utilisation de la spironolactone n'augmente l'incidence des cancers de la vessie, du sein et de l'ovaire. Cependant, à ce jour, les résultats des méta-analyses indiquent que l'utilisation de la spironolactone n'est pas significativement liée à un risque accru de cancer et qu'elle est au contraire associée à un risque moindre de cancer de la prostate. (1032)

22. Resvératrol

Le resvératrol (3,4,5-trihydroxy-trans-stilbène) est un polyphénol non flavonoïde présent naturellement dans de nombreuses espèces végétales, notamment les arachides, les raisins et les baies. (550) Le ptérostilbène est un analogue naturel du resvératrol.

De nombreuses recherches, notamment des études précliniques, cliniques et épidémiologiques, ont montré que la consommation alimentaire de polyphénols, présents en grande quantité dans les fruits et légumes, pourrait prévenir l'apparition de nombreuses maladies, dont le cancer. (550) Le resvératrol et d'autres flavonoïdes (quercétine, curcuma) possèdent de nombreuses propriétés anticancéreuses.

Voies et mécanismes anticancéreux : Le resvératrol

possède également d'importantes propriétés anticancéreuses, comme l'ont montré divers modèles animaux précliniques (550). Il agit à différents stades du cancer, de l'initiation à la progression, en modulant les voies de transduction du signal qui contrôlent la croissance et la division cellulaires, l'inflammation, l'apoptose, les métastases et l'angiogenèse. Il a été démontré que le resvératrol exerce des effets cytotoxiques *in vitro* sur un large éventail de cellules tumorales humaines, notamment les cellules cancéreuses myéloïdes et lymphoïdes, ainsi que les cellules des carcinomes du sein, de la peau, du col de l'utérus, des ovaires, de l'estomac, de la prostate, du côlon, du foie, du pancréas et de la thyroïde (550, 1036-1038).

Des études *in vitro* ont montré que le resvératrol exerce une activité antiproliférative en induisant l'apoptose. Le resvératrol modifie l'équilibre des cyclines et des kinases cycline-dépendantes (CDK), ce qui entraîne une inhibition du cycle cellulaire en phase G0/G1. (1039) Le resvératrol active la voie de signalisation dépendante de p53. (1040) L'inhibition des protéines anti-apoptotiques de

Il a également été démontré que la famille Bcl-2 et l'activation de protéines pro-apoptotiques telles que Bad, Bak ou Bax par le resvératrol constituent un mécanisme d'activation des caspases et de libération du cytochrome c.

(1041) Il a également été démontré que le resvératrol induit l'apoptose en inhibant la voie PI3K/Akt/mTOR, en modulant la voie des MAP kinases (MAPK) et en inhibant l'activation de NF-κB. (550) Le resvératrol inhibe également le facteur de transcription STAT3, ce qui renforce son potentiel pro-apoptotique et anti-prolifératif. (1042) De plus, le resvératrol pourrait inhiber les cellules souches cancéreuses. (1043)

Les flavonoïdes, en tant qu'antioxydants, inhibent les enzymes régulatrices et les facteurs de transcription importants pour le contrôle des médiateurs inflammatoires. De plus, ils modulent le stress oxydatif cellulaire en interagissant avec l'ADN et en renforçant la stabilité génomique. (771) Le resvératrol augmente également l'activité et l'expression des enzymes antioxydantes et de détoxication de phase II par l'activation du facteur nucléaire E2-related factor 2 (Nrf2).

Des recherches précliniques ont démontré l'efficacité des flavonoïdes contre la progression du cancer associée à l'inflammation (771). Compte tenu du lien entre inflammation et angiogenèse dans les cellules tumorales, des modèles expérimentaux montrent que les flavonoïdes diminuent l'angiogenèse et les métastases tumorales. Il a été suggéré que le resvératrol inhibe la dissémination métastatique en inhibant l'expression des MMP (principalement la MMP-9) et des marqueurs de l'angiogenèse tels que le VEGF, l'EGFR ou le FGF-2 (550, 1044). La lutéoline a montré une forte capacité à cibler la voie de signalisation HIF-1α/VEGF et l'angiogenèse (551).

Il a été rapporté que le resvératrol peut inverser la multirésistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses et que, lorsqu'il est utilisé en association avec des médicaments utilisés en clinique, il peut sensibiliser les cellules cancéreuses aux agents chimiothérapeutiques standards. (550) De plus, il est probable que le resvératrol ait une activité synergique contre les cancers lorsqu'il est combiné avec des GTC.

Le ptérostilbène semble être l'analogue du resvératrol le plus prometteur et a inhibé de manière significative la croissance tumorale, la progression, l'invasion locale et les métastases spontanées dans un modèle murin de cancer de la prostate.(1045) Des études ont confirmé que le ptérostilbène exerce des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques dans divers types de cellules cancéreuses, notamment les cancers du poumon, de l'estomac, de la prostate, du côlon, du sein, ainsi que la leucémie myéloïde chronique et la leucémie lymphoïde chronique.(1046-1048)

Études cliniques :

Bien que le resvératrol ait démontré d'excellentes propriétés anticancéreuses, la plupart des études ont été réalisées sur des cultures cellulaires et des modèles précliniques. De plus, sa faible biodisponibilité constitue un obstacle majeur à l'extrapolation de ses effets chez l'humain. (550) Le ptérostilbène pourrait être une formulation de choix.

Types de cancers pour lesquels le resvératrol pourrait être bénéfique : Le resvératrol a probablement des effets anticancéreux chez les patients atteints de cancer du sein, de la prostate, colorectal, hépatocellulaire, du pancréas, du poumon et de l'ovaire. (550)

Posologie et précautions

Diverses approches ont été créées pour améliorer la biodisponibilité du resvératrol, notamment sa consommation avec divers aliments, son utilisation en combinaison avec un autre composé phytochimique —

La pipérine — et l'utilisation d'une approche prodrogue, de poudres micronisées ou de formulations nanotechnologiques.

(550) Une dose de resvératrol de 500 mg deux fois par jour est suggérée. Une formulation bio-améliorée contenant du trans-resvératrol issu de la racine de renouée du Japon semble présenter une biodisponibilité accrue.

23. Herbe de blé

De nombreux bienfaits pour la santé sont attribués à l'herbe de blé, la jeune pousse du blé tendre (*Triticum aestivum*). Elle est composée notamment de chlorophylle, de flavonoïdes et de vitamines C et E. L'herbe de blé est également connue sous le nom de « sang vert » en raison de sa forte teneur en chlorophylle, qui représente 70 % de sa composition chimique (1049). De plus, sa structure est similaire à celle de l'hémoglobine. L'herbe de blé contient également les enzymes antioxydantes superoxyde dismutase et cytochrome oxydase, capables de convertir les espèces réactives de l'oxygène en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Elle se présente sous différentes formes : jus frais, jus congelé, comprimés et poudres, leur composition variant selon les procédés de production et les conditions de culture. Des études *in vitro*, réalisées principalement avec de l'extrait de germe de blé fermenté, ont démontré un potentiel anticancéreux et ont identifié l'apoptose comme mécanisme d'action possible (1050). Les données cliniques concernant le rôle de l'herbe de blé chez les patients atteints de cancer sont limitées.

Dans une étude menée auprès de patients atteints d'un cancer du côlon, après six mois de supplémentation en extrait de germe de blé en complément des traitements anticancéreux, une diminution des récidives métastatiques et de la mortalité a été observée dans le groupe d'intervention (1051). Cet essai de cohorte ouvert a comparé les traitements anticancéreux associés à l'extrait de germe de blé aux traitements anticancéreux seuls. Soixante-six patients ont reçu une supplémentation en extrait de germe de blé pendant plus de six mois, tandis que 104 patients constituaient le groupe témoin. L'analyse des critères d'évaluation principaux a révélé que les événements liés à la progression étaient significativement moins fréquents dans le groupe ayant reçu l'extrait de germe de blé : nouvelles récidives : 3,0 % vs 17,3 %, $p = 0,01$; nouvelles métastases : 7,6 % vs 23,1 %, $p = 0,01$; décès : 12,1 % vs 31,7 %, $p = 0,01$. L'analyse de survie a montré des améliorations significatives dans le groupe ayant reçu l'extrait de germe de blé concernant la survie sans progression ($p = 0,0184$) et la survie globale ($p = 0,0278$). Dans un essai prospectif contrôlé mené auprès de 100 patients atteints d'un cancer colorectal de stade II-III, Avisar et al. ont examiné l'effet d'une consommation quotidienne de jus d'herbe de blé, en complément de la chimiothérapie, sur les paramètres immunitaires, notamment les cytokines IL-6, IL-8, IL-10 et IL-12, ainsi que sur le nombre de leucocytes (GB). (1052) Dans cette étude, les concentrations de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 étaient significativement plus élevées et la diminution du nombre de GB significativement moindre dans le groupe ayant consommé du jus d'herbe de blé. Ces taux plus élevés d'IL-10 et l'atténuation de la diminution du nombre de GB pendant la chimiothérapie pourraient constituer une preuve préliminaire des effets bénéfiques de l'herbe de blé sur les paramètres immunitaires, lorsqu'elle est administrée en complément des soins standards. Dans une étude menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie adjuvante, la consommation de jus d'herbe de blé a été associée à une réduction des épisodes de fièvre neutropénique et des infections neutropéniques. (1053)

24. Captopril

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont largement utilisés comme antihypertenseurs et il a été suggéré qu'ils possèdent des propriétés anticancéreuses. (1054) L'angiotensine II, produit de l'ECA, présente des propriétés oncogènes et pro-prolifératives, ce qui suggère que les IEC pourraient avoir une activité anticancéreuse. (1055) Le captopril est un IEC particulier car il semble réduire le risque de cancer de la prostate et possiblement d'autres cancers. (1056) Liu et al. ont démontré que le lisinopril prolonge la survie médiane des patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique non métastatique de 19,3 à 36,3 mois. (1057)

L'efficacité des inhibiteurs de l'ECA dans la réduction de l'angiogenèse et de la croissance tumorale est largement attribuée à la surexpression du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AGTR1). En effet, de nombreuses études ont montré que la surexpression d'AGTR1 est observée dans les cancers du foie, du sein, du rein, du pancréas, de la vessie, de la prostate, de l'ovaire, du col de l'utérus, du larynx, de la tête et du cou, ainsi que dans les carcinomes épidermoïdes cutanés (1055). Dans le cancer, l'angiotensine II induit l'expression d'AGTR1, ce qui active les voies de signalisation ERK/PKB, entraînant une augmentation de la production de VEGF. Par conséquent, l'inhibition d'AGTR1 par les inhibiteurs de l'ECA est supposée réduire non seulement le VEGF, mais aussi l'angiogenèse et la croissance tumorale (1055). Le captopril s'est avéré être un inhibiteur de l'angiogenèse et bloque la néovascularisation ; il pourrait donc contribuer à la réduction des métastases (741).

Dans un modèle murin ayant reçu des xénogreffes de cellules pulmonaires humaines LNM35 hautement tumorigènes, le captopril a entraîné une réduction significative de la croissance tumorale (58 %, p < 0,01) et des métastases ganglionnaires (50 %, p = 0,088) (1054). Dans cette étude, le captopril a inhibé la viabilité des cellules LNM35 en induisant l'apoptose. La voie Wnt/β-caténine joue un rôle important dans la tumorigénèse.

La voie de signalisation Wnt module de nombreux gènes du système rénine-angiotensine (SRA), et son inhibition peut améliorer le pronostic du cancer par divers mécanismes. Le captopril induit une forte diminution de l'expression des gènes cibles de la voie Wnt, c-myc et la cycline D1 (1058). De plus, parmi les effets anticancéreux connus du captopril figure l'inhibition de la métalloprotéinase matricielle 2 (MMP-2), une endopeptidase qui dégrade sélectivement la matrice extracellulaire pour favoriser la migration cellulaire (1059). Dans un modèle de gliosarcome intracrânien chez le rat, le captopril a diminué la migration des cellules de gliosarcome, via une réduction de l'expression de la protéine MMP-2 (1059). L'effet du captopril sur la MMP-2 peut être potentialisé par l'ajout de disulfirame, ainsi que par d'autres médicaments reposicionnés (1060). Dans un modèle de cirrhose chez le rat, le captopril a prévenu la fibrose hépatique et la progression vers le carcinome hépatocellulaire. (1061) Dans ce modèle, le captopril a inhibé l'expression des voies de signalisation impliquées dans la fibrogenèse, l'inflammation et la carcinogenèse, notamment la voie du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Bien que plusieurs études *in vivo* et *in vitro* soutiennent l'activité anticancéreuse du captopril et d'autres inhibiteurs de l'ECA, les études cliniques étayant l'utilisation de ces médicaments restent limitées. (1056, 1057)

25. Clarithromycin

La clarithromycine (CAM) est un antibiotique macrolide à haute biodisponibilité, disponible comme médicament générique dans le monde entier depuis 2005. Des données précliniques et cliniques démontrent son potentiel dans le traitement de diverses tumeurs, en association avec les traitements conventionnels. Les mécanismes d'action sous-jacents à l'activité antitumorale de la CAM comprennent une réduction prolongée des cytokines pro-inflammatoires et une inhibition de l'angiogenèse. (1062)

Voies et mécanismes anticancéreux : Le traitement

par CAM seul a permis de retarder significativement la croissance du carcinome pulmonaire de Lewis et de réduire le nombre de nodules tumoraux chez la souris (1063). Dans un modèle de mélanome, le CAM a réduit la taille des tumeurs en augmentant l'apoptose des cellules tumorales et en inhibant les métastases (1064). Le CAM a induit l'apoptose dans une lignée cellulaire de lymphome B murin (1065). Outre son effet direct sur les cellules tumorales, il existe des preuves que le CAM peut inhiber l'angiogenèse induite par la tumeur chez la souris (1066). Le traitement par CAM réduit la croissance tumorale et augmente la survie globale dans des modèles de xénogreffes de cancer colorectal chez la souris (1067).

L'administration de CAM après la vindésine ou le cisplatine a significativement renforcé l'effet de La chimiothérapie est potentialisée par l'augmentation de l'activité des cellules NK et de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8+. (1063) Dans un modèle de mélanome, le CAM a potentialisé l'inhibition induite par le cyclophosphamide, le cisplatine, la doxorubicine ou la vindésine, probablement via un effet anti-angiogénique. (1068) Zhou et al. ont démontré que le CAM agit en synergie avec le cisplatine pour inhiber la croissance du cancer de l'ovaire in vitro et in vivo. (1069)

études cliniques

De nombreux essais cliniques ont été menés avec la CAM en association avec d'autres médicaments chez des patients atteints de myélome multiple (MM) et de macroglobulinémie de Waldenström (MW). (1062) Contrairement à sa faible efficacité en monothérapie, l'association de CAM avec des stéroïdes, avec ou sans thalidomide ou ses analogues, a permis d'obtenir des taux de réponse élevés. (1062)

Coleman et al. ont rapporté que l'association de CAM avec la dexaméthasone et une faible dose de thalidomide chez des patients atteints de myélome multiple (MM) ou de maladie de Waldenström (WM) a permis d'obtenir un taux de réponse de 93 % (1070). Selon Niesvizky et al. , l'ajout de CAM permet de réduire la dose de dexaméthasone tout en maintenant un taux de réponse élevé (1071). Carella et al. ont rapporté que le CAM pouvait améliorer l'évolution clinique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en association avec un inhibiteur de tyrosine kinase, soit le dasatinib, soit le nilotinib. (1072) La CAM est considérée comme le traitement de choix du lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome MALT) associé à Helicobacter pylori . (1073, 1074)

Outre le myélome multiple et les lymphomes, des données probantes indiquent une activité anticancéreuse du CAM dans les tumeurs solides. Dans un essai randomisé mené auprès de 49 patients atteints d'un cancer du poumon avancé, Mikasa et al. ont constaté que les 25 patients traités par CAM en traitement d'entretien (200 mg deux fois par jour) présentaient une survie significativement plus longue (médiane de 395 jours) que les patients n'ayant pas reçu de CAM (médiane de 256 jours). (1075)

En résumé, l'activité antitumorale du CAM a été démontrée sur des lignées cellulaires tumorales et des modèles murins. Des essais cliniques ont confirmé le potentiel du CAM dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le lymphome, même en monothérapie. En association avec d'autres traitements, le CAM s'est avéré efficace dans

myélome multiple de stade précoce et macroglobulinémie de Waldenström.(1062) Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires, notamment dans les tumeurs solides, pour déterminer le rôle de la CAM dans le traitement des patients atteints de cancer.

Posologie et précautions : La

camomille est généralement administrée, sous forme de comprimés ou de suspension buvable, à la dose de 250 mg deux fois par jour (1062). Une dose de 500 mg deux fois par jour est recommandée en cas d'infections sévères. Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et la dysgueusie. D'autres effets indésirables fréquents ont été décrits, tels que l'insomnie et les éruptions cutanées. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, la camomille est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie cardiaque, d'hypokaliémie ou traités par des médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques. La camomille inhibe le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), impliqué dans le métabolisme hépatique de nombreux médicaments. L'administration concomitante de camomille et de statines, connues pour être métabolisées par le CYP3A4 (lovastatine et simvastatine), est contre-indiquée.

CHAPITRE 9 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE NIVEAU TROIS - DONNÉES INSUFFISANTES

26. Inhibiteurs de la cyclooxygénase – Aspirine (AAS) et AINS (Diclofénac)

Il existe plus de 20 anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) différents, répartis en six grandes classes définies par leur structure chimique ; ils diffèrent par leur posologie, leurs interactions médicamenteuses et leurs effets indésirables. L'effet principal des AINS est l'inhibition de la cyclooxygénase (COX), empêchant ainsi la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, prostacycline et thromboxanes. L'inhibition de la COX est essentielle au mécanisme d'action de l'aspirine et des AINS non salicylates.

Deux isoformes apparentées de l'enzyme COX ont été décrites : COX-1 et COX-2. La COX-1 est exprimée dans la plupart des tissus, mais de façon variable, et est considérée comme une enzyme « de base », régulant les processus cellulaires normaux.

La COX-2 est une enzyme fortement régulée, exprimée de façon constitutive dans le cerveau, les reins et les os. Son expression augmente dans certains états...

L'inflammation. L'intensité de l'inhibition enzymatique varie selon les AINS. Le degré d'inhibition d'une isoforme de la cyclooxygénase par un AINS donné influence à la fois son activité et sa toxicité.

Les AINS ont des modes d'action supplémentaires au-delà de l'inhibition de la COX, notamment l'inhibition de Activation des neutrophiles, inhibition de l'expression de la synthase d'oxyde nitrique inducible (iNOS), inhibition de l'activation du facteur nucléaire (NF)-kappa β et inhibition de l'activation de la kinase Erk. L'utilisation de l'aspirine (AAS) et des AINS suscite un intérêt de longue date dans

En matière de chimioprévention, des données récentes suggèrent que ces médicaments pourraient avoir une activité dans le cadre d'un traitement.

Aspirine

L'aspirine, également connue sous le nom d'acide acétylsalicylique (AAS), est un AINS qui présente un large spectre d'action. Activités pharmacologiques, notamment des propriétés analgésiques, antipyrétiques et antiplaquettaires. À faibles doses (généralement 75 à 81 mg/jour), l'acétylation irréversible de la cyclooxygénase (COX)-1 inhibe la production de thromboxane A2 par les plaquettes, induisant un effet antithrombotique. À doses intermédiaires (650 mg à 4 g/jour), l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 bloque la production de prostaglandines et confère des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. À fortes doses (entre 4 et 8 g/jour), l'efficacité de ce traitement comme anti-inflammatoire dans les affections rhumatismales reste à démontrer.

L'utilisation de l'aspirine à ces doses élevées est limitée par sa toxicité, notamment les acouphènes, la perte auditive et l'intolérance gastrique. L'AAS à 325 mg par jour semble être au moins aussi efficace que 75 mg par jour en termes de protection cardiovasculaire et cérébrovasculaire. De plus, il ne semble pas y avoir de différence de sécurité pour les faibles doses comprises entre 75 et 325 mg. (1076) Les leucocytes, les cellules endothéliales, les cellules de la muqueuse et les cellules musculaires lisses vasculaires expriment la COX-2. Le ciblage sélectif de la COX-2 supprime les prostaglandines, en particulier la prostacycline, au niveau des sites d'inflammation vasculaire.

Dans le cas du cancer, les mécanismes possibles par lesquels l'aspirine pourrait être bénéfique vont d'une action directe

effet inhibiteur sur les cellules cancéreuses elles-mêmes aux effets antiplaquettaires, notamment la réduction des plaquettes—Les interactions entre cellules tumorales ou la réduction de la sécrétion plaquettaire de facteurs pro-angiogéniques et de croissance, de cytokines et de chimiokines (1077) sont des mécanismes impliqués. Il a été démontré que les tumeurs malignes, au sein du microenvironnement tumoral pro-inflammatoire et anti-apoptotique, expriment de manière aberrante les COX-1 et COX-2 (1078, 1079). Par conséquent, l'aspirine pourrait exercer un effet antitumoral par le biais d'une inhibition de l'inflammation et de l'apoptose liée aux COX (1080). L'ampleur de cet effet varierait probablement selon... sous-type tumoral ; par exemple, l'expression relative de COX-1 et COX-2 dans le cancer de l'ovaire varie selon le grade histologique et le sous-type du cancer. (1079) De plus, des mécanismes indépendants de COX ont été suggérés, notamment la suppression de la signalisation par IκB la kinase β et la kinase régulée par le signal extracellulaire, entraînant une réduction de l'inflammation et de la prolifération. (1081, 1082)

Des études cliniques, notamment l'étude de prévention du cancer II publiée en 1991, ont montré une réduction de 40 % de la mortalité par cancer du côlon associée à l'utilisation régulière d'aspirine dans une cohorte de 662 424 patients. (1083) Par la suite, deux essais ont été publiés dans le New England Journal of Medicine en 2003. ont clairement démontré les avantages de l'aspirine à faible dose (81 à 325 mg/jour) dans la prévention secondaire de Cancer colorectal. (1084, 1085) La question se complexifie car ces essais ont été suivis d'études négatives (1086, 1087), et en 2007, le Groupe de travail américain sur les services de prévention (UPSTF) a déconseillé l'utilisation systématique de l'aspirine pour la prévention du cancer. (1088)

Peu après la recommandation de l'UPSTF, de vastes méta-analyses d'essais prospectifs sur l'aspirine dans les maladies cardiovasculaires ont été publiées, mettant en évidence un bénéfice net de l'aspirine sur la réduction de l'incidence et de la mortalité liées au cancer (217, 1089). En 2016, l'UPSTF a revu sa position, déclarant que les adultes âgés de 50 à 69 ans tireraient en réalité un bénéfice en matière de prévention du cancer grâce à l'utilisation préventive d'aspirine à faible dose, définie comme ≤ 325 mg par jour (1090). Cependant, ce bénéfice...

Le nombre de patients sans antécédents de cancer était faible et inférieur au risque d'hémorragie majeure. (1091)

Cette étude a été suivie de l'essai ARRIVE, dont les résultats ont été publiés en 2018. Cet essai a inclus près de 13 000 patients, d'un âge moyen de 64 ans. Les patients participant à l'essai ARRIVE ont été répartis aléatoirement en deux groupes : l'un recevant 100 mg d'aspirine gastro-résistante, l'autre un placebo, et suivis pendant une durée moyenne de 5 ans. Les différences d'incidence du cancer n'étaient pas significatives, mais étaient en faveur du placebo. (548) Publié un mois plus tard, l'essai ASPREE était plus vaste qu'ARRIVE et portait sur une population plus âgée, vraisemblablement à risque de cancer plus élevé ; 19 114 patients ont été randomisés pour recevoir 100 mg de Aspirine gastro-résistante versus placebo. (1092, 1093) De façon surprenante, l'aspirine a été associée à un une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (HR, 1,14 ; IC à 95 %, 1,01-1,29), principalement due à une augmentation des décès dus au cancer (HR, 1,31 ; IC à 95 %, 1,10-1,56).

Dans les recommandations les plus récentes de l'USPSTF, l'utilisation d'aspirine n'a pas été associée à une réduction de Mortalité par maladie cardiovasculaire ou mortalité toutes causes confondues. (1094) Bien que les études sur le cancer colorectal soient très hétérogènes, pour les événements survenus uniquement pendant les périodes des essais contrôlés randomisés, l'aspirine à faible dose n'a montré aucune association statistiquement significative avec l'incidence du cancer colorectal à 5 à 10 ans.

Après plusieurs années de suivi, le rôle de l'aspirine dans la prévention du cancer colorectal reste incertain.

Les données cliniques soutenant le rôle de l'aspirine dans la prévention du cancer sont les plus probantes chez les personnes à haut risque de cancer colorectal, comme l'a démontré l'essai CAPP2 chez les patients atteints du syndrome de Lynch.

(549) Cependant, des données suggestives existent également pour plusieurs autres types de cancer.

L'incidence du carcinome hépatocellulaire était plus faible chez les patients atteints d'hépatite virale chronique traités par aspirine à faible dose (1095). La prise d'aspirine pourrait être associée à un risque moindre de cancer du pancréas (1096, 1097). En attendant les résultats d'études complémentaires, l'utilisation de l'aspirine à des fins de prévention du cancer est réservée à certains patients à haut risque.

Le rôle de l'aspirine dans le traitement du cancer est tout aussi contradictoire que dans sa prévention. Les études observationnelles tendent à démontrer un avantage en termes de survie avec l'utilisation de l'aspirine ; cependant, ce bénéfice n'a pas été reproduit dans les études prospectives. Dans une étude observationnelle regroupant 70 études portant sur 18 types de cancers différents, Elwood a rapporté que l'aspirine était associée à une réduction de 20 % de la mortalité par cancer (HR : 0,79 ; IC à 95 % : 0,73-0,84). (1098)

Wang et al. ont évalué 13 études de cohorte publiées, portant sur 65 768 patients, afin d'estimer le risque global de mortalité spécifique au cancer associé à la prise d'aspirine à faible dose après le diagnostic (1099). Les auteurs ont rapporté une diminution significative de la mortalité spécifique au cancer, avec un odds ratio (OR) de 0,84 (IC à 95 % : 0,75-0,93). Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans des essais cliniques prospectifs (1100, 1101). L'essai ABC était un essai randomisé de phase III, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'aspirine comme traitement adjuvant du cancer du sein HER2-2 négatif à haut risque. Dans cette étude, 3 021 patientes ont été randomisées pour recevoir 300 mg d'aspirine ou un placebo par jour pendant 5 ans (1101). Le rapport de risque (RR) pour la survie sans maladie invasive, comparant l'aspirine au placebo, était de 1,27, dépassant ainsi le RR d'inefficacité prédéfini.

L'étude A011502 était un essai contrôlé randomisé mené aux États-Unis et au Canada auprès de 3 020 participantes atteintes d'un cancer du sein non métastatique à haut risque. (1102) Les participantes ont été randomisées pour recevoir soit 300 mg d'aspirine (n = 1 510), soit un placebo, une fois par jour (n = 1 510) pendant 5 ans. L'étude a été interrompue après la première analyse intermédiaire pour cause d'inefficacité. Tous les événements de survie sans maladie invasive, y compris les décès, les progressions invasives et les nouveaux événements primitifs, étaient numériquement plus fréquents dans le groupe aspirine, bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives. Aucune différence n'a été observée en termes de survie globale (rapport de risque : 1,19 ; IC à 95 % : 0,82-1,72).

AINS (Diclofénac)

Le diclofénac (DCF) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) bien connu et largement utilisé, présentant un intérêt certain en oncologie. (1103)

La sélectivité COX-1/COX-2 varie considérablement d'un AINS à l'autre, et certaines données suggèrent que le DCF se lie à la COX-2 par un mécanisme différent de celui d'autres médicaments couramment utilisés (1104). Le DCF a été développé par Ciba-Geigy et est désormais disponible dans le monde entier en tant que médicament générique. Parmi les noms commerciaux courants, on trouve Voltaren, Voltarol, Cataflam, Cambia, Zipsor et Zorvolex. Dans certains pays, des formulations orales à faible dose de DCF (généralement des comprimés de 25 mg) sont disponibles.

Disponible sans ordonnance. Aux États-Unis, le DCF est soumis à prescription et se présente sous forme de comprimés à libération prolongée de 25, 50, 75 et 100 mg.

Le DCF, un puissant inhibiteur de la COX-2 et de la synthèse de la prostaglandine E2, présente une gamme de Les effets de la PGE2 sur le système immunitaire, la cascade angiogénique, la chimio- et la radiosensibilité, ainsi que le métabolisme tumoral, sont étudiés. La PGE2 est présente dans différents types de cancers et est associée à l'inflammation chronique caractéristique du microenvironnement pro-tumoral. (1105)

Voies et mécanismes anticancéreux

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer les divers effets anticancéreux de DCF. Ces effets incluent des propriétés anti-angiogéniques, immunomodulatrices, pro-apoptotiques, un effet sur la fonction plaquettaire, des effets sur Myc et le métabolisme du glucose, ainsi qu'une augmentation de la sensibilité au traitement. De plus, les AINS sont associés à l'inhibition et à l'activation de la phosphodiésterase (PDE) 5.

La signalisation par le GMPc est étroitement liée à sa capacité à induire l'apoptose des cellules tumorales. (1106)

Des modèles expérimentaux démontrent que le DCF diminue l'angiogenèse tumorale, ce qui est associé à une réduction de la synthèse de PGE2. (1107) Une explication mécanistique possible est que la PGE2 stimule la production de VEGF.

(1108) Dans des modèles expérimentaux, le DCF a diminué l'expression du VEGF et de la protéine chimioattractrice des monocytes (MCP-1). (1109) Il a été montré que la PGE2 induit la différenciation des cellules souches de la moelle osseuse en MDSC dans plusieurs cas.

Modèles animaux de cancer. La diminution de la PGE2 interrompt la boucle de rétroaction positive de l'expansion des MDSC-PGE2. (1110) Il a été démontré, dans des modèles de tumeurs autochtones, que le blocage de la synthèse de PGE2 entraîne une diminution de l'expression d'ARG1 et de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les MDSC, suivie d'une amélioration de la fonction antitumorale des lymphocytes T et d'une chimioprévention du cancer. (1111, 1112)

Fujita et ses collègues ont montré que, dans un modèle murin de gliome, le blocage de la COX-2 inhibait la production de PGE2 et retardait la progression tumorale (1113). Ce phénomène était associé à une accumulation réduite de MDSC et à une présence accrue de lymphocytes T cytotoxiques.

Il a été démontré que la production de PGE2 induite par les tumeurs, en utilisant à la fois des inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de la COX, réduit les populations et l'activité des lymphocytes T régulateurs. (1114) Le DCF a permis de réduire l'accumulation intratumorale et l'activation des lymphocytes T régulateurs dans un modèle murin de glioblastome. (1115) En plus de Concernant la modulation de l'angiogenèse et l'immunosuppression, certaines données suggèrent un mécanisme d'action pro-apoptotique du DCF dans le cancer (1103, 1116). Il existe également des preuves que le DCF a un impact sur le métabolisme tumoral indépendamment de son action en tant qu'inhibiteur de la COX.

Gottfried et ses collègues ont montré que le DCF régulait à la baisse l'expression du gène Myc et le métabolisme du glucose dans plusieurs lignées cellulaires de leucémie, de cancer de la prostate et de mélanome *in vitro* et dans un modèle de mélanome *in vivo*. (1117)

La dérégulation de la voie de signalisation Wnt β -caténine/Tcf contribue à la progression tumorale.

Sareddy et al. ont démontré que le diclofénac et le célecoxib sont des agents thérapeutiques potentiels contre les cellules de glioblastome en inhibant l'activation de la voie de signalisation Wnt β -caténine/Tcf. (1118) Il est probable que le DCF agisse en synergie avec les agents chimiothérapeutiques conventionnels ainsi qu'avec d'autres thérapies adjuvantes. En effet, Gerhofer a démontré une synergie anti-migratoire et anti-...

Effets prolifératifs du traitement combiné par metformine et diclofénac sur les cellules initiatrices de tumeurs cérébrales. (1119)

Études cliniques.

Contrairement à la grande variété de résultats in vitro et in vivo, les données cliniques concernant l'utilisation du DCF comme agent anticancéreux sont relativement peu nombreuses. Forget et ses collègues ont rapporté une analyse rétrospective de patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chirurgie conservatrice, avec ou sans AINS peropératoires (DCF ou kétorolac). (468) Les patientes traitées en préopératoire par kétorolac (20 à 30 mg) ou DCF (75 mg) ont présenté une amélioration de la survie sans maladie (HR = 0,57, IC à 95 % : 0,37-0,89, p = 0,01) et de la survie globale (HR = 0,35, IC : 0,17-0,70, p = 0,03) par rapport aux patientes non traitées par AINS. (469) Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits dans un essai contrôlé randomisé prospectif. (470)

Types de cancers pour lesquels le diclofénac peut être bénéfique

Bien que les données soient limitées, le diclofénac pourrait être efficace contre les tumeurs suivantes : (1103) tumeurs desmoides, tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, neuroblastome, ostéosarcome, cancers de la tête et du cou, cancer de l'œsophage, cancer du sein, cancer de l'ovaire et cancer du poumon non à petites cellules cancer.

Posologie et précautions :

Une dose de 75 à 100 mg/jour de diclofénac est recommandée. En tant qu'inhibiteur puissant de la COX-2, le diclofénac peut augmenter le risque d'ulcère gastroduodénal. C'est pourquoi nous suggérons de l'associer à la cimétidine, utilisée pour traiter et prévenir les ulcères gastroduodénaux ; cette association médicamenteuse présente probablement des propriétés anticancéreuses synergiques. Les AINS augmentent le risque d'événements thromboemboliques cardiovasculaires graves, notamment d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, qui peuvent être fatals. Le diclofénac est contre-indiqué en cas de pontage aorto-coronarien. Le diclofénac doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de coronaropathie connue ; cependant, la prise en charge du syndrome métabolique (et l'optimisation du rapport TG/DL) peuvent atténuer ce risque.

27. Nigella sativa

Voies et mécanismes anticancéreux. La thymoquinone

(TQ), principal composé bioactif de *Nigella sativa*, possède des propriétés anti-inflammatoires et chimiothérapeutiques. Elle peut limiter la prolifération cellulaire, augmenter la mort des cellules cancéreuses, prévenir l'invasion et la métastase cellulaires, et inhiber l'angiogenèse. La TQ perturbe la phosphorylation et l'activation subséquente de plusieurs tyrosines kinases en amont (telles que MAPK, Akt, mTOR et PIP3) impliquées dans les voies de signalisation de la croissance tumorale. (1120-1122)

Les effets anticancéreux de la TQ impliquent principalement les voies de signalisation du facteur nucléaire (NF)-κB, des phosphoinositide 3 kinases (PI3K)/Akt, de Notch, du facteur de croissance transformant (TGF)-β, de la kinase N-terminale c-Jun (JNK) et de la protéine kinase activée par les mitogènes p38 (MAPK), ainsi que la régulation du cycle cellulaire, l'expression de la métalloprotéinase matricielle (MMP)-9 et l'activité de l'isoenzyme M2 de la pyruvate kinase (PKM2). (1120, 1121, 1123-1127) De plus, la TQ présente des propriétés chimiopréventives.

Ces propriétés sont modifiées par la régulation positive d'enzymes cytoprotectrices (telles que la glutathion S-transférase, la superoxyde dismutase et l'oxydoréductase), la régulation négative d'enzymes métabolisant les carcinogènes (telles que le CYP 1A2 et le CYP 3A4) et l'atténuation de la production de médiateurs pro-inflammatoires (par exemple, les cytokines, les chimiokines et les prostaglandines). (1121, 1123, 1128)

études cliniques

Malheureusement, aucune étude clinique publiée n'a examiné les effets de *Nigella sativa* chez les patients atteints de cancer.

Types de cancers pour lesquels *Nigella sativa* pourrait être bénéfique Les résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo* suggèrent que *Nigella sativa* pourrait avoir une action anticancéreuse contre une variété de tumeurs malignes, notamment les cancers de l'ovaire (1121, 1129, 1130), la leucémie myéloblastique et d'autres cancers du sang (1131), le cancer du col de l'utérus (1122, 1132, 1133), le cancer du côlon (1122, 1128, 1134-1136), le cancer du foie (1128, 1137-1140), le cancer de la prostate (1120, 1141), le cancer du sein (1120, 1134, 1136), le cancer du rein (1122, 1142), le cancer du pancréas (1120, 1127, 1143) et le cancer du poumon. (1120, 1134, 1144, 1145)

Posologie et précautions

Les patients peuvent se voir prescrire des graines (80 mg/kg une fois par jour) ou de l'huile en capsules (400 à 500 mg). (deux fois par jour). L'innocuité de *Nigella sativa* pendant la grossesse n'a pas été établie et son utilisation devrait probablement être évitée.

28. *Ganoderma lucidum* (Reishi) et autres champignons médicinaux

Plus de 50 espèces de champignons différentes — telles que *Ganoderma lucidum* (Reishi), *G. tsugae*, *Sparassis crispa*, *Pleurotus tuberregium*, *P. rhinoceros*, *Trametes robiniphila* Murill, *Coriolus versicolor*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa*, *Flammulina velutipes* et autres — ont produit des immunoactifs potentiels présentant des effets anticancéreux et immunomodulateurs *in vitro*, dans

in vivo et dans les tumeurs malignes humaines. (1146)

La plupart des recherches ont porté sur le *Ganoderma lucidum* (Reishi). Les polysaccharides bêta-glucanes et les triterpènes sont les composés bioactifs du champignon Reishi. (1147)

Voies et mécanismes anticancéreux L'antroquinonol,

la cordycépine, l'hispolon, la lectine, la krestine, le polysaccharide, le polysaccharide sulfaté, le lentinane et la fraction D de Maitake sont les principaux composés anticancéreux présents dans les champignons.

(1146) Les effets thérapeutiques de ces composés comprennent la suppression de la croissance des cellules cancéreuses, l'induction de l'autophagie et de la phagocytose, l'amélioration de la réponse du système immunitaire et l'induction de La mort cellulaire par apoptose est induite par la surexpression de facteurs pro-apoptotiques et la sous-expression de gènes anti-apoptotiques (1148). L'expression des caspases-3, -8 et -9, d'AKT, de p27, de p53, de BAX, de BCL2, de la voie NF- κ B et de mTOR (1149) est significativement impliquée dans ces mécanismes (1148, 1150).

Les substances bioactives issues des champignons stimulent et/ou régulent le système immunitaire en influençant la maturation, la différenciation et la prolifération des cellules immunitaires.

prévenant la propagation et la croissance des cellules cancéreuses. (1147) Les substances chimiques anticancéreuses et immunomodulatrices les plus puissantes présentes dans les champignons sont des polysaccharides. (1147) En se fixant à Les récepteurs de reconnaissance des pathogènes, substances chimiques produites par les champignons, stimulent les cellules immunitaires, induisant une cytotoxicité soit à médiation cellulaire, soit directe dans les cellules cancéreuses. (1147, 1151, 1152) De plus, les composés dérivés des champignons induisent l'immunité innée et adaptative en renforçant la surveillance immunitaire contre le cancer par leur action sur les monocytes, les macrophages, les cellules NK et les lymphocytes B (1147, 1150-1155), ce qui conduit à l'apoptose des cellules cancéreuses, à l'arrêt du cycle cellulaire et à la prévention de la progression tumorale. angiogenèse et métastase. (1146) La consommation de composés fongiques stimule également la sécrétion de cytokines antitumorales par les lymphocytes T cytotoxiques dirigés (CTL) et l'activation de Les organes immunitaires, éliminant ainsi les cellules cancéreuses et renforçant le système immunitaire affaibli. (1147, 1153)

En contrôlant une seule molécule d'une voie de signalisation particulière ou en ayant de nombreuses cibles dans En agissant sur les mêmes voies de signalisation ou sur des voies différentes, telles que les voies PI3K/Akt, Wnt/β-caténine et MAPK, les composés de champignons présentent un potentiel anticancéreux. Des études ont démontré l'efficacité de composants dérivés de champignons, utilisés seuls ou en association, pour inverser la multirésistance aux médicaments (MDR) en ciblant les interactions entre PD-1 et PD-L1. et CTLA-4/CD80. (1147) De plus, les bienfaits prébiotiques des champignons médicinaux pourraient contribuer à la restauration du microbiote intestinal. (1147)

Un nouveau type de mort cellulaire programmée, de nature inflammatoire, appelé pyroptose, est caractérisé par la création de pores dans la membrane plasmique par la protéine exécutive gasdermine, ce qui provoque la mort cellulaire. L'extrait de Ganoderma lucidum (GLE) provoque la lyse et l'expulsion de leur contenu (1153, 1156). En activant la caspase 3 et en clivant la protéine gasdermine E (GSDME) pour créer des pores dans la membrane cellulaire, il induit la pyroptose, libérant ainsi de nombreux facteurs inflammatoires dans les cellules cancéreuses du sein (1153). Le GLE bloque plusieurs étapes de la métastase tumorale, notamment l'adhésion, la migration, l'invasion, la colonisation et l'angiogenèse (1153).

Études cliniques :

Dans un essai mené auprès de patients atteints d'adénomes colorectaux, un extrait hydrosoluble de Reishi (1,5 g/j, administré pendant 12 mois) a réduit significativement le nombre et la taille globale des adénomes dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin. (1157) Il a été démontré que le Ganoderma lucidum (Reishi), à une dose de 5,4 g/j, possède des propriétés immunomodulatrices chez les patients atteints d'un cancer colorectal avancé. (1158) Les patients atteints d'un cancer à un stade avancé qui ont consommé une préparation de polysaccharides de Reishi ont présenté une augmentation de l'activité des cellules NK. (1159) Dans une revue de la littérature, Huber et al. ont rapporté que les champignons médicinaux améliorent la qualité de vie pendant et après un traitement conventionnel du cancer. (1160)

Types de cancers pour lesquels le Reishi et d'autres champignons médicinaux pourraient être bénéfiques. Il est à noter que les extraits de champignons présentent les effets anticancéreux les plus puissants contre le cancer du sein. (1146, 1147, 1161) Les champignons pourraient également avoir une activité contre le cancer colorectal, (1146, 1147, 1149, 1160, 1161) les cancers du col de l'utérus, des ovaires et de l'endomètre, (1146, 1160, 1161) le cancer du poumon, (1146, 1160) l'astrocytome, (1161) le cancer de la vessie, (1146, 1161) le cancer de l'œsophage, (1161) le fibrosarcome, (1161) le cancer de l'estomac, (1146, 1161) le glioblastome, (1161) le carcinome hépatocellulaire

carcinome (1146, 1147, 1161), cancer du rein (1161), cancer du larynx (1161), leucémie (1146, 1161), mélanome (1147, 1161), neuroblastome (1161), cancer de la bouche (1161), cancer du pancréas (1161), cancer de la prostate (1146, 1161), sarcome (1161) et cancer épidermoïde de la peau (1161).

Posologie et précautions : Il

est conseillé de prendre 6 à 12 g d'extrait de reishi par jour. (1162) Le reishi possède des propriétés antiplaquettaires ; il peut donc augmenter le risque de saignement, surtout en cas de prise concomitante d'anticoagulants.

29. Dipyridamole

Voies et mécanismes anticancéreux Le dipyridamole

est un vasodilatateur et un antithrombotique. Ses principaux effets consistent à bloquer

L'absorption des nucléosides et l'inhibition de la phosphodiésterase entraînent une augmentation des taux d'AMPc intracellulaire. Le dipyridamole est un inhibiteur non sélectif de la phosphodiésterase 5. (854) Plusieurs études ont montré qu'in vitro, le dipyridamole peut augmenter significativement les activités cytotoxiques et antitumorales de divers agents chimiothérapeutiques. (1163) De plus, il existe des preuves d'une contribution des plaquettes à la formation de métastases, les plaquettes interagissant avec les cellules tumorales.

Les plaquettes forment des agrégats. L'interaction des cellules cancéreuses avec les plaquettes entraîne leur activation et leurs activités pro-métastatiques. (1164) Par conséquent, les agents qui inhibent l'agrégation plaquettaire pourraient prévenir les métastases tumorales. (1165)

Dans un modèle murin de cancer du sein triple négatif, le dipyridamole a réduit significativement la croissance de la tumeur primaire et la formation de métastases (1163). Dans cette étude, les effets du dipyridamole étaient médiés par les voies Wnt, ERK1/2-MAPK et NF- κ B. De plus, le dipyridamole a diminué significativement l'infiltration des macrophages associés aux tumeurs (TAM) et des cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC) dans les tumeurs primaires. La chaperonne moléculaire HSP90 est considérée comme une cible prometteuse pour le développement de médicaments anticancéreux. Le dipyridamole inhibe la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses humaines en régulant négativement les régulateurs du cycle cellulaire et en régulant positivement la signalisation cellulaire apoptotique, ce qui est médié par la liaison du dipyridamole à HSP90 et phosphodiésterase. (1166)

Études cliniques : Le

dipyridamole a été utilisé en association avec des agents cytotoxiques dans plusieurs essais cliniques de petite envergure (1167-1170). Il est difficile de déterminer le bénéfice, ou l'absence de bénéfice, du dipyridamole dans ces études.

30. Vitamine C intraveineuse à haute dose

L'utilisation de fortes doses de vitamine C pour le traitement du cancer remonte aux années 1970, en grande partie grâce aux travaux du lauréat du prix Nobel Linus Pauling. (1171) Au début des années 1970, Cameron et Pauling ont publié une thèse affirmant que l'acide ascorbique est capable de potentialiser la production intrinsèque de

L'inhibiteur physiologique de l'hyaluronidase sérique protège ainsi contre la propagation des cellules cancéreuses. (1172) En 1976, ces auteurs ont publié les résultats d'une étude observationnelle cas-témoins dans laquelle 100 patients atteints d'un cancer en phase terminale ont reçu un supplément d'ascorbate (10 g par voie intraveineuse pendant 10 jours, puis 10 g par voie orale) dans le cadre de leur prise en charge habituelle et ont été comparés à 1 000 témoins appariés. (1173) L'étude a montré que la durée moyenne de survie était plus de quatre fois supérieure chez les sujets traités par ascorbate. En réponse aux données obtenues par Cameron et Pauling, Creagan et al. ont mené en 1979 un essai randomisé, contrôlé et en double aveugle pour évaluer l'effet de la vitamine C (10 g par jour par voie orale) sur la gravité des symptômes et le taux de survie.

123 patients atteints d'un cancer avancé ou en phase terminale. (1174) L'étude a démontré l'absence d'effet de la vitamine C, sans différence de survie entre les groupes ascorbate et contrôle. De même, Moertel et al., dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo menée auprès de 100 patients atteints d'un cancer colorectal avancé, n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice de la vitamine C (10 g par voie orale). (1175)

Les études de Creagen et al. et de Moertel et al. ont, à cette époque, mis un terme à l'utilisation de la vitamine C dans le traitement du cancer. Il convient toutefois de noter que ces études portaient sur l'administration orale de vitamine C et ne reproduisaient donc pas les travaux de Cameron et Pauling. Il a été établi par la suite que la vitamine C est absorbée par l'intestin grâce à des transporteurs spécifiques qui atteignent la saturation à une dose d'environ 500 mg.

En 2004, Padayatty et al. ont démontré que l'administration orale de 1,25 g de vitamine C entraînait une concentration plasmatique maximale de 180 µmol/l, tandis que la même dose administrée par voie intraveineuse produisait une concentration plasmatique maximale d'environ 1 000 µmol/l (1176). Dans cette étude, l'administration intraveineuse de 50 g de vitamine C a produit une concentration sérique maximale de 12 mmol/l. Il a été démontré par la suite que des concentrations millimolaires de vitamine C sont toxiques pour les cellules cancéreuses et que de telles concentrations ne peuvent être atteintes que par voie intraveineuse (1177-1180).

La vitamine C possède de puissants effets antioxydants lorsqu'elle est administrée par voie orale. Cependant, la concentration millimolaire atteinte par voie intraveineuse induit des effets pro-oxydants, largement responsables des effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses (460). Bien que la vitamine C liposomale soit souvent présentée comme produisant des concentrations sériques similaires à celles obtenues par voie intraveineuse, cette affirmation est erronée : les formulations liposomales produisent des concentrations sérielles presque identiques à celles de la vitamine C classique administrée par voie orale (1181-1184).

Des études animales et *in vitro* ont montré que les radicaux libres, tels que les espèces réactives de l'oxygène (ERO), peuvent endommager les cellules et induire un cancer en altérant les voies de régulation cellulaire. La vitamine C est un antioxydant capable de prévenir les dommages cellulaires induits par les ERO. Cependant, l'efficacité des suppléments de vitamine C dans la prévention du cancer reste controversée. Lee et al. ont réalisé une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) afin d'étudier l'efficacité des suppléments de vitamine C dans la prévention du cancer. (1185)

Sept essais cliniques, ayant recruté 62 619 participants, ont été inclus dans cette analyse.

Aucune association n'a été mise en évidence entre la supplémentation en vitamine C et le cancer (risque relatif : 1,00 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,95–1,05). De même, une méta-analyse de sous-groupes, selon la dose de vitamine C administrée seule ou en association avec d'autres suppléments, n'a pas démontré de réduction du risque de cancer.

Voies et mécanismes anticancéreux. Benade et al. ont été les premiers à proposer que le principal mécanisme cytotoxique de l'ascorbat était lié à la production intracellulaire de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) issu de l'oxydation de la vitamine C (1186). Ceci s'explique par le fait que les cellules cancéreuses absorbent sélectivement davantage d'ascorbat que les cellules normales grâce à un transport facilité impliquant les transporteurs de glucose (GLUT), en raison d'un besoin métabolique accru en glucose. La catalase décompose le H_2O_2 en oxygène et en eau. L'activité de la catalase dans les cellules cancéreuses est 10 à 100 fois inférieure à celle observée dans les cellules normales. cellules normales, ce qui les rend hypersensibles à l'ascorbat. (1186)

Yun et al. ont rapporté que des cellules cancéreuses colorectales humaines en culture, porteuses de mutations KRAS ou BRAF, étaient sélectivement détruites lorsqu'elles étaient exposées à de fortes concentrations de vitamine C, et que cet effet résultait d'une augmentation de l'absorption de déhydroascorbate (DHA) via le transporteur de glucose GLUT1 (1187). À l'intérieur de la cellule, le DHA est réduit par des enzymes dépendantes du GSH, du NADH et du NADPH, ce qui entraîne une déplétion du glutathion, de la thiorédoxine et du NADPH, augmentant ainsi le stress oxydatif intracellulaire. L'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) à l'intérieur des cellules inactive le glyceraldéhyde-3-yl-2 ... La phosphate déshydrogénase (GAPDH) entraîne une diminution de la formation d'adénosine 5'-triphosphate (ATP) et de pyruvate par la glycolyse, provoquant une crise énergétique qui déclenche la mort cellulaire. (1187) Chez les rongeurs de laboratoire, après administration parentérale de vitamine C, on a observé non seulement une augmentation de la production de H_2O_2 , mais aussi une altération de l'expression des gènes impliqués dans la synthèse protéique, la progression du cycle cellulaire et l'angiogenèse, ainsi qu'une diminution des taux de HIF-1 et de VEGF. (1171)

études cliniques

Bien que des cas de rémission complète du cancer ou de réduction des lésions métastatiques aient été rapportés (1188-1190), les séries de cas ayant administré de la vitamine C par voie intraveineuse à haute dose comme traitement anticancéreux unique n'ont pas démontré de résultats bénéfiques (1171, 1191, 1192).

Des études *in vitro* et animales ont démontré que l'administration concomitante de vitamine C avec de nombreux agents chimiothérapeutiques et la radiothérapie agit en synergie, entraînant une diminution de la taille tumorale et une augmentation de la survie (1193). Ces résultats n'ont pas été reproduits dans les petits essais cliniques menés à ce jour (1171, 1194, 1195). Dans un essai contrôlé randomisé de phase III, l'association de vitamine C à haute dose et de chimiothérapie n'a pas permis de démontrer une survie sans progression supérieure à celle de la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en traitement de première ligne (1196). En résumé, la vitamine C intraveineuse à haute dose représente une option thérapeutique anticancéreuse prometteuse et peu coûteuse, pour laquelle les données cliniques disponibles sont actuellement limitées, mais qui mérite d'être explorée plus en profondeur dans le cadre d'essais cliniques.

Posologie et précautions

L'administration intraveineuse de vitamine C à haute dose présente un profil de sécurité relativement bon, à condition que les précautions appropriées soient prises, bien qu'elle puisse également provoquer des effets secondaires graves chez certains patients. (1171) La vitamine C à doses de 100 grammes est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 6. Déficit en phosphate déshydrogénase (G6PD), en raison d'un risque de développer une hémolyse intravasculaire.

31. Dichloroacétate (DCA)

L'effet Warburg est en partie dû à l'inactivation, par les cellules cancéreuses, d'un complexe enzymatique clé appelé complexe pyruvate déshydrogénase (PDC), qui contrôle l'entrée du pyruvate dans les mitochondries. Le pyruvate, dérivé du glucose (glycolyse), est le principal substrat énergétique de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Le PDC mitochondrial décarboxyle de manière irréversible le pyruvate en acétyl-coenzyme A, reliant ainsi la glycolyse au cycle de l'acide tricarboxylique et constituant une étape déterminante de la bioénergétique cellulaire. (1197) Les cellules cancéreuses inhibent le PDC en surexprimant la pyruvate déshydrogénase kinase (PDK). L'inhibition du PDC dans la cellule cancéreuse est l'étape clé de la reprogrammation métabolique.

Le dichloroacétate (DCA), un inhibiteur de la glycolyse, inhibe la PDK. Cette inhibition entraîne une diminution de la glycolyse dans la cellule cancéreuse, la contrignant à utiliser la phosphorylation oxydative mitochondriale comme principale source d'ATP (1197, 1198). Le DCA possède d'autres effets anticancéreux, notamment l'induction d'une autophagie protectrice, la réduction du facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1) et de l'angiogenèse, ainsi que l'éradication des cellules souches cancéreuses (1197). La metformine, la curcumine, le fenbendazole, l'ivermectine et la doxycycline agissent en synergie pour potentialiser l'efficacité du DCA.

(750, 1199) La thiamine et l'acide alpha-lipoïque sont tous deux des cofacteurs du PDC et sont systématiquement recommandés avec le DCA.

Des études cliniques

de phase II évaluant le dichloroacétate en association avec une chimioradiothérapie pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé et non résécable ont rapporté un taux de réponse complète en fin de traitement significativement plus élevé dans le groupe DCA que dans le groupe placebo (71,4 % vs 37,5 %, p = 0,03) ; cependant, la survie globale n'était pas significativement différente entre les groupes. (1200) Des cas cliniques ont démontré une stabilisation à long terme chez des patients atteints de mélanome métastatique, de cancer du côlon et de lymphome non hodgkinien traités par DCA. (1201-

1203)

Types de cancers pour lesquels le dichloroacétate pourrait être bénéfique

Le dichloroacétate pourrait présenter un bénéfice dans le lymphome non hodgkinien, le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre, le cancer du sein, le glioblastome, le cancer du poumon, le cancer du pancréas, le cancer de l'estomac, le cancer hépatocellulaire et le myélome multiple.

Posologie et précautions

Une dose orale de 1 000 mg par jour ou de 500 mg trois fois par jour a été recommandée.

La neurotoxicité est un effet indésirable réversible bien connu du DCA, la neuropathie périphérique étant le symptôme le plus fréquent. Des cas d'encéphalopathie sévère ont également été décrits (1204), ce qui suggère une surveillance étroite des patients traités par DCA.

L'acide désoxycholique (DCA) est disponible comme complément alimentaire, mais son utilisation comme médicament préparé en pharmacie a été interdite par la FDA suite à une évaluation concluant à l'insuffisance de preuves concernant son efficacité dans le traitement du cancer. La FDA a estimé que les preuves d'un bénéfice potentiel et les risques de toxicité en cas de dosage inadéquat ne justifiaient pas de privilégier les chimiothérapies ou autres traitements anticancéreux approuvés.

32. Nitroglycérine

La nitroglycérine (NTG) est utilisée en clinique depuis plus d'un siècle. Son utilisation comme vasodilatateur coronarien est ancienne, principalement en prophylaxie et en traitement de l'angine de poitrine, mais aussi dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive. Le principal mécanisme d'action de la NTG repose sur la production d'oxyde nitrique (NO), qui améliore l'oxygénéation cardiaque par de multiples mécanismes, notamment l'amélioration du flux sanguin (vasodilatation), la diminution de l'agrégation plaquettaire, l'augmentation de la libération d'O₂ par les erythrocytes et la réduction de la consommation d'oxygène par les mitochondries (1205). Les propriétés vasoactives de la NTG pourraient potentiellement améliorer la distribution des médicaments anticancéreux aux tissus tumoraux (1206). De plus, la NTG peut réduire les taux de HIF-1α et de VGEF dans les tissus tumoraux hypoxiques, ce qui pourrait avoir des effets anti-angiogéniques et pro-apoptotiques (1205, 1207, 1208). Enfin, la NTG pourrait renforcer l'immunité antitumorale. (1205)

Voies et mécanismes anticancéreux Dans le contexte

du cancer, le NO exerce des effets dichotomiques, à la fois pro- et antitumoraux, selon sa concentration, le microenvironnement et le type cellulaire. Plus précisément, de faibles concentrations de NO (< 100 nM) sont associées à une augmentation de l'angiogenèse, de la prolifération et de la résistance à l'apoptose, tandis que des concentrations élevées de NO (> 500 nM) sont associées à une augmentation de la cytotoxicité et de l'apoptose. (1209-1211)

L'hypoxie est un facteur connu d'augmentation de l'invasivité tumorale, un effet aboli par l'utilisation de NTG (1212). De même, des études *in vivo* sur un modèle de mélanome ont montré que le NTG inversait l'augmentation des nodules métastatiques induite par des conditions hypoxiques (1213). L'échappement à la surveillance immunitaire peut également être une conséquence de l'hypoxie tumorale. Dans des lignées cellulaires de cancer de la prostate et un modèle de xénogreffe murine, Siemens et al. ont démontré qu'une altération de la signalisation du NO associée à l'hypoxie contribuait à l'échappement immunitaire et que cet effet pouvait être inversé par le NTG (1214). Dans des modèles murins de cancer, Seki et ses collègues ont démontré que l'application topique d'une pommade à base de NTG augmentait l'accumulation de médicaments anticancéreux au sein des tumeurs (1215). Dans un modèle murin de cancer du poumon, l'association du pémétrexed, un médicament chimiothérapeutique antifolate, et du NTG a démontré une réduction accrue de la tumeur.

croissance.(1216)

Plusieurs études

cliniques ont démontré que l'ajout de nitroglycérine à une chimiothérapie à base de cisplatine améliore la survie globale des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), probablement grâce à une meilleure administration du médicament (1207, 1217, 1218). Yasuda et al. ont randomisé 120 patients atteints de CPNPC de stade IIIB/IV pour recevoir soit de la vinorelbine (25 mg/m² les jours 1 et 8) et du cisplatine (80 mg/m² le jour 1), associés à l'application transdermique de nitroglycérine (25 mg/patient par jour pendant 5 jours), soit un placebo, toutes les 3 semaines, pour un maximum de quatre cycles, dans le cadre d'un essai contrôlé en double aveugle.

(1217) Dans cette étude, le taux de réponse était de 72 % dans le groupe NTG contre 42 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Cependant, plusieurs essais menés chez des patients atteints de CBNPC ont donné des résultats négatifs (1205, 1219), notamment un vaste essai clinique de phase III. (1220)

Dans le cadre d'un cancer de la prostate, un essai prospectif ouvert mené auprès de 29 hommes présentant une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) après chirurgie ou radiothérapie a évalué l'utilisation de nitroglycérine transdermique (NTG) (1208). Les patients ont été inclus dans un essai de 24 mois afin de comparer le temps de doublement du PSA (PSADT) avant et après le début du traitement, ainsi qu'avec un groupe témoin apparié. Sur les 29 patients inclus dans l'essai, 17 ont terminé les 24 mois de traitement, et seulement 3 d'entre eux (10 %) ont présenté une progression de la maladie documentée à la fin de l'essai. Les résultats ont montré que le groupe traité présentait un PSADT calculé de 31,8 mois, contre 13,3 mois avant traitement et 12,8 mois dans le groupe témoin apparié.

En résumé, bien que le NTG augmente les effets de divers traitements anticancéreux dans les études précliniques, les essais cliniques ont donné des résultats variables et contradictoires. (1220) Le NTG peut donc être envisagé comme traitement d'appoint chez les patients ne répondant pas à la thérapie de première ligne.

Posologie et précautions : La

nitroglycérine (NTG) est disponible sous forme de comprimés sublinguaux et de spray pour administration orale, de patch transdermique, de pommade et de perfusion intraveineuse. Pour la prévention ou le traitement des crises d'angine de poitrine, les comprimés sublinguaux sont utilisés à une dose de 0,3 à 1,0 mg, à renouveler si nécessaire. Les patchs transdermiques sont utilisés pour la prophylaxie à long terme de l'angine de poitrine, à des doses typiques de 5 à 15 mg/jour. (1205) La NTG présente une faible toxicité systémique. Les effets indésirables fréquents incluent les céphalées, les vertiges, l'hypotension orthostatique et la tachycardie. La NTG est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux nitrates, une anémie sévère, une hypertension intracrânienne ou certaines affections hypotensives, ainsi que chez ceux traités simultanément par des inhibiteurs de la PDE-5. (1205)

33. Sulforaphane

Voies et mécanismes anticancéreux : Des études

épidémiologiques suggèrent que la consommation de légumes crucifères pourrait réduire le risque global de cancer, notamment les cancers du côlon et de la prostate. Le sulforaphane (SFN) est un isothiocyanate présent dans les légumes crucifères, et particulièrement abondant dans le brocoli et les germes de brocoli.

Les trois principales propriétés anticancéreuses du sulforaphane comprennent l'anti-angiogénèse, l'anti-métastatique et l'activation de l'autophagie protectrice. (1221) Le sulforaphane inhibe HIF-1, NF-κB et le proto-oncogène myc, ce qui entraîne la régulation négative de facteurs clés de l'angiogénèse et des métastases.

Les régulateurs VEGF et MMP-9 inhibent ainsi le potentiel angiogénique et métastatique. (1221) Des expériences in vitro avec le sulforaphane indiquent un rôle important de l'arrêt du cycle cellulaire dans ses propriétés anticancéreuses. (1222) Le sulforaphane et ses métabolites agissent comme inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC). (1222) Dans un modèle murin de cancer du sein, le sulforaphane s'est révélé très efficace pour l'élimination des cellules souches cancéreuses. (1223, 1224)

Il a été démontré que le sulforaphane inhibe les cellules souches cancéreuses pancréatiques par inhibition de la voie Sonic Hedgehog (1225). Des études précliniques in vitro et in vivo ont montré une activité du sulforaphane contre diverses cellules souches cancéreuses, notamment les cellules souches du cancer du sein triple négatif, du poumon, de l'estomac et de la leucémie chronique (1226-1228). Le sulforaphane présente une activité anticancéreuse synergique avec la quercétine et l'EGCG (1229, 1230).

études cliniques

Bien que l'activité anticancéreuse du sulforaphane ait été établie dans de nombreux modèles expérimentaux, les études cliniques évaluant son efficacité restent limitées. Cipolla a mené un essai contrôlé randomisé en double aveugle chez 78 hommes présentant une élévation du PSA après une prostatectomie radicale pour cancer de la prostate (1231). Le traitement consistait en l'administration de 60 mg de sulforaphane pendant 6 mois. Au cours de cette période, le groupe sulforaphane a présenté une augmentation moyenne du PSA de 0,01 ng/mL, contre 0,62 ng/mL dans le groupe placebo. Le temps de doublement du PSA était de 28,9 mois dans le groupe sulforaphane, contre 15,5 mois dans le groupe placebo. Le sulforaphane a prolongé le temps de doublement du PSA, retardant ainsi la récidive biochimique. Ces résultats n'ont pas été reproduits chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique (1232).

Posologie :

La pharmacologie et la posologie optimale du sulforaphane sont complexes. Le sulforaphane est instable. Le complément alimentaire doit contenir les deux précurseurs, la glucoraphanine et la myrosinase, qui réagissent lors de son ingestion. Les « extraits » de brocoli sont produits selon un procédé qui inhibe totalement l'activité de l'enzyme myrosinase. De ce fait, ces extraits sont incapables de produire du sulforaphane lorsqu'ils sont consommés sous forme de complément alimentaire ou d'aliment. (1233, 1234)

Nous recommandons une poudre de germes de brocoli 100 % entière, qui conserve au maximum la glucoraphanine et la myrosinase tout en désactivant les inhibiteurs.

34. Artémisinine

Voies et mécanismes anticancéreux L'artésunate

(ART) est un dérivé de l'artémisinine, principe actif de la plante médicinale chinoise *Artemisia annua* L. L'artésunate est approuvé pour le traitement du paludisme multirésistant et présente un excellent profil de sécurité. Il a été démontré que, outre son activité antipaludique, l'artésunate exerce des effets cytotoxiques sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines, notamment la leucémie, le cancer du côlon et le mélanome. L'artémisinine et ses dérivés se sont révélés efficaces contre 55 lignées cellulaires cancéreuses, avec des effets inhibiteurs sur les cellules cancéreuses du pancréas, de l'ostéosarcome, du cancer du poumon, du cancer du côlon, du mélanome, du cancer du sein, du cancer de l'ovaire, du cancer de la prostate, du système nerveux central, du lymphome, de la leucémie et du cancer du rein. De plus, l'artésunate potentialise les effets des chimiothérapies courantes. (1235) Un certain nombre de composés tels que

Le resvératrol, le ptérostilbène, la curcumine et la vitamine C à haute dose par voie intraveineuse ont une activité synergique avec l'artémisinine. (1236-1238)

Le mécanisme moléculaire par lequel les composés d'artémisinine agissent comme agents anticancéreux efficaces réside dans une caractéristique de leur structure moléculaire : le pont endoperoxyde. Ce dernier réagit avec la molécule de fer, produisant une réaction de Fenton au cours de laquelle des espèces réactives de l'oxygène sont générées. (154) Ces espèces réactives, formées de manière endogène, attaquent les protéines, l'ARN et l'ADN, induisant des lésions oxydatives de l'ADN telles que la 8-oxo-guanine et les cassures double brin (CDB) de l'ADN.

Le taux métabolique rapide et la prolifération rapide des cellules cancéreuses nécessitent une grande quantité de fer.(1239)

Les cellules cancéreuses expriment des niveaux élevés de récepteurs de transferrine nécessaires à l'internalisation.(1235) Plus la tumeur est agressive, plus le nombre de récepteurs de transferrine est élevé.(1240) La teneur en fer plus élevée des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales entraîne la destruction sélective des cellules cancéreuses.

L'artémisinine pénètre dans le lysosome des cellules cancéreuses, qui contient déjà du fer, produit de dégradation de la ferritine. Le pont oxygène endoperoxyde de l'artémisinine avec le fer induit une réaction de Fenton, générant des radicaux hydroxyles (1241). L'artémisinine pénètre dans les cellules cancéreuses en même temps que la ferritine chargée en fer. Ces deux molécules atteignent le lysosome, ce qui déclenche la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les mitochondries et l'activation de la caspase-3, induisant la mort cellulaire programmée. L'artémisinine bloque le cycle cellulaire et induit non seulement la ferroptose (mort cellulaire dépendante du fer), mais aussi d'autres modes de mort cellulaire comme l'apoptose (1242). Le mode de mort cellulaire par ferroptose diffère complètement de la nécrose cellulaire, de l'autophagie et de l'apoptose, tant du point de vue de la morphologie cellulaire que de la génétique et de la biologie. L'artésunate est également un inducteur de l'autophagie. Il exerce des effets antiprolifératifs en activant l'axe AMPK-mTOR déclenché par les ROS.

études cliniques

L'administration d'artésunate à la dose de 200 mg par jour par voie orale a été rapportée dans une série de cas portant sur 12 patients atteints de glioblastome (1242). Dans cette série, 4 patients ont présenté une survie médiane de 46 mois. Plusieurs études de phase I/II de petite taille et des cas cliniques ont été rapportés chez des patients atteints de cancer du sein métastatique ainsi que d'autres tumeurs solides (1243-1246). Dans un essai monocentrique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, mené auprès de 23 patients candidats à une résection curative d'un cancer colorectal primitif unique confirmé par biopsie, ces patients ont été randomisés pour recevoir, en préopératoire, soit 14 doses quotidiennes d'artésunate (200 mg) par voie orale, soit un placebo (1247). Le critère d'évaluation principal était la proportion de cellules tumorales en apoptose. Une apoptose supérieure à 7 % a été observée chez 67 % des patients du groupe artésunate et chez 55 % de ceux du groupe placebo.

Au cours d'un suivi médian de 42 mois, 1 patient du groupe artésunate et 6 patients du groupe placebo ont développé un cancer colorectal récurrent.

Posologie et disponibilité du médicament :

En général, une dose de 200 mg par voie orale par jour est recommandée. Des cas isolés d'hépatotoxicité, de myélosuppression et de dysfonctionnement cérébelleux ont été rapportés ; les patients doivent être surveillés pour détecter ces effets indésirables. L'utilisation de monothérapies orales à base d'artémisinine est considérée comme un facteur majeur contribuant au développement de la résistance du paludisme aux dérivés de l'artémisinine. L'OMS a donc exhorté les autorités réglementaires à suspendre l'utilisation de ce médicament.

Production et commercialisation de monothérapies orales. Les médicaments oraux peuvent donc être rares.

Bien que les flacons d'artésunate IV de 60 mg soient largement utilisés comme traitement de première intention du paludisme dans les pays du tiers monde, aux États-Unis, ce médicament n'est ni approuvé par la FDA ni disponible sur le marché.(154)

35. Cannabinoïdes

Le cannabis est utilisé comme plante médicinale depuis l'Antiquité et est aujourd'hui autorisé dans de nombreux pays à des fins récréatives et thérapeutiques. L'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes pour le traitement du cancer et de ses effets secondaires suscite un intérêt public considérable.

La prévalence de la consommation de cannabis chez les patients atteints de divers cancers varie de 18 % à 40 % selon des enquêtes menées aux États-Unis, au Canada et en Israël. (1248) Malgré l'enthousiasme du public pour l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement du cancer, les données probantes soutenant leur utilisation sont contradictoires et controversées. (1249)

La plante Cannabis sativa contient plus de 400 composés chimiques différents. Parmi eux, plus de 100 sont des cannabinoïdes terpénophénoliques à 21 atomes de carbone. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), principal composant psychoactif, est présent en plus forte concentration dans la résine exsudée par les fleurs de la plante femelle. Le dronabinol et le nabilone sont des médicaments dérivés du delta-9-THC, autorisés depuis 1986 pour le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

Deux récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés dans le corps humain : CB1 et CB2. Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G à sept domaines transmembranaires (1248). Le récepteur CB1 est l'un des plus abondants dans le cerveau humain. Le récepteur CB2 a été initialement détecté dans les macrophages et la zone marginale de la rate, avec une forte concentration dans les lymphocytes B et les cellules NK. Ces récepteurs ont été identifiés chez toutes les espèces animales. La présence de ces récepteurs chez les animaux n'est pas liée à une adaptation au cannabis, mais à la présence de cannabinoïdes endogènes, à l'instar des opioïdes endogènes. Il a été suggéré que le système endocannabinoïde-cannabinoïde a pour but de moduler la douleur.

Le cannabis ingéré par voie orale présente une biodisponibilité faible (6 à 20 %) et variable. (1249) Inhalés, les cannabinoïdes sont rapidement absorbés dans la circulation sanguine (avec une concentration maximale atteinte en 2 à 10 minutes environ, qui diminue rapidement pendant 30 minutes) et génèrent très peu de métabolite psychoactif 11-OH. Fumer reste la voie d'administration la plus courante et la plus rapide, et est particulièrement efficace pour le traitement des symptômes aigus. De nombreux médicaments sont à base de cannabinoïdes naturels ou synthétiques, ou d'analogues de cannabinoïdes. (1249) Le dronabinol (Marinol®, Mariette, Géorgie) est un 9-tétrahydrocannabinol (THC) utilisé comme stimulant de l'appétit, antiémétique et analgésique. Le nabilone (Cesamet®, Aliso Viejo, Californie) est un analogue synthétique du THC administré par voie orale, dix fois plus puissant que le THC naturel. Approuvé en 2006 pour le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, il a également été utilisé hors indication pour soulager la douleur. Le nabiximols est un mélange de THC et de cannabidiol (CBD) présenté sous forme de spray oro-muqueux.

Aux États-Unis, le cannabis conserve son statut de substance de l'Annexe I au niveau fédéral, en raison de son fort potentiel d'abus et de ses indications médicales limitées. Les cannabinoïdes ont démontré leur efficacité dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'adulte, ainsi que pour la stimulation de l'appétit chez cette même population (10). Le delta-8-THC s'est révélé être un antiémétique efficace chez les enfants sous chimiothérapie (1250). Une revue Cochrane publiée en 2015, portant sur 23 essais contrôlés randomisés, a conclu que les médicaments à base de cannabis pourraient être utiles dans le traitement des nausées et vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie (1251). La plupart des recherches menées sur les antiémétiques ont comparé le cannabis médical à un placebo ou à divers neuroleptiques. Cependant, ces études n'ont pas comparé les cannabinoïdes aux nouveaux médicaments antiémétiques, ni exploré le rôle potentiel du cannabis fumé dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Par conséquent, le cannabis ne devrait être prescrit comme antiémétique qu'en cas d'échec des traitements antiémétiques conventionnels. (1249) En effet, l'American Society of Clinical Oncology a réuni un groupe d'experts qui a conclu que « les preuves restent insuffisantes pour formuler une recommandation concernant le cannabis médical pour la prévention des nausées et des vomissements chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie ». (1252)

Un essai randomisé contrôlé par placebo, mené auprès de 177 patients souffrant de douleurs cancéreuses et présentant une analgésie insuffisante malgré un traitement opioïde chronique, a démontré une réduction statistiquement significative de la douleur avec le THC/CBD comparativement au placebo, tandis que le groupe THC seul n'a présenté aucune amélioration significative. (546) Deux fois plus de patients sous THC/CBD ont présenté une réduction de plus de 30 % de leur score initial sur l'échelle numérique de la douleur (EN) comparativement au groupe placebo. L'utilisation à long terme du spray THC/CBD est généralement bien tolérée, sans signe de perte d'efficacité sur le soulagement de la douleur cancéreuse. (545) Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et à doses croissantes, le nabiximols à faible dose (1 à 4 pulvérisations par jour) s'est avéré efficace pour le contrôle de la douleur chez les patients atteints d'un cancer avancé et de douleurs réfractaires aux opioïdes.

(1253) Cependant, dans deux études de phase 3 en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo, le nabiximols (Sativex®) n'a pas démontré de supériorité par rapport au placebo pour réduire les scores de l'échelle numérique d'évaluation de la douleur (NRS) auto-déclarée chez les patients atteints d'un cancer avancé et souffrant de douleurs chroniques non soulagées par un traitement opioïde optimisé. (1254)

Des études *in vitro* et des modèles animaux ont mis en évidence que le cannabis et les cannabinoïdes pourraient avoir une activité antitumorale qui n'a pas encore été démontrée de manière convaincante chez l'homme.

(1248) Les cannabinoïdes exercent un effet antitumoral direct en se complexant avec le récepteur CB1. Cette interaction induit l'autophagie et augmente l'apoptose. De plus, il a été démontré que les cannabinoïdes inhibent le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, altérant ainsi l'angiogenèse et diminuant la viabilité tumorale. Des études *in vitro* révèlent également que les cannabinoïdes inhibent la métalloprotéinase matricielle-2, ce qui permet aux cellules cancéreuses de devenir invasives et de métastaser. Par conséquent, les données précliniques suggèrent que les cannabinoïdes pourraient inhiber la croissance et la prolifération tumorales par plusieurs mécanismes.

Près de 40 % des patients atteints de cancer qui consomment du cannabis pensent qu'il guérira leur cancer, et de nombreux témoignages anecdotiques sont partagés en ligne, notamment sur les réseaux sociaux. Des études de cas ont été publiées dans des revues à comité de lecture, mais elles manquent souvent d'informations cliniques essentielles pour valider les allégations anticancéreuses. Guggisberg et al. ont analysé les études de cas publiées dans des revues à comité de lecture.

Ces études ont été classées comme faibles, modérées ou fortes selon la qualité des preuves fournies établissant un effet anticancéreux.

(1255) Au total, 77 rapports de cas uniques décrivaient des patients atteints de divers cancers (sein, système nerveux central, gynécologiques, leucémie, poumon, prostate et pancréas) ayant utilisé du cannabis. L'évaluation de ces auteurs a montré que 14 % des rapports de cas étaient considérés comme ayant un effet fort, 5 % comme ayant un effet modéré et les 81 % restants comme ayant un effet faible. Ils ont conclu que l'examen des données cliniques suggère que la plupart des rapports de cas publiés et évalués par les pairs ne fournissent pas de données suffisantes pour étayer l'affirmation selon laquelle le cannabis serait un agent anticancéreux.

Cependant, Likar et al. ont décrit une série de cas de 9 patients atteints de glioblastome qui ont reçu du CBD à une dose quotidienne de 400 mg concomitamment à la procédure thérapeutique standard de résection maximale suivie d'une radiochimiothérapie.

(1256) À la fin du suivi, tous les patients sauf un étaient en vie avec un temps de survie moyen de 22,3 mois par rapport à la survie médiane attendue de 14 à 16 mois.

Guzman et al. ont mené un essai pilote de phase I au cours duquel neuf patients atteints de glioblastome multiforme récidivant ont reçu du THC par voie intratumorale. (1257) La survie médiane de la cohorte, à partir du début de l'administration de cannabinoïdes, était de 24 semaines. Le Δ9-tétrahydrocannabinol a inhibé la prolifération des cellules tumorales *in vitro* et diminué l'immunomarquage des cellules tumorales chez deux patients. Dans un essai contrôlé randomisé de phase 1b, Twelves et al. ont étudié le nabiximols, un spray oromuqueux de cannabinoïdes, associé à une dose intensive de témozolamide chez des patients présentant une première récidive de glioblastome. (1258) La survie à un an était de 83 % pour le nabiximols et de 44 % pour le groupe placebo ($p = 0,042$).

En résumé, malgré des données cliniques contradictoires, les cannabinoïdes pourraient prolonger la survie des patients atteints de cancer, notamment de glioblastome. Par conséquent, en l'état actuel des connaissances, l'usage généralisé du cannabis ne peut être recommandé. (1249) Cependant, l'utilisation d'un spray à base de THC/CBD pourrait s'avérer utile chez les patients atteints d'un cancer avancé et de douleurs réfractaires aux opioïdes.

Les cannabinoïdes peuvent également être utiles chez les patients souffrant de nausées et de vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie.

36. Fénofibrate

Depuis son introduction en clinique en 1975 en tant que fibrate de troisième génération, le fénofibrate est largement utilisé dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hyperlipidémie. Son effet hypolipémiant serait dû à la stimulation du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes α (PPAR α). Plus récemment, il a été rapporté que des agonistes spécifiques du PPAR α présentaient des effets anticancéreux dans différents types de cancers humains, notamment la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphoïde chronique et les tumeurs solides, y compris celles du foie, de l'ovaire, du sein, de la peau et des poumons. (1259)

Le fénofibrate pourrait exercer des effets anticancéreux via diverses voies impliquées dans l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire, l'invasion et la migration. Il a démontré des effets antitumoraux sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines, notamment celles du sein, du foie, du gliome, de la prostate, du pancréas et du poumon.

Il a été constaté que le fénofibrate inhibait la prolifération des lignées cellulaires de cancer du sein MDA-MB-231 en induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. Le fénofibrate augmentait l'expression de Bad, mais diminuait celle de Bcl-xL et de la survivine, et activait la caspase-3. (1260) Le fénofibrate induisait également un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 par la surexpression de p21 et p27/Kip1, et la sous-expression de...

cycline D1 et Cdk4. L'activation de la voie NF-κB a joué un rôle important dans l'induction de l'apoptose par le fénofibrate.

Il a été démontré que le fénofibrate diminue la viabilité des cellules HepG2 de carcinome hépatocellulaire humain, en partie par nécrose cellulaire (1261). Le fénofibrate peut également induire un arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses du foie. Il inhibe significativement la prolifération cellulaire et induit l'apoptose dans les lignées cellulaires de glioblastome humain (1262). De plus, ce médicament réduit sensiblement l'invasion des cellules souches de gliome (CSG), probablement en diminuant l'expression de CD133. Le fénofibrate peut également inhiber la croissance cellulaire via son action sur la famille des facteurs de transcription Fox (1263). FOX joue un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans la croissance, la prolifération, la différenciation et la longévité cellulaires. De faibles concentrations de fénofibrate induisent un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans une lignée cellulaire de cancer de la prostate androgéno-dépendante (1264).

Malgré les données expérimentales qui soutiennent les effets anticancéreux du fénofibrate, il n'existe aucune donnée clinique qui justifie l'utilisation de cet agent.

37. Niclosamide

Voies et mécanismes anticancéreux Le niclosamide

est un médicament antiparasitaire qui a été approuvé par la FDA pour le traitement du ténia en 1982. Le niclosamide a une application clinique plus large, notamment le cancer, les infections bactériennes et virales et les maladies métaboliques telles que le diabète de type II et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), l'endométriose, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose systémique.(1265)

Le niclosamide est un médicament anticancéreux remarquable, initialement repositionné, qui atteint des concentrations thérapeutiques à des doses couramment utilisées pour le traitement des parasites, sans aucune toxicité. Ses principaux mécanismes d'action anticancéreux sont le découplage mitochondrial, qui inhibe la phosphorylation oxydative et déclenche une autophagie protectrice (1266, 1267), et l'inhibition de la voie Wnt/β-caténine (1268, 1269).

La niclosamide cible plusieurs voies de signalisation supplémentaires, notamment NF-κB, Notch, ROS, mTORC1 et Stat3. (1270-1272) Il a été rapporté que la niclosamide cible les CSC ovariennes *in vitro* et *in vivo*. (1273)

Dans les cellules cancéreuses, le transport antérograde des lysosomes vers la périphérie cellulaire, près de la membrane, est associé à un comportement agressif et à l'invasion tumorale. À l'inverse, le regroupement périnucléaire est associé à un état plus bénin, avec une inhibition de l'invasion tumorale (1274). Dans une lignée cellulaire de cancer de la prostate, Circu et al. ont démontré que le niclosamide inhibait le transport antérograde des lysosomes (c'est-à-dire le regroupement périnucléaire) (1275). Cet effet est lié à une perte d'acidité lysosomale.

études cliniques

Inspirés par les résultats prometteurs des études précliniques, plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'effet thérapeutique du niclosamide chez les patients atteints de cancer. Cependant, il existe actuellement...

Aucun cas clinique ni série clinique publiés ne font état de l'utilisation du niclosamide chez des patients atteints de cancer.

38. Pao Pereira

L'extrait de Pao est obtenu à partir de l'écorce d'un arbre poussant dans la forêt amazonienne, *Geissospermum vellosii* Allemao (communément appelé Pao Pereira), utilisé en médecine traditionnelle par les tribus amérindiennes. Dans les années 1990, Mirko Beljanski a rapporté que cet extrait présentait des effets anticancéreux *in vitro* contre les cellules de mélanome et de glioblastome. (1276, 1277)

François Mitterrand, l'ancien président de la France, aurait apparemment été traité avec un certain succès à l'aide d'extrait de Pao pour un cancer de la prostate métastatique. (6)

L'extrait de Pao a ensuite été évalué sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Chang et al. ont démontré que cet extrait inhibait la croissance des cellules du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) de manière dose-dépendante et temps-dépendante, par induction de l'apoptose et arrêt du cycle cellulaire (1278). De plus, l'extrait de Pao a induit la surexpression de la protéine pro-apoptotique Bax et la réduction de l'expression des protéines anti-apoptotiques Bcl-2, Bcl-xL et XIAP, associées au clivage de la protéine PARP. Par ailleurs, le traitement par l'extrait de Pao a bloqué la migration et l'invasion des cellules CRPC. Chen et al. ont étudié l'activité de deux extraits de plantes médicinales, Pao Pereira (Pao) et Rauwolfia vomitoria (Rau), contre les cellules souches cancéreuses ovariennes (CSC) (1279). Pao et Rau ont tous deux inhibé la prolifération globale des lignées cellulaires du cancer de l'ovaire humain et ont présenté une cytotoxicité limitée envers les cellules épithéliales normales. De plus, les traitements par Pao et Rau ont réduit significativement la population de cellules souches cancéreuses ovariennes. Les taux de β -caténine nucléaire étaient diminués, suggérant une suppression de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. De même, Dong et al. ont démontré qu'un extrait de Pao inhibait la prolifération de lignées cellulaires de cancer du pancréas humain et présentait une cytotoxicité limitée envers les cellules épithéliales normales. (1280)

Bemis et al. ont démontré que l'extrait de Pao Pereira supprimait de manière significative la croissance cellulaire d'une lignée cellulaire de cancer de la prostate humaine (LnCaP) de façon dose-dépendante et induisait l'apoptose. (1281) De plus, des souris immunodéficientes porteuses de xénogreffes hétérotopiques de cellules LNCaP ont reçu quotidiennement par gavage un extrait de Pao Pereira ou un véhicule témoin pendant 6 semaines. La croissance tumorale a été inhibée jusqu'à 80 % par rapport aux tumeurs des souris traitées avec le véhicule.

Yu et al. ont démontré que Pao Pereira inhibait sélectivement la croissance des cellules cancéreuses ovariennes. (1282) Le Pao a induit l'apoptose de façon dose-dépendante et temps-dépendante. Il a considérablement potentialisé la cytotoxicité du carboplatine. De plus, son association avec le carboplatine a permis d'atteindre une inhibition tumorale de 97 % et une éradication complète de l'ascite. Par ailleurs, ces auteurs ont démontré une activité synergique contre une lignée cellulaire pancréatique en association avec la gemcitabine. (1283)

Malgré les données *in vitro* et sur modèles animaux, il n'existe aucune donnée humaine permettant de confirmer l'innocuité et l'efficacité du Pao Pereira chez les patients.

39. Extrait de pissenlit

Le pissenlit (genre Taraxacum), appelé « Pugongying » en Chine, est une plante vivace de la famille des Astéracées. En Asie, le genre Taraxacum est largement cultivé et se rencontre également à l'état sauvage dans la plupart des régions de Chine, de Corée du Nord, de Mongolie et de Russie. (1284) Il pousse dans les régions tempérées du monde entier, notamment sur les pelouses, en bordure de route, sur les berges et les rivages perturbés des cours d'eau, ainsi que dans d'autres zones aux sols humides.

Utilisée depuis des siècles comme plante médicinale comestible et légume, la pissenlit est employée dans la médecine traditionnelle, les remèdes populaires et les thérapies de substitution dans de nombreux pays pour traiter diverses maladies. L'extrait de pissenlit possède des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, immunostimulantes, antioxydantes, antidépressives et anticancéreuses. Il contient de nombreux composés bioactifs, notamment des sesquiterpénoïdes, des composés phénoliques, des huiles essentielles, des saccharides, des flavonoïdes, des sphingolipides, des triterpénoïdes, des stérols et des coumarines. (1284)

Li et al. ont démontré que l'extrait de graines de pissenlit inhibait significativement la croissance, la prolifération, la migration, l'invasion et l'angiogenèse, et induisait l'apoptose des cellules de carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) humain (1285). Dans cette étude, l'extrait de graines de pissenlit a réduit le taux de survie et supprimé la prolifération des cellules CEO en inhibant la voie PI3K/Akt et en diminuant l'expression des MMP2, MMP9 et VEGF. De plus, l'extrait de graines de pissenlit a induit l'apoptose des cellules CEO humaines en régulant l'expression de la survivine, le ratio Bcl-2/Bax et les niveaux des protéines caspase-3 et caspase-9. Ovadje et al. ont démontré que l'extrait de racine de pissenlit affecte la prolifération et la survie du cancer colorectal par l'activation de plusieurs voies de signalisation de la mort cellulaire. (1286) Dans cette étude, l'extrait de pissenlit a induit une mort cellulaire programmée de manière sélective dans plus de 95 % des cellules cancéreuses du côlon, indépendamment de leur statut p53, après 48 heures de traitement. L'efficacité anticancéreuse de cet extrait a été confirmée par des études *in vivo* : l'administration orale d'extrait de racine de pissenlit a ralenti la croissance de modèles de xénogreffes de côlon humain de plus de 90 %. L'induction de l'apoptose était dépendante de l'activation de la caspase-8. Zhu et al. ont démontré que l'extrait de racine de pissenlit supprime spécifiquement et efficacement la prolifération et la migration des cellules gastriques humaines sans induire de toxicité dans les cellules non cancéreuses. (1287)

Deng et al. ont démontré que le pissenlit pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse contre le cancer du sein en modulant le microenvironnement immunitaire tumoral (1288). Ces auteurs ont montré que l'extrait de pissenlit inhibait la malignité des cellules de cancer du sein triple négatif (CSTN) induite par les macrophages associés à la tumeur. Dans cette étude, l'extrait de pissenlit a inhibé l'expression de STAT3 et de PD-L1 dans les cellules CSTN en présence de macrophages associés à la tumeur. De plus, dans les macrophages M2, l'extrait de pissenlit a favorisé l'expression des marqueurs M1 TNF-α, IL-8 et iNOS, tout en réduisant celle des marqueurs M2 IL-10, CD206, Arginase-1 et TGF-β, ce qui indique une repolarisation des macrophages. De même, Wang et al. ont démontré les effets antitumoraux de l'extrait de pissenlit sur les cellules TNBC *in vitro* et ont montré que cet extrait pouvait interférer avec le métabolisme des glycérophospholipides et des acides gras insaturés en régulant négativement l'expression de la CHKA (choline kinase alpha) et en inhibant l'axe PI3K/AKT/SREBP/FADS2. (1289) Lin et al. ont démontré que

Le pissenlit a exercé des effets cytotoxiques contre les lignées cellulaires du cancer du sein (y compris le TNBC) par induction de l'apoptose, réduction de la prolifération cellulaire et perturbation du potentiel de membrane mitochondrial. (1290)

Malgré les données in vivo et in vitro démontrant l'activité anticancéreuse de l'extrait de pissenlit, il n'existe aucune étude clinique pour étayer l'utilisation de cette plante.

40. *Annona muricata* (Corossol ou Graviola)

Annona muricata appartient à la famille des Annonacées et est connue pour ses propriétés médicinales. Toutes les parties aériennes de cette plante sont utilisées en médecine naturelle. (1291) A. muricata

Des composés prometteurs, potentiellement utilisables dans le traitement du cancer, ont été identifiés dans certaines espèces d'Annonacées. Cette famille comprend environ 130 genres et 2 300 espèces, dont Annonacées muricata , également connue sous les noms de corossol, graviola, guanabana, pawpaw et sirsak. Originaire des régions tropicales les plus chaudes d'Amérique du Sud et du Nord, Annonacées muricata s'est aujourd'hui répandue dans les pays tropicaux et subtropicaux du monde entier, notamment en Inde, en Malaisie, au Nigeria, en Australie et en Afrique (1291). Cet arbre terrestre à feuilles persistantes atteint une hauteur de 5 à 8 m et possède une cime large, brillante, vert foncé, ouverte et arrondie. Ses fleurs jaunes, portées par des tiges ligneuses, sont plus grandes que celles des autres espèces. Ses fruits comestibles sont gros, ovales ou en forme de cœur, de couleur verte, pèsent plus de 4 kg et mesurent de 15 à 20 cm de diamètre.

Voies et mécanismes anticancéreux

L'utilisation répandue d' A. muricata par des personnes atteintes de cancer a été rapportée dans de nombreux endroits du monde (1291). Dans une étude jamaïcaine portant sur les opinions des patients atteints de cancer concernant l'utilisation de plantes médicinales pour l'automédication, 60 % des participants ont déclaré utiliser A. muricata pour le traitement de diverses tumeurs malignes, en particulier les cancers du sein et de la prostate (1292). De même, il a été rapporté que 80,9 % des patients atteints de cancer du sein, de la prostate ou colorectal utilisaient A. muricata dans des cliniques d'oncologie spécialisées à Trinité-et-Tobago (1293).

Les principaux composés phytochimiques identifiés et isolés de cette plante sont les alcaloïdes, les phénols et les acétogénines. Il a été démontré que l'extrait d'A. muricata diminue l'expression des gènes anti-apoptotiques et de plusieurs gènes impliqués dans les voies métaboliques pro-cancéreuses, ainsi que celle des protéines impliquées dans l'invasion cellulaire et les métastases, tout en augmentant l'expression des gènes pro-apoptotiques et des gènes impliqués dans la destruction des cellules cancéreuses.(1)

Il a été démontré que les alcaloïdes et les composés phénoliques extraits de la racine d'A. muricata possèdent des propriétés anticancéreuses sur de nombreuses lignées cellulaires humaines (1291, 1294). Les acétogénines (AGE) sont une classe de substances bioactives présentes dans la plante A. muricata. Parmi ces acétogénines, on trouve l'annomuricine A, B et C, la muricatocine C, la cis-goniothalamicine, la muricatacine, l'arianacine, l'annonacine-10-one, la cis-annonacine et la favoricine (1295). Plus de 500 acétogénines (ACG) ont été identifiées dans différentes parties de la plante. Ces acétogénines ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines (1294, 1296). Les acétogénines isolées exercent une cytotoxicité sur de nombreuses lignées cellulaires (1291). Il a été démontré que les ACG actives induisent la mort de cellules cancéreuses résistantes même aux chimiothérapies. (1294) Le mécanisme de l'ACG pour

L'induction de l'apoptose implique le blocage de la production d'ATP par inhibition de la NADH : ubiquinone oxydoréductase (complexe I) dans la chaîne respiratoire mitochondriale des cellules cancéreuses. L'apoptose peut être induite par les acétogénines en diminuant l'expression de Bcl-2 et Bcl-xL, ce qui permet d'augmenter l'expression des protéines pro-apoptotiques Bax et Bad, et en stimulant l'expression des caspases 3/7 et 9. (1296, 1297) Les effets antiprolifératifs d'*A. muricata* ont été démontrés dans le cancer du pancréas et les xénogreffes sous-cutanées ; Ces actions impliquaient l'induction d'un arrêt du cycle cellulaire accompagné d'apoptose (1298). *A. muricata* inhibait la motilité et l'invasion du cancer du pancréas en régulant négativement la mucine MUC4 (1298, 1299). De plus, il a été démontré qu'*A. muricata* induisait la mort des cellules cancéreuses en modifiant le métabolisme du glucose et en provoquant une défaillance métabolique par la régulation négative de HIF-1 α , GLUT1, GLUT4 et HK2 (1298). *A. muricata* joue un rôle de modulateur des transitions épithélio-mésenchymateuses (TEM) (1291).

études cliniques

Bien que les extraits d'*A. muricata* soient largement utilisés dans le traitement du cancer et que des données *in vitro* démontrent leurs propriétés anticancéreuses, les données relatives à leur innocuité et à leur efficacité restent très limitées (1291). Les acétogénines (AGE) sont des neurotoxines environnementales responsables de la tauopathie neurodégénérative, comme le suggère une étude menée en Guadeloupe, qui a mis en évidence une corrélation entre la consommation d'AGE et la prévalence de cette maladie (1300, 1301). L'annonacine , principale acétogénine d'*A. muricata* , s'est avérée induire la mort des neurones striataux *in vitro* et favoriser la redistribution de la protéine tau de l'axone vers le corps cellulaire (1302). Les études sur la neurotoxicité de l'annonacine suggèrent qu'une exposition prolongée à cette molécule est nécessaire. Cependant, les études cliniques démontrant l'innocuité de cet extrait font défaut, ce qui est particulièrement important compte tenu du lien établi entre la consommation d'AGE et les maladies neurodégénératives.

Deux études cliniques ont évalué l'effet d'*A. muricata* chez des patients ayant subi une résection pour un cancer colorectal. Trente patients ambulatoires atteints d'un cancer colorectal et ayant subi une résection de la tumeur primitive ont été inclus dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, avec mesures avant et après intervention. Ils ont été répartis en deux groupes : un groupe recevant quotidiennement un extrait de feuilles d'*A. muricata* ($n=14$) et un groupe recevant un placebo ($n=14$), pendant 8 semaines. (1303) Vingt-huit sujets ont terminé l'essai. Des études *ex vivo* ont montré une cytotoxicité plus élevée dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo. Surono et al. ont randomisé 20 patients ayant subi une résection colorectale pour recevoir soit un extrait de feuilles d'*A. muricata*, soit un placebo, et ont suivi les taux de cytokines sériques pendant 8 semaines. (1304)

Il n'y avait pas de différence significative du niveau des cytokines inflammatoires (TNF- α , IFN- γ) et de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 entre les groupes ou au sein des groupes.

Il a été démontré que le graviola a des effets thérapeutiques contre une variété de tumeurs malignes humaines et d'agents pathogènes dans des systèmes de culture *in vitro* et des modèles animaux précliniques, où il a été démontré qu'il a un effet minimal ou nul sur la viabilité des cellules normales tout en ciblant la maladie.(1291)

Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de l'extrait de feuilles d'*A. muricata* chez un large éventail de patients atteints de diverses tumeurs malignes avant que cet extrait puisse être recommandé.

CHAPITRE 10 : MÉDICAMENTS RÉUTILISÉS DE NIVEAU QUATRE – DÉCONSEILLÉ

41. Vitamines du complexe B et antioxydants

Les vitamines du complexe B contenant du folate (acide folique) et de la vitamine B12 sont à éviter chez les patients atteints de cancer car elles augmentent le risque de progression tumorale et de métastases. En effet, ces vitamines agissent comme facteurs de croissance pour la tumeur. Cette observation est corroborée par le fait que les antimétabolites, qui bloquent le métabolisme du folate, sont des agents chimiothérapeutiques anticancéreux efficaces.

L'acide folique (vitamine B9) est une vitamine B hydrosoluble présente dans les légumes à feuilles vertes, les légumineuses et les céréales. Aux États-Unis, l'ajout d'acide folique à la farine est obligatoire. Même dans les sociétés occidentales où l'alimentation est généralement bien maîtrisée, une supplémentation systématique en acide folique chez les femmes enceintes réduit significativement le risque d'anomalies du tube neural. Des études observationnelles menées dans les années 1980 suggéraient qu'un régime pauvre en acide folique augmentait le risque de maladies cardiovasculaires et de cancer colorectal (57). L'engouement pour la supplémentation en vitamines B a conduit à des études visant à déterminer si elle pouvait réduire ces maladies. Malheureusement, ces études se sont révélées néfastes.

Dans les études observationnelles, des taux plus faibles d'homocystéine sont associés à une diminution des risques de maladies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux. L'acide folique et les vitamines B6 et B12 contribuent à abaisser les taux d'homocystéine. En 2006, l'étude HOPE2 a évalué si une supplémentation en ces vitamines réduisait le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de maladies vasculaires. (1305) L'étude HOPE2 a conclu que la supplémentation en acide folique, en vitamine B6 et en vitamine B12 n'entraînait pas de réduction des maladies cardiaques. Cependant, elle a mis en évidence une augmentation préoccupante de 36 % du risque de cancer du côlon (non statistiquement significative) et de 21 % du risque de cancer de la prostate. L'essai clinique sur la prévention des polypes du gros intestin par l'aspirine et l'acide folique a révélé que six années de supplémentation en acide folique augmentaient de 67 % le risque de cancer avancé. (1306)

Dans l'essai clinique du groupe coopératif SWOG S0221, les patientes atteintes d'un cancer du sein, randomisées pour un essai métronomique intergroupe portant sur le cyclophosphamide, la doxorubicine et le paclitaxel, ont été interrogées sur leur consommation de compléments alimentaires lors de leur inclusion et pendant le traitement. (458) Dans cette étude, la prise de tout complément antioxydant (vitamines A, C et E ; caroténoïdes ; coenzyme Q10) avant et pendant le traitement était associée à un risque accru de récidive (HR 1,41 ; IC à 95 %, 0,98 à 2,04 ; p = 0,06). De plus, la prise de vitamine B12 avant et pendant la chimiothérapie était significativement associée à une survie sans maladie plus faible (HR 1,83 ; IC à 95 %, 1,15 à 2,92 ; p < 0,01) et à une survie globale plus faible (HR 2,04 ; IC à 95 %, 1,22 à 3,40 ; p < 0,01).

Deux essais de grande envergure, l'essai norvégien sur les vitamines (NORVIT) et l'essai d'intervention sur les vitamines B de Norvège occidentale (WENBIT), ont confirmé que les suppléments de vitamine B à forte dose ne réduisaient pas les maladies cardiaques. (1307, 1308) Il convient de noter que la supplémentation en acide folique des céréales et autres produits alimentaires n'est pas pratiquée en Norvège. Ebbing et al. ont réalisé une analyse combinée et un suivi prolongé des participants de ces deux études, en se concentrant sur le risque de cancer. (1309) Après un suivi moyen de 77 mois, les participants ayant reçu de l'acide folique et de la vitamine B12, comparativement à ceux ayant reçu un placebo, présentaient un

Le risque de cancer était accru (HR : 1,21 ; IC à 95 % : 1,03-1,41 ; p = 0,02), de même que le risque de décès par cancer (HR : 1,38 ; IC à 95 % : 1,07-1,79 ; p = 0,01). Le traitement à la vitamine B6 n'a pas eu d'effet significatif.

Il convient de noter que dans l'étude SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), la vitamine E était associée à une augmentation significative du risque de cancer de la prostate (HR 1,17, IC à 99 % 1,004-1,36, p=0,008). (1310)

Les suppléments antioxydants (vitamines A, C et E ; coenzyme Q10 et N-acétylcystéine) sont à éviter chez les patients atteints de cancer. Dans un modèle expérimental, Wang et al. ont démontré que la vitamine C, la vitamine E et la N-acétylcystéine (NAC) augmentaient l'angiogenèse tumorale par le mécanisme BACH1 (facteur de transcription BTB et CNC homology 1 sensible au redox). (457)

De plus, Zang et al. ont démontré que la combinaison de glutathion et d'IgG4 favorise la croissance tumorale en stimulant l'immunosuppression locale. (98)

42. Colchicine

La colchicine, principal alcaloïde du colchique d'automne (*Colchicum autumnale L.*), plante toxique, est un médicament classique utilisé pour le traitement de la goutte et de la fièvre méditerranéenne familiale. (1311-1313)

La colchicine exerce des effets antiprolifératifs en inhibant la formation des microtubules par blocage du cycle cellulaire en phase G2/M et en induisant l'apoptose (1313). Du fait de sa toxicité, la colchicine est rarement utilisée dans le traitement du cancer. Cependant, de nombreux analogues de la colchicine ont été synthétisés dans l'espoir de développer de nouveaux médicaments efficaces présentant des profils pharmacologiques plus favorables (1311, 1312, 1314). Plusieurs semi-synthétiques de la colchicine sont moins toxiques que cette dernière, et des recherches sont en cours sur des formulations semi-synthétiques de colchicine efficaces et moins toxiques, associées à des stratégies d'administration ciblées pour différents types de cancers solides.

Voies et mécanismes anticancéreux : La colchicine, un agent antimitotique bien connu, empêche les cellules mitotiques de progresser en métaphase (1311). Elle forme le complexe tubuline-colchicine (TC) en se fixant aux extrémités des microtubules. Ceci inhibe la production et la polymérisation des microtubules en perturbant la dynamique du réseau de tubuline (1311, 1315-1317). La colchicine interfère avec de nombreuses activités cellulaires, notamment la migration, la division, la régulation des canaux ioniques et la morphologie cellulaire, qui dépendent de la fonction des microtubules (1311, 1318). La colchicine possède des propriétés anti-inflammatoires, principalement dues à la perturbation des fonctions cellulaires en aval des microtubules et des leucocytes (1311). Elle inhibe l'angiogenèse et supprime l'invasion, la migration et l'adhésion cellulaires via une réduction de l'expression de MMP9 et de FAK/SRC. (1311, 1319, 1320) La colchicine favorise l'apoptose médiée par la caspase-3 via la suppression de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR dans les cellules NCI-N87. (1311, 1321-1324) La protéine pro-apoptotique p21 est également activée dans ces cellules par des dérivés de la colchicine. (1311, 1325)

études cliniques

La plupart des études cliniques sont réalisées *in vitro* ou *in vivo*, et les données indiquent que la colchicine pourrait constituer un traitement adjuvant efficace pour les cancers de l'hypopharynx, de l'estomac, du sein et autres, ainsi que pour les cancers de la prostate, du côlon, du foie, la leucémie et les cancers du pancréas. (1311, 1326-1329) Kuo et al. ont rapporté que la prise de colchicine était associée à une incidence plus faible de nouveaux cancers toutes causes confondues, notamment des cancers de la prostate et colorectal, chez des patients taïwanais de sexe masculin atteints de goutte, selon les résultats d'une étude de cohorte menée sur 12 ans. (1330)

Sécurité de la colchicine :

La colchicine possède une marge thérapeutique étroite, sans distinction nette entre doses non toxiques, toxiques et létales, ce qui soulève d'importantes préoccupations en matière de sécurité. (1313, 1331) De plus, l'accumulation du médicament et les fortes doses peuvent entraîner des conséquences graves, souvent mortelles. (1332) Bien que l'intoxication à la colchicine soit parfois intentionnelle, la toxicité accidentelle est fréquente et souvent associée à un pronostic défavorable. (1332)

Les troubles gastro-intestinaux, notamment les nausées, les vomissements et la diarrhée, sont les effets indésirables les plus fréquents associés à la colchicine. (1313) Cependant, la colchicine peut provoquer une myélosuppression, une leucopénie, une granulocytopenie, une thrombocytopénie, une pancytopenie et une anémie aplasique, complications potentiellement mortelles. De plus, la colchicine est associée à une toxicité neuromusculaire et hépatique, ainsi qu'à une rhabdomyolyse. Compte tenu de sa faible marge thérapeutique et de sa toxicité, la colchicine n'est pas recommandée en routine chez les patients atteints de cancer.

43. Essiac et Flor-Essence

Essiac et Flor-Essence sont des mélanges de tisanes qui ont été utilisés comme traitements anticancéreux.

Ils ont été utilisés pour traiter d'autres problèmes de santé, notamment le diabète, le VIH/SIDA et les maladies gastro-intestinales. Cependant, aucune donnée clinique ne soutient l'utilisation d'Essiac pour quelque indication que ce soit.

Constituants d'Essiac : Bardane (*Arctium lappa*), rhubarbe (*Rheum palmatum*), petite oseille (*Rumex acetosella*) et orme rouge (*Ulmus rubra*).

Constituants de Flor-Essence : Essiac, trèfle rouge (*Trifolium pratense*), chardon béni (*Carduus benedictus*), varech (*Laminaria digitata*) et cresson (*Nasturtium officinale*). (1333, 1334)

L'Essiac, une préparation botanique à base de quatre plantes, a été popularisée comme traitement contre le cancer dans les années 1920 par René Caisse, une infirmière canadienne (Essiac est l'anagramme de Caisse). (1333) On pense qu'elle a obtenu la formule d'une patiente qui prétendait l'avoir apprise d'un guérisseur ojibwé et qui affirmait que le mélange l'avait guérie d'un cancer du sein. Caisse a commencé à utiliser la formule sous forme de tisane et d'injection pour traiter les patients atteints de cancer.

Cependant, les inquiétudes suscitées par l'utilisation d'Essiac ont conduit la Commission du cancer de l'Ontario à mener une enquête en 1938, qui n'a pas permis de démontrer son efficacité. Malgré cela, Caisse a continué à le proposer aux patients et a modifié la formule originale afin d'en promouvoir davantage l'usage en y ajoutant quatre autres plantes médicinales (1333). La nouvelle formule, Flor-Essence, était considérée comme plus puissante.

L'Essiac, plus agréable au goût et administrable par voie orale, éliminait le besoin d'injections. L'Essiac et sa variante Flor-essence sont fabriqués par différentes entreprises et commercialisés dans le monde entier sous forme de poudres, de gélules, de tisanes et d'extraits liquides. Plus de 40 formulations d'Essiac sont disponibles au Royaume-Uni, en Australie et en Amérique du Nord. (1335)

Essiac et Flor-Essence sont largement disponibles aux États-Unis, avec des ventes dépassant 8 millions de dollars en 2000.(1334)

Essiac et Flor-Essence sont vendus comme compléments alimentaires et utilisés par les patients pour traiter des affections chroniques, notamment le cancer. Les preuves de l'activité anticancéreuse de ces tisanes se limitent à des témoignages anecdotiques recueillis depuis une quarantaine d'années au Canada. Des études de cas suggèrent que la tisane améliore la qualité de vie, soulage la douleur et, dans certains cas, ralentit la progression du cancer. Bien qu'Essiac ne soit actuellement pas disponible à la vente au Canada, le gouvernement canadien autorise sa vente à titre compassionnel. Une enquête menée en 2000 a révélé que près de 15 % des Canadiens atteints d'un cancer du sein utilisaient une forme ou une autre d'Essiac. (1336)

Essiac présente des effets immunomodulateurs significatifs, notamment par la stimulation de la phagocytose des granulocytes, l'augmentation de l'activation des lymphocytes CD8+ et une inhibition modérée des voies inflammatoires. (1337) Des études in vitro montrent qu'Essiac possède des propriétés antioxydantes (1338) et cytotoxiques (1337, 1339) ; cependant, il stimule également la croissance des cellules cancéreuses du sein humain. (1340) Les études portant sur ses effets antiprolifératifs sur les cellules cancéreuses de la prostate ont également donné des résultats contradictoires. (1341, 1342) Une étude rétrospective menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein a révélé qu'Essiac n'améliorait ni leur qualité de vie ni leur humeur. (1343) Essiac inhibe plusieurs enzymes CYP450, notamment le CYP1A2 et le CYP2C19. (1337)

Dans les années 1970 et 1980, plusieurs chercheurs au Canada et aux États-Unis, notamment ceux de l'Institut national du cancer, ont étudié l'Essiac (1344, 1345). Tous n'ont pas réussi à mettre en évidence son efficacité. Au milieu des années 1970, des chercheurs du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) n'ont pas pu détecter d'activité anticancéreuse de l'Essiac dans 17 expériences distinctes utilisant divers modèles animaux de leucémie et de tumeurs (1345). En 1983, l'Institut national du cancer a testé un échantillon liquide d'Essiac à la demande du ministère canadien de la Santé et du Bien-être social (Direction de la protection de la santé) (1345). Ces études n'ont révélé aucune activité anticancéreuse dans le modèle murin de leucémie lymphocytaire P388 et ont mis en évidence une toxicité létale aux concentrations les plus élevées d'Essiac administrées aux animaux de laboratoire. L'étude in vivo de 2004 sur l'essence de Flor, réalisée sur un modèle de rat, a examiné le développement de tumeurs mammaires après l'administration de ce composé à base de plantes. Cent douze rats Sprague-Dawley ($N = 112$) ont été répartis en trois groupes (1345). Le groupe témoin ($n = 35$) a reçu uniquement de l'eau. Le deuxième groupe ($n = 40$) a reçu 3 % de Flor Essence dans son eau de boisson afin d'obtenir une dose équivalente à celle recommandée dans la littérature scientifique. Le troisième groupe ($n = 37$) a reçu 6 % de Flor Essence dans son eau de boisson afin d'étudier la relation dose-réponse. Des tumeurs mammaires ont été induites par une dose de 40 mg/kg de poids corporel de 7,12-diméthylbenz(a)anthracène. À 19 semaines, l'incidence des tumeurs mammaires palpables était plus élevée (65 % et 59,4 %) dans les deux groupes ayant reçu du Flor Essence, comparativement au groupe témoin (51 %) (1345, 1346).

Les résultats de cette étude concordent avec ceux de l'étude de Kulp et al. démontrant que l'Essiac stimulait la croissance in vitro des cellules cancéreuses du sein humain. (1340)

Au début des années 1980, le ministère canadien de la Santé et du Bien-être social a mené une étude rétrospective des données soumises volontairement par des médecins concernant 86 patients atteints de cancer qui avaient obtenu de l'Essiac dans le cadre du Programme canadien de distribution d'urgence de médicaments entre 1978 et 1982.

(1345) Le Bureau a constaté que 47 patients n'avaient pas bénéficié de l'Essiac ; 1 patient a présenté une amélioration subjective, 5 ont nécessité une réduction de leur consommation d'analgésiques, 4 ont présenté une réponse objective et 4 étaient dans un état stable. Parmi les 25 patients restants, 17 étaient décédés et les données de 8 d'entre eux ont été jugées inexploitables.

Malgré des allégations non fondées, Essiac demeure aujourd'hui un traitement anticancéreux populaire. Les données d'innocuité et d'efficacité chez l'humain concernant Essiac et ses formulations sont insuffisantes. Les consommateurs doivent savoir qu'il existe de nombreuses variantes d'Essiac et une seule marque déposée, dont la composition est inconnue. Des effets indésirables et des interactions peuvent survenir avec n'importe lequel des composants. Des essais cliniques rigoureux évaluant Essiac et ses résultats sont nécessaires pour tirer des conclusions plus solides. (1335)

44. Cartilage de requin

Depuis la publication de l'ouvrage de W. Lane, « Les requins n'ont pas le cancer », en 1992, le cartilage de requin a été présenté comme le nouveau « remède miracle » contre le cancer des années 1990. En 1995, le marché mondial annuel des produits à base de cartilage de requin dépassait 30 millions de dollars américains, et des dizaines de produits, généralement des compléments alimentaires, étaient disponibles sur le marché. (1347)

La promotion d'extraits bruts de cartilage de requin comme remède contre le cancer a contribué à au moins deux conséquences négatives importantes : un déclin dramatique des populations de requins et un détournement des patients des traitements anticancéreux efficaces. (1348)

L'absence supposée de cancer chez les requins constitue un argument majeur en faveur de son utilisation. (1348) Les partisans de cette thérapie partent du principe que, puisque le cartilage représente la plus grande partie du corps du requin, sa composition doit expliquer la rareté du cancer chez cet animal. Dès lors, selon leur raisonnement, si les patients ingèrent une quantité quelconque de ce cartilage (vraisemblablement broyé et transformé en pilules), le cancer régressera. Cette explication, simple et séduisante en apparence, laisse entrevoir l'espoir qu'une substance non toxique puisse éradiquer le cancer. Malheureusement, les bienfaits du cartilage de requin ne sont étayés par aucune donnée objective issue d'essais cliniques contrôlés.

Les mécanismes proposés pour l'action antitumorale du cartilage de requin incluent l'inhibition directe ou indirecte de l'angiogenèse. Deux glycoprotéines, la sphynastatine 1 et 2, ont été isolées du cartilage du requin-marteau et présentent une forte activité anti-angiogénique ainsi qu'une capacité à inhiber la néovascularisation tumorale. (1349)

Miller et al. ont mené un essai clinique de phase I/II évaluant l'innocuité et l'efficacité du cartilage de requin dans le traitement du cancer avancé. (1350) Soixante patients ont été traités par cartilage de requin à la dose de 1 g/kg par jour, par voie orale, en trois prises. Cinq patients ont été exclus de l'étude en raison d'une toxicité gastro-intestinale ou d'une intolérance au cartilage de requin. Une progression de la maladie a été observée chez 27 patients à 12 semaines. Aucune réponse complète (RC) ni partielle (RP) n'a été notée. Le délai médian de progression tumorale dans l'ensemble de la population étudiée était de 7 ± 9,7 semaines. Il a été conclu que chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé, le cartilage de requin n'avait aucun effet bénéfique sur la qualité de vie. Le taux de stabilisation de la maladie (16,7 %) était similaire aux résultats obtenus chez les patients atteints d'un cancer avancé traités par soins de support seuls.

L'essai du North Central Cancer Treatment Group a étudié des patients atteints d'un cancer du sein ou colorectal recevant les soins standards et randomisés pour recevoir un produit à base de cartilage de requin ou un placebo d'apparence et d'odeur identiques, 3 à 4 fois par jour. (1351) Les données de 83 patients évaluables ont été analysées. Aucune différence de survie globale n'a été observée entre les patients recevant les soins standards associés au produit à base de cartilage de requin et ceux recevant les soins standards associés au placebo. De même, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été constatée chez les patients recevant le produit à base de cartilage de requin, comparativement à ceux recevant le placebo.

45. Laétrile (Amygdaline)

L'utilisation du laétrile dans le traitement du cancer est très controversée, alimentant les accusations de dissimulation organisée visant à occulter les données d'efficacité *in vitro*, ainsi que les théories du complot. En résumé, bien que le laétrile présente une certaine activité anticancéreuse *in vitro*, les données fiables et reproductibles issues de modèles animaux font défaut, et son efficacité anticancéreuse chez l'homme n'est pas démontrée. De plus, un risque de toxicité importante existe.

L'amygdaline est un glycoside cyanogène naturel présent dans les graines de certaines plantes comestibles, comme les amandes amères et les pêches. Les amandes amères sont utilisées depuis l'Antiquité pour traiter la fièvre, les maux de tête (grâce à leur effet purgatif) et comme diurétique. (1352) L'amygdaline est composée de deux molécules de glucose, d'une molécule de benzaldéhyde et d'une molécule de cyanure d'hydrogène. Son activité anticancéreuse serait liée aux effets cytotoxiques du cyanure d'hydrogène libéré par voie enzymatique et des glycosides cyanogènes non hydrolysés.

En 1952, Ernst Theodore Krebs Jr. a synthétisé un dérivé d'amygdaline moins nocif, contenant une sous-unité de glucose, qu'il a nommé laétrile. Le mélange d'amygdaline et de sa forme modifiée a été décrit par Krebs comme de la « vitamine B17 », bien que ni l'amygdaline ni le laétrile ne soient, au sens strict, des vitamines. (1352) En 1977, la FDA américaine a publié une déclaration indiquant qu'il n'existe aucune preuve de l'innocuité et de l'efficacité du laétrile. La vente d'amygdaline et de laétrile est interdite aux États-Unis et en Europe.

Le laétrile, dérivé de l'amygdaline, est utilisé depuis plus de 30 ans comme médecine naturelle alternative dans le traitement du cancer. Son utilisation reste controversée : d'une part, ce composé présente une activité anticancéreuse *in vitro* ; d'autre part, il peut s'avérer toxique par dégradation enzymatique et production de cyanure d'hydrogène. (1352)

De plus, malgré des études démontrant une activité anticancéreuse sur des lignées cellulaires cancéreuses, les preuves cliniques de l'activité anticancéreuse de l'amygdaline n'ont pas été établies. Par ailleurs, une exposition à de fortes doses d'amygdaline peut entraîner une intoxication au cyanure. (1352)

Des études de culture cellulaire *in vitro* montrent plusieurs activités de l'amygdaline qui seraient bénéfiques dans le traitement du cancer.(1353, 1354) Par exemple, l'amygdaline a la capacité de contrôler les protéines apoptotiques et les molécules de signalisation, ce qui peut expliquer une diminution de la prolifération tumorale.

Le traitement à l'amygdaline a augmenté l'expression de Bax, diminué l'expression de Bcl-2 et induit l'activation de la caspase-3 dans les cellules cancéreuses de la prostate humaines DU145 et LNCaP (1355), induit l'apoptose des cellules cancéreuses du col de l'utérus HeLa par la voie mitochondriale endogène (1356) et réduit l'adhérence et la migration des cellules cancéreuses de la vessie UMUC-3 et RT112 par l'activation de la kinase d'adhérence focale (FAK) et la modulation de l'intégrine β1 (1357).

Le laétrile a été étudié sur un modèle murin par le Dr Konematsu Suguira à l'Institut du cancer Sloan Kettering dans les années 1970. Ces recherches n'ont jamais été publiées dans une revue à comité de lecture, mais ont été relayées par Ralf Moss, un journaliste scientifique initialement employé par Sloan Kettering. Dans une série de six expériences menées sur des souris CD8F1 présentant des adénocarcinomes mammaires spontanés, Suguira a observé, par observation macroscopique et histologique, qu'en moyenne 21 % des souris traitées avec 1 000 à 2 000 mg/kg/jour d'amygdaline présentaient des métastases pulmonaires, contre 90 % chez les souris témoins (1358). La signification attribuée à ces premières observations est remise en question par les résultats négatifs de trois chercheurs indépendants, par deux des trois expériences collaboratives négatives auxquelles Suguira a participé, et surtout par une expérience en aveugle où lui et d'autres chercheurs, lors d'une lecture à l'aveugle, n'ont constaté aucune activité anticancéreuse. (1358) Les animaux témoins vivaient souvent plus longtemps que ceux traités avec différentes doses et schémas d'administration d'amygdaline.(1359)

Cependant, l'exactitude de ces conclusions négatives a été remise en question et une tentative de dissimulation a été évoquée.

Dans un documentaire intitulé « Second Opinion : Laetrile à Sloan-Kettering », M.

Moss affirme que « le laétrile a stoppé la propagation du cancer, et pourtant on nous a menti à ce sujet » <http://www.secondopinionfilm.com/>. Les véritables conclusions des recherches du Dr Suguira restent floues, car ses données n'ont jamais été publiées et ses travaux n'ont pas été reproduits par d'autres chercheurs.

Cependant, le manque d'efficacité clinique prouvée du laétrile (comme indiqué ci-dessous) soulève de sérieuses questions quant à la validité de ses conclusions.

En 1978, l'Institut national du cancer (NCI) a publié un rapport spécial sur le laétrile, basé sur une analyse rétrospective nationale. (1360) Des cas susceptibles d'avoir démontré un bénéfice objectif du laétrile ont été sollicités par courrier auprès de 385 000 médecins et 70 000 autres professionnels de santé aux États-Unis. Bien qu'on estime qu'au moins 70 000 Américains aient utilisé le laétrile, seuls 93 cas ont été soumis à l'évaluation. Vingt-six de ces cas ont dû être exclus en raison d'une documentation insuffisante. Un nombre égal de cas traités de manière conventionnelle, sélectionnés dans les archives de l'institut, ont été ajoutés aux dossiers analysés. Un panel de 12 oncologues, ignorant les traitements réellement administrés, a ensuite été sollicité pour évaluer ces cas.

Les résultats de 160 cycles de traitement (68 par laétrile, 68 par chimiothérapie et 24 sans traitement) ont été analysés à partir des dossiers de 93 patients. Le panel a jugé que six cycles de laétrile avaient induit une réponse (deux complètes et quatre partielles). Ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusions définitives quant à l'activité anticancéreuse du laétrile.

En 1982, un essai clinique portant sur 178 patients atteints de cancer et traités par laétrile a été publié dans le New England Journal of Medicine (1361). Aucun bénéfice significatif n'a été observé en termes de guérison, d'amélioration ou de stabilisation du cancer, d'amélioration des symptômes liés au cancer ou d'allongement de l'espérance de vie. Les risques liés au traitement par l'amygdaline ont été mis en évidence chez plusieurs patients par des symptômes de toxicité au cyanure. L'article concluait : « L'amygdaline (laétrile) est un médicament毒ique et inefficace dans le traitement du cancer. » Des cas de toxicité, fatale ou non, liés à l'ingestion orale de glycosides cyanogènes ont été rapportés dans le monde entier (1359). Une revue systématique publiée en 2007, portant sur 36 études, n'a démontré l'efficacité du laétrile dans aucune d'entre elles.

(1356) Une revue systématique Cochrane publiée en 2015 n'a identifié aucune étude répondant à ses critères d'inclusion. (1362) Les auteurs de cette revue ont conclu que « les affirmations selon lesquelles le laétrile ou l'amygdaline auraient des effets bénéfiques chez les patients atteints de cancer ne sont actuellement étayées par aucune donnée clinique solide ». Sur la base des meilleures données disponibles, l'utilisation du laétrile ne peut être recommandée.

CHAPITRE 11 : THÉRAPIES ADJOINTES POTENTIELLES

Hyperthermie thérapeutique

Suite aux premières observations du Dr William Cooley dans les années 1890, montrant que les infections chez les patients atteints de cancer sont associées à une régression tumorale et que l'injection de mélanges de cultures bactériennes atténuées induit de la fièvre et un effet antitumoral significatif, l'intérêt pour l'hyperthermie thérapeutique (HT) en cancérologie s'est renouvelé. (1363) L'HT peut être définie comme une thérapie capable d'élever la température de la masse tumorale entre 41 et 45 °C par des moyens physiques externes. (1364, 1365) L'HT a été utilisée pour la première fois en association avec la radiothérapie par Warren en 1935. (1366) Dans cette série, les 32 patients ont semblé répondre à ce traitement. Par la suite, l'HT a été combinée à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie avec un succès remarquable dans le traitement des cancers avancés et récidivants. Les essais cliniques de phase II/III ont démontré que l'hyperthermie combinée est bénéfique pour le contrôle local des tumeurs et la survie des patients atteints de tumeurs à haut risque, notamment le cancer du col de l'utérus, le cancer du sein récidivant, le cancer de la tête et du cou, le mélanome, les sarcomes, les cancers du foie, le glioblastome et le cancer du pancréas. (1365, 1367-1370) Diverses études *in vitro* et *in vivo* menées entre les années 1970 et 2000 ont démontré de façon concluante que les dommages radio-induits sont amplifiés par l'hyperthermie à 41–

43 °C.(1371) Une revue de Horsman a clairement démontré que l'hyperthermie potentialise fortement la radiothérapie.(1372) Les données cliniques montrent que la synergie entre l'hyperthermie et la radiothérapie peut être observée en appliquant l'hyperthermie avant ou après la radiothérapie pendant une période de 4 à 8 heures. La chimiothérapie peut être utilisée simultanément, et son activité est additive. Des études précliniques ont démontré les effets synergiques de l'association de l'hyperthermie aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.(1373) Malgré ces données, une revue systématique récente a conclu que « les preuves cliniques de l'intérêt de l'hyperthermie alternative chez les patients atteints de cancer sont insuffisantes ».

Ni l'hyperthermie corporelle totale ni l'électrohyperthermie ne démontrent d'amélioration de la survie ou de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer. (1374) Cependant, une revue systématique et une méta-analyse ont montré que la chimioradiothérapie concomitante à l'HT améliorait significativement la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé, sans augmentation de la toxicité aiguë ni chronique. (1375) De plus, il semblerait que l'HT seule n'apporte qu'un bénéfice limité aux patients atteints de cancer. Les données concernant l'effet des bains de sauna/hammam sur ces patients sont rares. (1376) Une étude de cohorte prospective a démontré que les bains de sauna n'augmentent ni ne diminuent le risque de cancer chez les hommes. (1377) En revanche, un essai contrôlé randomisé a démontré l'effet positif et la rentabilité des cures thermales sur la reprise des activités professionnelles et non professionnelles chez les femmes en rémission d'un cancer du sein. (1378)

Les stratégies actuelles d'hyperthermie comprennent généralement l'hyperthermie locale, régionale et corporelle totale, qui peut être mise en œuvre par diverses méthodes de chauffage, telles que les micro-ondes, la radiofréquence, le laser et les ultrasons. (1365) La nanotechnologie, relativement récente dans le domaine de l'hyperthermie, exploite des nanoparticules injectées localement ou administrées par voie systémique et activées par des sources d'énergie externes pour générer de la chaleur.

(1365, 1379, 1380) Dans cette méthode, les nanoparticules qui sont généralement administrées en suspension sont de petits absorbeurs de chaleur qui sont chauffés sélectivement par un champ magnétique extérieur, qui agit exclusivement sur ces nanoparticules.

La réponse biologique de la tumeur à la chaleur dépend à la fois des caractéristiques intrinsèques de la cellule tumorale et de son microenvironnement. En effet, des modifications de ce dernier peuvent moduler cette réponse. Entre 40 et 43 °C, la majorité des cellules cancéreuses ont tendance à mourir, tandis que la majorité des cellules saines survivent (1365). Soumises à des températures élevées (40-43 °C), les cellules cancéreuses subissent des dommages irréversibles, proportionnels à la durée et à la dose d'exposition.

Les processus biochimiques affectés par la chaleur sont nombreux, comme l'ont décrit Pietrangeli et Mondovi et résumés ci-dessous :
(1381)

- La synthèse de l'ADN et de l'ARN, les mécanismes de réparation de l'ADN et la respiration cellulaire sont inhibés.
- Les membranes des cellules tumorales deviennent plus perméables et plus fluides en présence de chaleur.
peut expliquer en partie l'augmentation de la consommation de drogues.
- Les ADN polymérasases-β sont des enzymes clés du système de réparation en plusieurs étapes et sont fortement inhibées.
- Les mitochondries subissent des altérations structurelles au niveau de leurs crêtes
- L'augmentation de la production de protéines de choc thermique (HSP) affecte la thermotolérance et les tumeurs
Immunogénicité. • La chaleur augmente l'afflux de radicaux libres oxygénés réactifs, induisant une cytotoxicité.
- L'hyperthermie est un puissant inducteur de l'apoptose des cellules cancéreuses. (1382) L'hyperthermie en association avec des médicaments favorise une apoptose synergique des cellules cancéreuses.

De plus, le microenvironnement tumoral modifie la sensibilité à l'hyperthermie, tandis que l'HT modifie le microenvironnement lui-même. L'HT module de nombreux aspects de l'immunité innée et adaptative, tels que les cellules NK ou les protéines de choc thermique. (1383) L'HT et la radiothérapie diminuent le recrutement des lymphocytes T régulateurs, comparativement à l'hyperthermie seule, et les macrophages semblent être affectés par cette association, avec une diminution de l'expression des macrophages M2.

Un autre effet antitumoral important de l'HT est sa capacité à inhiber l'angiogenèse. Les lésions cellulaires induites par l'HT sont indépendantes du cycle cellulaire, contrairement à la radiothérapie et à de nombreux protocoles de chimiothérapie qui sont plus cytotoxiques lorsque les cellules se trouvent dans des phases spécifiques du cycle cellulaire.(1379)

La chimiothérapie intrapéritonéale administrée pendant une intervention chirurgicale sous hyperthermie est appelée chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP). (1384) L'hyperthermie augmente la pénétration de la chimiothérapie à la surface péritonéale et accroît la sensibilité du cancer à ce traitement. L'ajout de la CHIP à la chirurgie de cytoréduction d'intervalle pour le traitement du cancer de l'ovaire a démontré une amélioration de la survie sans événement. (1384)

L'hyperthermie module l'état immunitaire du microenvironnement tumoral en fournissant des signaux de danger via les HSP et en activant subséquemment le système immunitaire. Ses effets immunomodulateurs font de l'hyperthermie un traitement capable de lutter contre le cancer et de créer un microenvironnement tumoral de type I (surexpression de PD-L1 et enrichissement en lymphocytes infiltrant la tumeur), en complément de l'effet des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (1373). L'effet de l'hyperthermie sur les propriétés immunostimulantes des médicaments repositionnés (présentés dans cette monographie) n'a pas été étudié ; bien que l'hyperthermie soit une intervention à faible risque, le manque de données ne permet pas, à l'heure actuelle, de recommander fermement cette association. Un cas clinique décrit le succès du traitement d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique étendu, par une association de chimiothérapie métaboliquement assistée (thérapie potentialisée par l'insuline), de cétose et d'hyperthermie. (1385) Il a été démontré que les bains de sauna réduisent la mortalité toutes causes confondues.(1386) Comme les bains de sauna constituent une intervention à faible risque qui peut améliorer positivement la fonction immunitaire du microenvironnement tumoral, il peut être raisonnable pour les patients atteints de cancer d'envisager cette intervention.

Champs de traitement des tumeurs

Les champs de traitement tumoral (TTF) constituent une thérapie antimitotique non invasive qui délivre des champs électriques alternatifs via le système Optune®. (1387) Les TTF sont des champs électriques de courant alternatif (CA) de 100 à 400 kHz transmis par voie transdermique aux tumeurs grâce à deux ensembles orthogonaux de matrices de transducteurs. Ces matrices sont activées séquentiellement chaque seconde, modifiant ainsi la direction du champ incident sur la cible. (1388) Le mécanisme d'action des TTF implique des structures intracellulaires polarisables et la perturbation de la mitose. Les TTF induisent un arrêt du point de contrôle de l'assemblage du fuseau mitotique, entraînant un arrêt du cycle cellulaire, suivi d'un glissement mitotique et, par conséquent, de la mort cellulaire ou de la sénescence. (1388) De plus, les TTF favorisent l'autophagie en induisant l'AMPK, le miR29b et d'autres facteurs de l'autophagie. Les TTF ont des effets immunologiques, notamment l'activation de la voie STING, l'augmentation de l'expression du CMH II, du CD80 et du CD40 sur les cellules dendritiques et la polarisation des macrophages M1. (1388) Il a été démontré que le TTF supprime la migration et l'invasion des cellules de gliome LN-18 dans des modèles expérimentaux. Contrairement aux traitements oraux ou intraveineux, le TTF ne possède pas de demi-vie systémique et exerce son effet thérapeutique uniquement sur les cellules cancéreuses en division active, et non sur les cellules saines, lorsque les champs électriques sont appliqués. Par conséquent, le respect du traitement est essentiel pour en optimiser l'efficacité. (1387)

Le TTF a été étudié de manière approfondie chez les patients atteints de glioblastome multiforme (GBM). Il est actuellement évalué comme traitement adjuvant chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), de cancer du pancréas et de cancer de l'ovaire. (1388) Chez les patients atteints de GBM, le TTF est administré au niveau de la tumeur grâce à des matrices de transducteurs placées sur le cuir chevelu. L'essai randomisé contrôlé de phase III EF-14 (n=695) mené chez des patients atteints de GBM nouvellement diagnostiqués a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (HR : 0,63 ; IC à 95 % : 0,52-0,76 ; p < 0,001) et de la survie globale (HR : 0,63 ; IC à 95 % : 0,53-0,76 ; p < 0,001) lorsque le TTF était utilisé en association avec un traitement d'entretien par témozolamide (TMZ), comparativement au TMZ seul. (1389, 1390) Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande le TTF dans

L'association avec le TMZ est indiquée dans le traitement des patients atteints de glioblastome, qu'il soit nouvellement diagnostiqué ou récidivant. Compte tenu de ces informations, les patients atteints de GBM devraient envisager le TTF, lorsque cela est possible, comme traitement adjuvant. (1391)

thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (PDT) est une approche thérapeutique qui induit la destruction tissulaire par la lumière visible en présence d'un photosensibilisateur et d'oxygène. (1392) Lorsque les molécules de photosensibilisateur sont exposées à l'énergie lumineuse, les électrons de l'état singulet de basse énergie passent à un état singulet de haute énergie, et certains se convertissent spontanément en états triplets excités. L'état triplet excité interagit avec l'oxygène, produisant des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces ERO induisent la mort cellulaire locale par une interaction complexe impliquant l'apoptose, la nécrose et l'autophagie. (1393)

On sait depuis des millénaires que la lumière possède un potentiel thérapeutique. Il y a plus de 3 000 ans, dans les anciennes civilisations indienne et chinoise, elle était utilisée pour traiter diverses maladies, principalement en association avec des substances chimiques réactives, par exemple pour soigner des affections comme le vitiligo, le psoriasis et le cancer de la peau. La lumière du soleil a d'enormes effets thérapeutiques, grâce aux rayons ultraviolets B (UVB) et à la synthèse de vitamine D dans la peau, ainsi qu'au rayonnement proche infrarouge (NIR) (environ 40 % du rayonnement solaire), qui présente de nombreux bienfaits pour la santé, notamment la synthèse de la mélatonine mitochondriale. (1394, 1395) En raison de notre mode de vie moderne, l'homme moderne souffre d'une carence importante en NIR. (1395)

De toutes les longueurs d'onde du rayonnement solaire, le rayonnement NIR-A pénètre le plus profondément dans les tissus, jusqu'à 23 cm. Lors de la pandémie de grippe de 1918, l'exposition au soleil semble avoir été le traitement le plus efficace pour les patients gravement malades (429). Une étude prospective plus récente a démontré que l'évitement de l'exposition au soleil constitue un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues (430). Dans cette étude, le taux de mortalité chez les personnes évitant l'exposition au soleil était environ deux fois plus élevé que dans le groupe le plus exposé.

Les dermatologues utilisent couramment la thérapie photodynamique (PDT) avec un agent photosensibilisant topique pour le traitement des kératoses actiniques et des cancers cutanés non mélanomiques de stade précoce, mais les applications potentielles de la PDT sont bien plus vastes et incluent les tumeurs solides. (1392) Lorsque la PDT est utilisée pour traiter les tumeurs malignes et prémalignes, on administre au patient un agent sensibilisant qui s'accumule préférentiellement dans les lésions néoplasiques et qui est activé par la lumière pour induire la mort cellulaire. (1393)

La PDT pour les indications cutanées utilise généralement un photosensibilisateur topique, tel que le 5-l'acide aminolévulinique ou l'aminolévulinate de méthyle, qui sont des précurseurs de la protoporphyrine IX. (1392) Le traitement des tumeurs viscérales nécessite l'administration intraveineuse ou orale d'un photosensibilisateur ; le plus couramment utilisé dans cette indication est le porfimère sodique. Ce dernier absorbe la lumière à 630 nm (lumière rouge). La thérapie photodynamique (PDT) a été réalisée avec diverses sources lumineuses, notamment les lasers, la lumière incandescente, les diodes électroluminescentes (DEL), les dispositifs à fibres optiques transcutanées et la lumière du jour. (1396)

Bien que l'efficacité de la PDT pour détruire les cellules cancéreuses ait été démontrée dans des modèles expérimentaux (1397), les études cliniques démontrant le bénéfice de cette modalité chez les patients atteints de tumeurs non cutanées restent limitées (1396, 1398-1400). Le rôle de la PDT et de la photobiomodulation chez ces patients nécessite une évaluation plus approfondie. Toutefois, afin d'améliorer la fonction mitochondriale, nous suggérons à tous les patients de s'exposer à environ 30 minutes de soleil en milieu de journée, aussi souvent que possible (au moins 3 fois par semaine) ; une marche rapide à midi est la méthode la plus efficace.

Oxygénothérapie hyperbare

L'hypoxie est une caractéristique essentielle des tumeurs solides et implique une survie cellulaire accrue, l'angiogenèse, le métabolisme glycolytique et les métastases. L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est utilisée depuis des siècles pour améliorer ou guérir les troubles liés à l'hypoxie et à l'ischémie, en augmentant la quantité d'oxygène dissous dans le plasma et, par conséquent, l'apport d'O₂ aux tissus. (1401)

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) induit une hyperoxygénation et une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO), ce qui submerge les défenses antioxydantes des cellules cancéreuses et entraîne leur mort. (1402, 1403) Les mécanismes moléculaires à l'origine de la mort cellulaire induite par l'hyperoxygénation sont complexes et comprennent des protéines kinases et des récepteurs tels que RAGE, CXCR2, TLR3 et TLR4. (1404)

De plus, contrairement aux attentes, il a été démontré que l'oxygénothérapie hyperbare induit un effet anti-angiogénique dans des modèles tumoraux. (1402, 1405)

Bien que l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) semble avoir des effets limités sur la croissance tumorale, elle pourrait potentialiser les effets d'autres traitements. Hoff et al. ont démontré qu'un régime cétogène combiné à l'OHB pouvait potentialiser les effets d'autres modalités de traitement. a présenté des effets anticancéreux significatifs dans un modèle naturel de cancer métastatique systémique. (1406)

L'hypoxie a été décrite comme un facteur important de résistance à la chimiothérapie. (1401)

Des études sur l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) comme adjuvant chimiothérapeutique ont montré une potentialisation de ses effets *in vitro* et *in vivo* (1401). Cependant, il est important de souligner que Mayer et al. ont identifié cinq agents chimiothérapeutiques (doxorubicine, bléomycine, disulfirame, cisplatine et acétate de mafénide) dont l'association à l'OHB est fortement contre-indiquée en raison d'une possible potentialisation de la toxicité. La radiothérapie associée à l'OHB a été utilisée en clinique dans deux indications : (a) comme traitement des lésions radio-induites tardives et (b) comme radiosensibilisateur, afin d'accroître l'efficacité de la radiothérapie. (1401) Yen a démontré *in vitro* et *in vivo* que l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est prometteuse comme traitement adjuvant du glioblastome (GBM) en réduisant la formation de cellules souches cancéreuses et en améliorant la sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. (1407) Une revue systématique Cochrane actualisée a conclu qu'« il existe des preuves que l'OHB améliore le contrôle tumoral local et la mortalité dans les tumeurs de la tête et du cou ; cependant, les résultats semblent être liés à l'utilisation de schémas de fractionnement inhabituels, et il convient donc de conclure que les bénéfices de l'OHB doivent être interprétés avec prudence. » (1408)

Bien que l'oxygénothérapie hyperbare puisse être prometteuse comme intervention anticancéreuse, notamment lorsqu'elle est combinée à d'autres modalités de traitement, les données cliniques soutenant cette intervention sont limitées à l'heure actuelle.

CHAPITRE 12 : LA CHIMIOTHÉRAPIE : INTRODUCTION AUX BASES

Dosage métronomique

La thérapie métronomique est une nouvelle forme de chimiothérapie qui consiste à administrer des médicaments anticancéreux à une dose inférieure à la dose maximale tolérée, de façon répétée sur une longue période, afin de traiter les cancers avec moins d'effets secondaires. (1409) Il a été démontré que la thérapie métronomique agit à la fois sur le microenvironnement tumoral et sur les cellules tumorales pour obtenir ses effets thérapeutiques. De plus, elle est plus économique car elle utilise une dose plus faible que la chimiothérapie conventionnelle.

L'administration métronomique permet d'éviter les effets secondaires grâce à l'administration continue de faibles doses. Son efficacité se mesure à la prolongation de la survie sans progression et de la survie globale, plutôt qu'à la rapidité de la réponse tumorale. (1410) La chimiothérapie métronomique est principalement utilisée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du poumon non à petites cellules ou d'un glioblastome. (1410) Une méta-analyse de 22 essais cliniques a rapporté des résultats prometteurs chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. (1411)

Les bases de la chimiothérapie

Malgré l'introduction de nombreuses nouvelles thérapies anticancéreuses ciblant des voies moléculaires spécifiques au sein des cellules malignes, la chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN demeure le traitement de référence de la plupart des cancers. (1412) Les médicaments de chimiothérapie tuent généralement les cellules cancéreuses en interrompant la synthèse d'ADN dans toutes les cellules, mais inhibent plus fortement les cellules à multiplication rapide. La plupart des médicaments de chimiothérapie agissent en altérant la structure et la fonction de l'ADN, empêchant ainsi la division cellulaire. (1413-1415) Les inhibiteurs du fuseau mitotique modifient la fonction et la formation des microtubules du fuseau, entraînant un arrêt de la mitose et la mort cellulaire. Les médicaments de chimiothérapie induisent la mort cellulaire par apoptose, soit en interférant directement avec l'ADN, soit en ciblant les protéines clés nécessaires à la division cellulaire. (1416)

Malheureusement, ces agents peuvent également être cytotoxiques pour les cellules normales en division, notamment celles à renouvellement rapide, comme celles de la moelle osseuse et des muqueuses. Les agents de chimiothérapie agissent généralement en détruisant les cellules à division rapide. Ils ciblent donc la population de cellules cancéreuses à prolifération rapide. À mesure que la tumeur grossit, l'hétérogénéité cellulaire augmente. Plus cette hétérogénéité est importante, moins la réponse à la chimiothérapie est probable. La chimiothérapie est souvent peu efficace en cas de maladie métastatique en raison de la masse tumorale importante et de la forte hétérogénéité de la population cellulaire, avec notamment une population de cellules souches cancéreuses (CSC) à division très lente. De plus, comme mentionné précédemment, au lieu de détruire les CSC, la chimiothérapie peut favoriser leur croissance et leur dissémination. Hormis les tumeurs germinales et les lymphomes, la plupart des patients atteints de tumeurs solides métastatiques ne sont pas guérissables et le traitement est palliatif (voir tableau 7). (1415)

Depuis leur introduction dans les années 1940, il existe aujourd'hui plus de 50 médicaments autorisés pour le traitement des maladies malignes. (1415) Les médicaments de chimiothérapie peuvent être classés en deux catégories selon leur origine : d'origine végétale ou synthétique. (1413, 1414) Selon

Leur mécanisme d'action permet de les classer en agents alkylants, antimétabolites, inhibiteurs de topoisomérase, inhibiteurs du fuseau mitotique et autres (voir figure 11). (1413, 1414, 1416) La plupart des protocoles de chimiothérapie utilisés en pratique clinique associent plusieurs agents de différentes classes. (1415, 1416) Parmi les inconvénients de nombreux agents cytotoxiques figurent la myélosuppression, les lésions gastro-intestinales, l'alopecie, les nausées et l'apparition de résistances cliniques. Ces effets secondaires sont dus à l'action des agents cytotoxiques sur les cellules tumorales et les cellules saines. (1414)

La durée du cycle cellulaire est similaire dans les tumeurs et les tissus sains, mais les tumeurs présentent une proportion plus élevée de cellules en mitose. Les métastases ont généralement un taux de croissance presque deux fois supérieur à celui de la tumeur primitive. À un instant donné, moins de 10 % des cellules cancéreuses des tumeurs solides sont en division active. (1417) Les agents chimiothérapeutiques agissant à certains stades du cycle cellulaire sont dits spécifiques du cycle cellulaire et nécessitent que les cellules cancéreuses soient en division active pour être pleinement efficaces. Parmi les chimiothérapies spécifiques du cycle cellulaire, on trouve le Taxol, l'étoposide, la vincristine et la bléomycine, ainsi que les antimétabolites méthotrexate et 5-fluorouracile.

Parmi les médicaments chimiothérapeutiques les plus courants qui ne sont pas spécifiques au cycle cellulaire, on trouve le cyclophosphamide, le cisplatine et la doxorubicine.

Les décisions individualisées concernant la chimiothérapie doivent reposer sur la réponse tumorale attendue (curabilité), le stade et l'étendue de la maladie (volume tumoral), la présence de métastases et les comorbidités du patient, en tenant compte de la toxicité de la chimiothérapie. La curabilité de différents cancers en réponse à la chimiothérapie est présentée dans le tableau 4. (11, 221) Les patients atteints de tumeurs solides métastatiques présentent généralement une maladie incurable. Les sites de métastases des tumeurs fréquentes sont répertoriés dans le tableau 8. Les patients atteints d'une maladie localisée peuvent être guéris par chirurgie (voir tableau 9). (11) Le protocole standard de chimiothérapie complète est recommandé chez les patients présentant des tumeurs chimio-curables et le traitement doit être instauré dès que possible. La curabilité des tumeurs chimio-curables pourrait être liée à la sensibilité apoptotique naturelle des cellules souches cancéreuses de ces tumeurs. (221, 1418, 1419) Le repositionnement de médicaments et les thérapies métaboliques doivent être sérieusement envisagés pour tous les types de cancer (curabilité) et adaptés aux préférences individuelles des patients (voir figure 12). L'effet contrasté de la chimiothérapie conventionnelle et des médicaments anticancéreux repositionnés est illustré dans le tableau 10.

La chimiothérapie traditionnelle échoue souvent dans le traitement des tumeurs solides pour les raisons suivantes :

- Les tumeurs solides sont composées d'une population hétérogène de cellules, dont beaucoup sont croissance lente.
- La plupart des cellules tumorales se trouvent dans la phase de repos du cycle cellulaire.

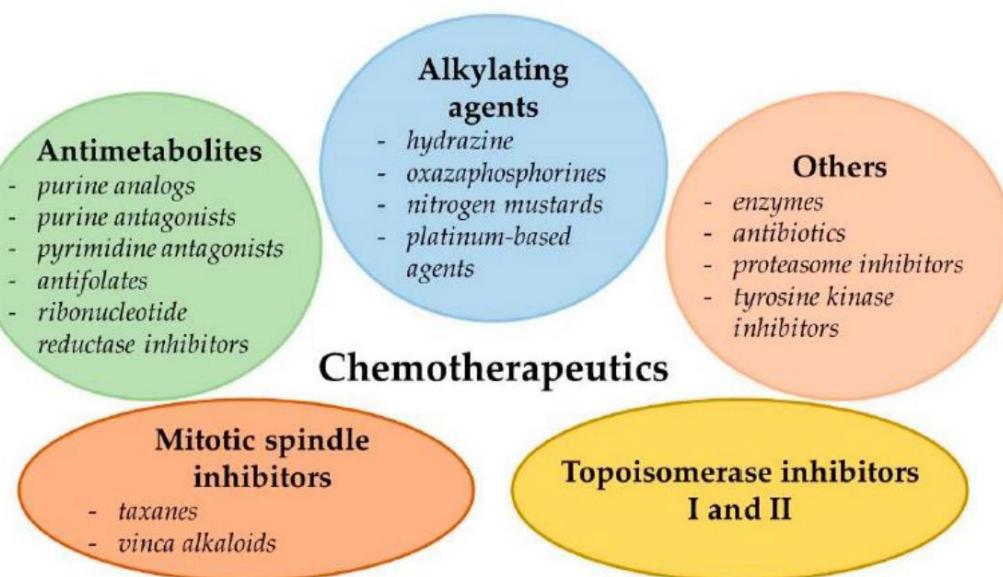
La chimiothérapie ne corrige pas le microenvironnement tumoral (qui favorise le cancer).

la prolifération cellulaire) et aggrave probablement la situation.

- La chimiothérapie favorise la croissance des cellules souches cancéreuses au lieu de les détruire.
- Les cellules cancéreuses deviennent résistantes à l'agent chimiothérapeutique. (1413)

Cancer Curable	Improves Survival	Palliation Only (metastatic)
Choriocarcinoma	Breast cancer	Colorectal, gallbladder
Acute lymphatic leukemia	Ovarian Cancer	Pancreatic, stomach
Chronic lymphatic leukemia	ALL in adults	Esophageal, liver
Acute promyelocytic leukemia	AML	Prostate, bladder, kidney
Testicular cancer	Thyroid Cancer	Endometrial and cervical
Ovarian germ cell tumor	Small cell lung cancer	NSCLC (lung cancer)
Hodgkin's lymphoma	Multiple myeloma	Brain, adrenal, melanoma
High Grade non-Hodgkin's lymphoma	Osteosarcoma	Adenocarcinoma primary unknown
Rare childhood malignancies	Wilms tumor	H&N cancer

Tableau 7. Stratification des tumeurs selon la réponse à la chimiothérapie.



Cancer	Major Site of Metastases
Bladder	Regional lymph nodes, bone, lung, liver
Breast	Bone, brain, liver, lung
Colorectal	Regional lymph nodes, liver, lung, peritoneal cavity
Kidney	Adrenal gland, bone, brain, liver, lung
Leukemia	Lymph nodes, spleen, major blood vessels, central nervous system
Liver	Lung, portal vein, portal lymph nodes
Lung	Adrenal gland, bone, brain, liver, other lung
Melanoma	Other areas of skin, subcutaneous tissue, bone, brain, liver, lung
Head and Neck	Lymph nodes neck, salivary glands, lung
Ovary	Peritoneal cavity, omentum, fallopian tube
Pancreas	Liver, peritoneal cavity, lung, bone, stomach, intestine
Prostate	Bone, lung, liver, adrenal gland
Stomach	Liver, lung, peritoneal cavity
Thyroid	Regional lymph node, lung, bone, spine
Uterus and cervix	Vagina, peritoneal cavity, pelvic lymph nodes

Tableau 8. Quelques cancers courants et sites de métastases. (1420)

Cancer	5-year Survival (%)
Breast	99
Prostate	99
Thyroid	99
Melanoma of skin	99
Endometrial cancer	95
Kidney cancer	93
Ovarian cancer	92
Uterine Cervix	93
Colorectal	91

Tableau 9. Cancers « guérissables » chirurgicalement : Survie à cinq ans pour la maladie locale avec ablation chirurgicale.(11) Maladie locale - Un cancer malin invasif entièrement confiné à l'organe d'origine.

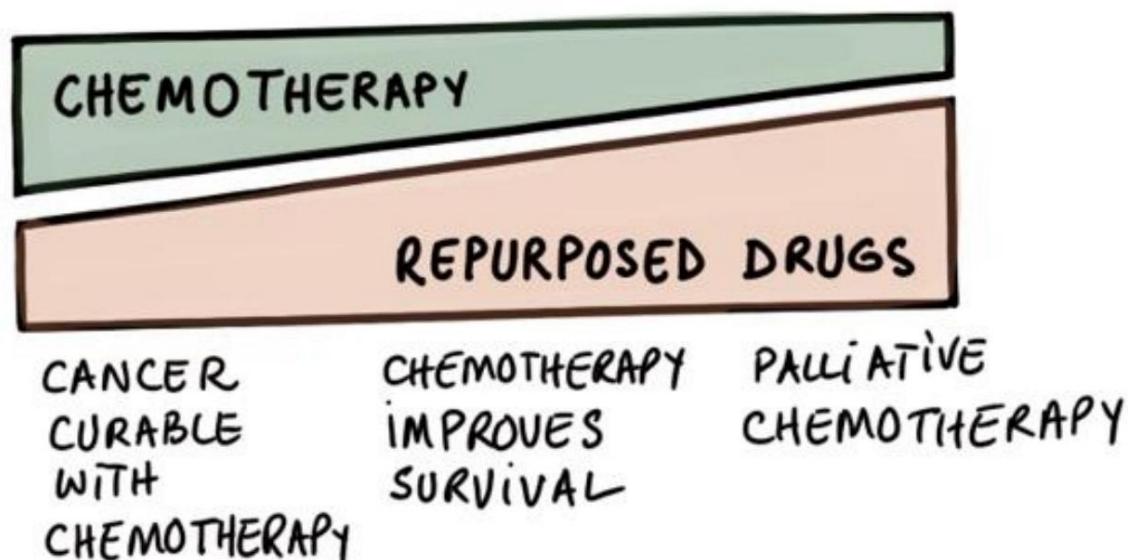


Figure 12. Rôle de la chimiothérapie et des médicaments repositionnés selon la « curabilité de la chimiothérapie » [Source : Dr. Mobeen Syed].

La cinétique de croissance tumorale est cruciale pour établir le pronostic et influence également la réponse à la chimiothérapie. Le temps de doublement correspond au temps nécessaire aux cellules tumorales pour se multiplier. Plus ce temps est court, plus la probabilité de réponse à la chimiothérapie est élevée, mais plus le risque de décès est important en l'absence de traitement. On estime généralement qu'une tumeur ayant atteint la taille cliniquement détectable (1 cm) a déjà subi environ 30 divisions cellulaires pour atteindre 10¹⁰ cellules (voir figure 13). Dix cycles de doublement supplémentaires suffisent pour atteindre une masse tumorale d'environ 1 kg, généralement létale. Le temps de doublement moyen des tumeurs du sein est de 180 jours, tandis que celui du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est en moyenne de 86 jours. (1421-1424)

	Chemotherapy	Repurposed Drugs
Tumor Cell population	Actively dividing cells only (~ 10% of cells)	All malignant cells
Tumor selectivity	++	+++
Tumor Stem Cells	Enhances	Suppresses/kills
Effect on adaptive immunity	Suppressive	Enhances
Effect on Tumor Microenvironment	Negative effect	Improves/enhances
Myelotoxic	Yes	No
Severe systemic side effects	Yes	No
Tumor cell resistance develops	Yes	No
Cost	+++++	+

Tableau 10. Effets contrastés de la chimiothérapie conventionnelle par rapport au traitement métabolique et aux médicaments réutilisés pour le traitement du cancer.

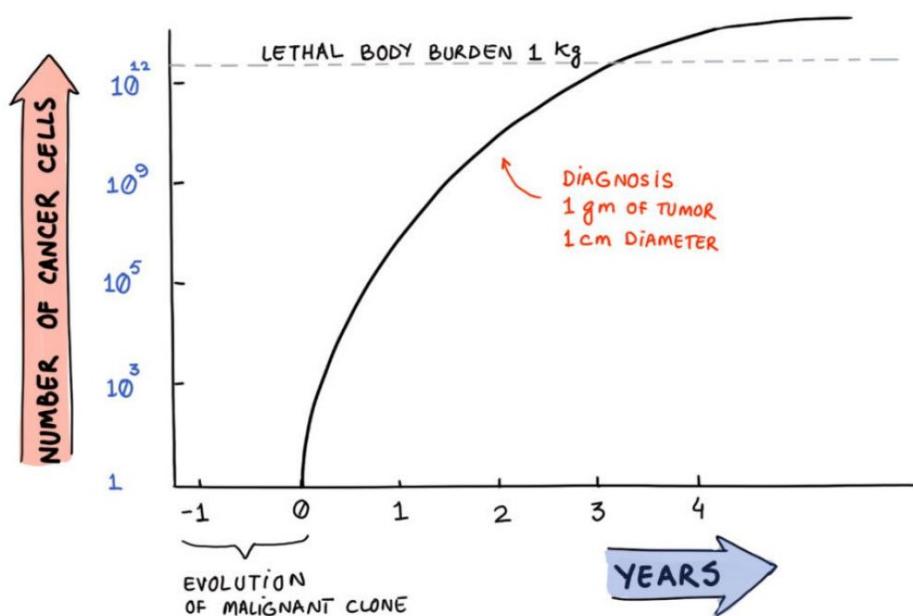


Figure 13. Charge tumorale et cinétique de croissance tumorale [Source : Dr. Mobeen Syed].

Approches intégratives du traitement des effets indésirables liés à la chimiothérapie

Événements

Mucite buccale/Xérostomie/Altération du goût. La mucite

buccale est une inflammation de la muqueuse caractérisée par un érythème et/ou une ulcération de la muqueuse buccale, consécutive à une chimiothérapie (30 à 76 %) et/ou une radiothérapie (plus de 50 %) administrées pour le traitement d'un cancer métastatique. (1425) Les symptômes les plus fréquents de la mucite buccale sont l'œdème, l'érythème, les ulcérations, les saignements, la douleur, les difficultés à avaler, à manger, à boire et à parler, ainsi que des troubles du goût, d'intensité variable. Dans les cas les plus sévères (grades 3 et 4), elle peut altérer la qualité de vie des patients.

Ces dernières années, divers agents naturels présents dans les plantes ont été étudiés dans le traitement des mucites. Ils peuvent améliorer les symptômes de la mucite buccale par différentes interventions, notamment grâce à leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. (1425, 1426)

- Application de miel (1427, 1428)
- Application topique d'aloès (1429-1431)
- Camomille topique (1432, 1433)
- Bain de bouche au curcuma (1434, 1435)
- Tisane de sauge (1436, 1437)
- Racine de bois d'indigo (1426)
- Chardon-Marie (1438)

- Solution de thé à la sauge, au thym et à la menthe poivrée (1439)
- Solution de propolis, d'aloès, de calendula et de camomille (1440) • Mélange de caroube, de sauge et de tahini

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie • Extrait de racine de gingembre, thé, etc. (1441-1446)
• Camomille (1445, 1446) • Cannabinoïdes (1251, 1447, 1448) • Extrait/jus de citron

Fatigue liée à la chimiothérapie/
au cancer • Ginseng (1449-1452)
• Ashwagandha (878, 879, 1453) • Gui (914,
920, 923) • Nigella sativa • Herbe de blé

Anxiété et stress liés à la chimiothérapie/
au cancer • Ashwagandha (405, 410, 1454) •
Camomille
• Gui (914, 920, 1455, 1456) • Lavande (1457) •
Menthe poivrée

ANNEXES

ANNEXE 1. Hiérarchie des preuves pour la stratification des médicaments/nutraceutiques repositionnés

Il est absolument essentiel que toute intervention clinique soit justifiée par des preuves scientifiques de la plus haute qualité. Une observation scientifiquement valide est reproductible de manière systématique.

Traditionnellement, une métá-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) est considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Cependant, les ECR présentent de nombreuses limites, notamment le fait qu'ils ne reflètent pas la pratique médicale courante et qu'ils ne permettent généralement de tester qu'une seule intervention (par exemple, le médicament A versus placebo). De plus, les ECR sont très coûteux à réaliser et, par conséquent, la plupart sont financés par les grands groupes pharmaceutiques, qui ont des conflits d'intérêts inhérents. Néanmoins, des données récentes suggèrent que les résultats d'études longitudinales prospectives bien menées produisent des résultats quantitativement similaires à ceux des ECR. (450) Pour cette monographie, nous considérons donc les études observationnelles prospectives et les métá-analyses de ces études comme équivalentes aux essais contrôlés randomisés dans la hiérarchie des preuves.

Bien que les études expérimentales *in vitro* et *in vivo* constituent un point de départ essentiel pour démontrer qu'un médicament ou un nutraceutique repositionné possède des propriétés anticancéreuses, il est indispensable que ces données soient complétées par des données cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité du composé chez l'humain atteint de la maladie concernée. De plus, les études *in vitro* et *in vivo* sont cruciales pour évaluer la synergie entre différentes interventions et leurs effets sur le microenvironnement tumoral. Cependant, ces données sont insuffisantes pour extrapoler les effets aux patients. L'échec du laétrile à améliorer le pronostic des patients atteints de cancer, malgré des données expérimentales encourageantes, illustre ce problème. Par ailleurs, si les études de cas peuvent fournir des informations utiles (notamment des données de sécurité), elles comportent généralement trop de variables confusionnelles susceptibles d'expliquer autrement les résultats observés. C'est pourquoi les séries de cas bien documentées, les études observationnelles rétrospectives, les études longitudinales prospectives, les études épidémiologiques ou les essais contrôlés randomisés constituent le niveau de preuve privilégié pour étayer toute recommandation particulière.

intervention.

Hiérarchie des preuves

1. Méta-analyse des études observationnelles et/ou des essais contrôlés randomisés.
2. Essais contrôlés randomisés prospectifs et/ou études observationnelles.
3. Données épidémiologiques démontrant que l'agent réduit le risque de cancer et/ou améliore la survie chez les personnes atteintes de cancer.
4. Série de cas (≥ 3 cas).
5. Rapports de cas individuels (au moins 2).
6. Modèle *in vivo* démontrant un effet favorable sur le microenvironnement tumoral.
7. Modèle *in vivo/in vitro* démontrant une destruction synergique/additive des cellules cancéreuses en présence d'agent(s) chimiothérapeutique(s) anticancéreux.
8. Modèle *in vivo* démontrant la destruction des cellules tumorales et/ou des CSC.
9. Modèle *in vitro* (culture cellulaire) démontrant la destruction des cellules cancéreuses.

ANNEXE 2. Autres agents potentiels présentant des preuves limitées d'activité anticancéreuse

Ces médicaments/nutraceutiques/produits botaniques* répertoriés possèdent des données in vitro et/ou in vivo, et dans certains cas des données humaines limitées, démontrant une activité anticancéreuse. Cette liste est adaptée de la base de données ReDO. (5)

Pour qu'un médicament soit recommandé en pratique clinique, il doit présenter des données in vitro démontrant qu'il détruit les cellules cancéreuses (apoptose) et que cette destruction est potentialisée par la présence de chimiothérapies, qu'il détruit ou inhibe les cellules souches cancéreuses, qu'il détruit les cellules cancéreuses dans des modèles animaux (in vivo) et que, dans ces modèles, il modifie favorablement le microenvironnement tumoral. De plus, pour être recommandé chez l'humain, il est nécessaire de disposer de preuves scientifiques suffisantes de son innocuité et de son efficacité. Cela ne requiert pas nécessairement un essai contrôlé randomisé (ECR), considéré comme la référence, mais plutôt des données suffisantes et reproductibles issues de rapports de cas, de séries de cas et d'études observationnelles. Ce processus est évolutif et, lorsque des preuves suffisantes seront accumulées, le médicament pourra être ajouté à la liste des médicaments recommandés.

Il convient de noter que si les « anecdotes » sont importantes dans l'ensemble des preuves, elles ne constituent pas une preuve scientifique objective et ne sont donc pas mentionnées aux chapitres 7 et 8. Si un praticien affirme avoir « guéri des centaines de patients » grâce à une intervention particulière, il devrait être relativement simple de publier ces données dans une revue médicale à comité de lecture.

Acétaminophène
Allopurinol
Acide alpha-lipoïque
Allium Sativum (Ail)
Aminophylline
Amiodarone
Annona muricata (corossol, graviola ou guanabana)
Aprotinine
Atovaquone
Peptide natriurétique auriculaire
Azithromycin
Bosentan
Bromocriptine
Caféine
Carvédilol
Chloroquine
Clarithromycin
Clopidogrel
Cyproheptadine
Dapagliflozine
Déféroxamine
Digoxine
Énalapril

Énoxaparine
Ésoméprazole
Famotidine
fénofibrate
Finastéride
Acide gallique (thé et autres plantes)
Ganciclovir
Hydroxychloroquine
Imipramine
Irbésartan
Kétoconazole
Lévofoxacine
racine de réglisse
Loratadine
Losartan
Méclizine
Métoclopramide
Miconazole
Nicardipine
Nifédipine
Nitroglycérine
Oméprazole
Pentoxifylline
Phénytoïne
Propranolol
Propolis (extrait d'abeille)
Pyridoxine (Vitamine B6)
Spironolactone
Sulfasalazine
acide valproïque

* Les nutraceutiques/produits botaniques sont indiqués en italique.

ANNEXE 3. Note de bas de page relative à la figure 10

Cycle cellulaire. p21 : Protéine 21, p16 : Protéine 16, p53 : Protéine 53, EZH2 : Homologue 2 de l'amplificateur de zeste, Cycline A : Cycline A, Cycline B1 : Cycline B1, Cycline D1 : Cycline D1, Cycline E : Cycline. Apoptose.

Caspases 3, 7 et 9 clivées : Caspases 3, 7 et 9 clivées ; PARP clivée : Poly(ADP-ribose) polymérase clivée ; Caspase 3 : Caspase 3 ; miR-15a : microARN-15a ; miR-16 : microARN-16 ; TAZ : Coactivateur transcriptionnel à motif de liaison PDZ ; YAP : Protéine associée à Yes ; EZH2 : Homologue 2 de l'amplificateur de zeste. Facteurs de transcription. ERE : Élément de réponse aux œstrogènes ; PPAR-gamma : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes ; Nrf-2 : Facteur nucléaire érythroïde 2.

Facteur apparenté 2, p21 : Protéine 21, p53 : Protéine 53, FOXO3 : Forkhead box O3, Bêta-caténine : Bêta-caténine, STAT-1 : Transducteur de signal et activateur de transcription 1, STAT-3 : Transducteur de signal et activateur de transcription 3, STAT-4 : Transducteur de signal et activateur de transcription 4, CREB-BP : Protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc, AP-1 : Protéine activatrice 1, Notch-1 : Récepteur Notch 1, HIF-1 : Facteur inducible par l'hypoxie 1. Voies de signalisation. AKT : protéine kinase B (également connue sous le nom d'Akt), AXL : récepteur tyrosine kinase AXL, bêta-caténine : bêta-caténine, Slug : répresseur transcriptionnel de la famille Snail 2, vimentine : vimentine (une protéine de filament intermédiaire), STAT3 : transducteur de signal et activateur de la transcription 3, NF-kB : facteur nucléaire kappa B, récepteurs. DR-5 : Récepteur de mort 5, Fas-L : Ligand Fas, IR : Récepteur de l'insuline, Fas : Récepteur Fas, R : Récepteur, H2R : Récepteur H2 de l'histamine, HER-2 : Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, IL-8 : Interleukine-8, CXCR4 : Récepteur de chimiokine CXC de type 4, AHR : Récepteur des hydrocarbures aromatiques, AR : Récepteur des androgènes, ER-alpha : Récepteur des œstrogènes-alpha, EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique, EPCR : Récepteur de la protéine C endothéliale. Facteurs de croissance. DR-5 : Récepteur de mort 5, Fas-L : Ligand Fas, CTGF : Facteur de croissance du tissu conjonctif, FGF : Facteur de croissance des fibroblastes, HGF : Facteur de croissance des hépatocytes, TF : Facteur de transcription, NGF : Facteur de croissance nerveuse, EGF : Facteur de croissance épidermique, PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes, TGF-β1 : Facteur de croissance transformant β1, VEGF : Facteur de croissance endothérial vasculaire. Protéines kinases. JNK : c-Jun N-terminal Kinase, AMPK : AMP-activated Protein Kinase, ASK1 : Apoptosis Signal-regulating Kinase 1, FAK : Focal Adhesion Kinase, EGFR-K : Epidermal Growth Factor Receptor-Kinase, Pp60C-tk : Protein Tyrosine Kinase p60c-src, JAK2 : Janus Kinase 2, PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase, PGK1 : Phosphoglycerate Kinase 1, PAK : p21-Activated Kinase, PKA : Protein Kinase A, PKB : Protein Kinase B (Akt), PTK : Protein Tyrosine Kinase, MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase.

Enzymes. Télomérase : Télomérase, Désaturase : Désaturase, GCL : Glutamate-cystéine ligase, MMP : Métalloprotéinase matricielle, GICL : Protéine cancéreuse induite par le glutathion, iNOS : Synthase d'oxyde nitrique inducible, NQO-1 : NAD(P)H quinone déshydrogénase 1, FPT : Farnésyl-protéine transférase, Src-2 : Coactivateur 2 du récepteur des stéroïdes, ADN pol : ADN polymérase, TMMP-3 : Métalloprotéinase matricielle tissulaire-3, GST : Glutathion S-transférase, ODC : Ornithine décarboxylase, PhP : Phosphohexose isomérase, D : D-aminopeptidase, 5-LOX : 5-lipoxygénase, COX-2 : Cyclooxygénase-2, ATPase : Adénosine triphosphatase, ATFase : Activateur de l'adénosine triphosphatase (ATPase), AATF-1 : facteur de transcription antagoniste de l'apoptose 1. Cytokines inflammatoires. IL-1 : interleukine-1, IL-2 : interleukine-2, IL-6 : interleukine-6, IL-8 : interleukine-8, IL-12 : interleukine-12, IL-18 : interleukine-18, MCP : protéine chimioattractante des monocytes, MIP : protéine inflammatoire des macrophages, MaIP : protéine inflammatoire activatrice des macrophages, TNF-α : facteur de nécrose tumorale α. Marqueurs du stress du réticulum endoplasmique. XBP-1 : X-Box

Protéine de liaison 1 (IRE1), enzyme 1 nécessitant de l'inositol (IRE1), protéine 153 induite par l'arrêt de croissance et les dommages à l'ADN (GADD153), protéine homologue C/EBP (CHOP), facteur de transcription activateur 6 (ATF6), protéine 78 régulée par le glucose (GRP78). Molécules d'adhésion : ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1.

RÉFÉRENCES

1. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamine C et thiamine pour le traitement du sepsis sévère et du choc septique : une étude rétrospective avant-après. *Chest.* 2017;151:1229-38.
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Dix questions courantes (et leurs réponses) sur l'utilisation hors indication des médicaments. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87:982-90.
3. Halma MT, Plothe C, Marik P, Lawrie T. Stratégies de prise en charge des pathologies liées aux protéines de spicule. *Microorganisms.* 2023.
4. McLellan J. Comment affamer le cancer... et ensuite le tuer par ferroptose. 2e édition. Central Books, Royaume-Uni : Agenor Publishing ; 2021.
5. Pantziarka P, Verbaanderd C, Sukhatme V, Rica C, I, Crispino S, Gyawali B et al. ReDO_DB : les médicaments réutilisés dans la base de données en oncologie. *Écancermédecine science.* 2018;12:886.
6. Beljanski S. Gagner la guerre contre le cancer. New York : Fondation Beljanski ; 2018. Christofferson
7. T. Trébucher sur la vérité. Charleston, SC : CreateSpace ; 2014.
8. Vapiwala N, Mick R, Hampshire MK, Metz JM, DeNittis AS. Initiation par les patients de thérapies complémentaires et alternatives (TCA) après un diagnostic de cancer. *Cancer J.* 2006;12(6):467-74.
9. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, et al. Prévalence de l'utilisation de la médecine complémentaire et alternative chez les patients atteints de cancer pendant le traitement. *Support Care Cancer.* 2005;13(10):806-11.
10. Diorio C, Kelly KM, Afungchwi GM, Ladas EJ, Marjerrison S. Stratégies nutritionnelles de médecine traditionnelle et complémentaire dans le cancer pédiatrique : une revue narrative. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67 Suppl 3:e28324.
11. Statistiques et faits sur le cancer 2023. Atlanta; 2023.
12. Winters N, Kelley JH. L'approche métabolique du cancer : intégration de la nutrition profonde, du régime cétogène et des thérapies bio-individualisées non toxiques. White River Junction, VT : Chelsea Green Publishing ; 2017.
13. Hope JR. Survivre au cancer, à la COVID-19 et aux maladies. La révolution des médicaments réutilisés. Redding, CA : Hope Pressworks International ; 2020.
14. Wulaningsih W, Garmo H, Holmberg L, Hammar N, Jungner I, Walldius G, et al. Lipides sériques et risque de tumeurs malignes gastro-intestinales dans l'étude suédoise AMORIS. *J Cancer Epidemiol.* 2012;2012:792034.
15. Abrams HR, Durbin S, Huang CX, Johnson SF, Nayak RK, Zahner GJ, et al. Toxicité financière dans les soins contre le cancer : origines, impact et solutions. *Transl Behav Med.* 2021;11(11):2043-54.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Statistiques sur le cancer, 2008. *CA Cancer J. Clin.* 2008;58 :71-96.
17. Morgan G, Ward R, Barton M. La contribution de la chimiothérapie cytotoxique à la survie à 5 ans dans les tumeurs malignes de l'adulte. *Clinical Oncology.* 2004;16:549-60.
18. Ladanie A, Schmitt AM, Speich B, Naudet F, Agarwal A, Pereira TV, et al. Preuves d'essais cliniques soutenant l'approbation par la Food and Drug Administration américaine de nouvelles thérapies contre le cancer entre 2000 et 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2024406.
19. Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WM, Eisenhauer EA, Prasad V, Gyawali B, et al. Évolution de l'essai clinique randomisé à l'ère de l'oncologie de précision. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):728-34.
20. Hanahan D, Weinberg RA. Les caractéristiques du cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
21. Hanahan D, Weinberg RA. Caractéristiques du cancer : la prochaine génération. *Cell.* 2011;144:646-74.

22. Warburg O, Wind F, Negelein E. Le métabolisme des tumeurs dans l'organisme. *J. Gen. Physiol.* 1927;6:519-30.
23. Warburg O. Sur l'origine des cellules cancéreuses. *Science*. 1956;123:309.
24. Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. Un guide pratique de l'Atlas du génome du cancer (TCGA). *Méthodes Mol. Biol.* 2016;1418:111-41.
25. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y et al. Le répertoire des signatures mutationnelles dans le cancer humain. *Nature*. 2020;578(7793):94-101.
26. Blum A, Wang P, Zenklusen JC. Instantané : Tumeurs analysées par TCGA. *Cell*. 2018;173(2):530.
27. Watson J. Pour combattre le cancer, il faut connaître l'ennemi. <https://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html>. Article d'opinion publié dans le New York Times ; 2009.
28. Szent-Gyorgyi A. L'état vivant et le cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977;74:2844-7.
29. Seyfried TN, Shelton LM. Le cancer en tant que maladie métabolique. *Nutrition & Metabolism*. 2010;7:7. Seyfried TN. Le cancer comme maladie métabolique. Sur l'origine, la prise en charge et la prévention du cancer. Hoboken, New Jersey : Wiley ; 2012.
31. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Comprendre l'effet Warburg : les besoins métaboliques de la prolifération cellulaire. *Science*. 2009;324:1029-33.
32. Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Vitale I, Rigoni A, Vacchelli E et al. Passerelles mitochondrielles vers le cancer. Aspects moléculaires de la médecine. 2010 ; 31 : 1-20.
33. John AP. Ce sont les mitochondries dysfonctionnelles, et non une insuffisance d'oxygène, qui provoquent la production excessive d'acide lactique par les cellules cancéreuses : impact de ce phénomène sur le traitement du cancer. *Medical Hypotheses*. 2001;57:429-31.
34. Guezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H et al. La signature bioénergétique du cancer ; un marqueur de la progression tumorale. *Cancer Rés*. 2002;15:6674-81.
35. Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Anomalies de la cardiolipine et de la chaîne de transport d'électrons dans les mitochondries de tumeurs cérébrales de souris : preuves lipidomiques soutenant la théorie de Warburg du cancer. *J. Lipid Res*. 2008;49:2545-56.
36. Ramanathan A, Wang C, Schreiber SL. Profilage perturbatif d'un modèle de lignée cellulaire de tumorigénèse à l'aide de mesures métaboliques. *PNAS*. 2005;102:5992-7.
37. Chen Y, Cairns R, Papandreou I, Koong A, Denko NC. La consommation d'oxygène peut réguler la croissance des tumeurs : une nouvelle perspective sur l'effet Warburg. *PloS ONE*. 2009;4:e7033.
38. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Instabilités génétiques dans les cancers humains. *Nature*. 1998;396:643-9.
39. Roskelley RC, Mayer N, Horwitt BN, Salter WT. Études sur le cancer. VII. Déficit enzymatique dans le cancer humain et expérimental. *J. Clin. Invest*. 1943;22:743-51.
40. Nowell PC. Progression tumorale : une brève perspective historique. *Seminars in Cancer Biology*. 2002;12:261-6.
41. Yokota J. Progression tumorale et métastase. *Carcinogenesis*. 2000;21:497-503.
42. Delsite R, Kachhap S, Anbazhagan R, Gabrielson E, Singh KK. Gènes nucléaires impliqués dans la communication mitochondrie-noyau dans les cellules cancéreuses du sein. *Molecular Cancer*. 2002;1:6. Israel BA, Schaeffer WI. Suppression cytoplasmique de la malignité. *In Vitro Cell Dev. Biol*. 1987;23:627-32.
44. Howell AN, Sagar R. Tumorigenicity and its suppression in cybrids of mouse and chinese hamster cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978;75:2358-62.
45. Singh KK, Kulawiec M, Still I, Desouki MM, Geraerts J, Matsui SI. Le dialogue intergénomique entre les mitochondries et le noyau joue un rôle important dans la tumorigénèse. *Gene*. 2005;354:140-6.

46. Li L, Connelly MC, Wetmore C, Curran T, Morgan JI. Embryons de souris clonés à partir de tumeurs cérébrales. 63. 2003;27(33):2736.
47. Hochedlinger K, Blelloch R, Brennan C, Yamada Y, Kim M, Chin L, et al. Reprogrammation d'un génome de mélanome par transplantation nucléaire. *Gene & Development*. 2004;18:1875-85.
48. Koike K. Le gène X du virus de l'hépatite B est impliqué dans la carcinogenèse hépatique. *Cancer Letters*. 2009;286:60-8.
49. D'Agostino DM, Bernardi P, Chieco-Bianchi L, Ciminale V. Les mitochondries comme cibles fonctionnelles des protéines codées par les virus tumoraux humains. 94. 2005;87(1):142.
50. Clippinger AJ, Bouchard MJ. La protéine Hbx du virus de l'hépatite B se localise dans les mitochondries des hépatocytes primaires de rat et module le potentiel de membrane mitochondrial. *J. Virol.* 2008;82:6798-811. Seyfried TN, Arismendi-Morillo G, Mukherjee P, Chinopoulos C. Sur l'origine de la synthèse d'ATP dans le cancer. *iScience*. 2020;23(11):101761.
51. Chinopoulos C, Seyfried TN. Phosphorylation au niveau du substrat mitochondrial comme source d'énergie pour le glioblastome : revue et hypothèse. *ASN Neuro*. 2018;10:1759091418818261.
52. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, Hill C, Greenwood B, Domin MA, et al. Bénéfice thérapeutique de la combinaison d'un régime cétonique hypocalorique et d'un ciblage de la glutamine dans le glioblastome expérimental de stade avancé. *Commun Biol*. 2019;2:200.
53. Seyfried TN, Kiebish MA, Marsh J, Shelton LM, Huysement LC, Mukherjee P. Prise en charge métabolique du cancer du cerveau. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1807(6):577-94.
54. Oizel K, Chauvin C, Oliver L, Gratas C, Geraldo F, Jarry U, et al. Un ciblage efficace de la glutamine mitochondriale prévaut sur la plasticité métabolique du glioblastome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6292-304.
55. Chen Q, Kirk K, Shurubor YI, Zhao D, Arreguin AJ, Shahi I, et al. Le recâblage du métabolisme de la glutamine est une adaptation bioénergétique des cellules humaines présentant des mutations de l'ADN mitochondrial. *Cell Metab*. 2018;27(5):1007-25.e5.
56. Fung J. *Le Code du cancer*. New York, NY : Harper Collins ; 2020.
57. Yuan C, Bao Y, Sato K, Nimptsch K, Song M, Brand-Miller JC, et al. Influence des scores d'insuline alimentaire sur la survie des patients atteints de cancer colorectal. *Br J Cancer*. 2017;117(7):1079-87.
58. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Charge glycémique alimentaire et récidive du cancer et survie chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III : résultats de CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(22):1702-11.
59. Goldman S, Bron D, Tousseyen T, Vieras I, Dewispelaere L, Heimann P, et al. Progression rapide d'un lymphome T angio-immunoblastique après une injection de rappel du vaccin à ARNm BNT162b2 : un cas clinique. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:798095.
60. Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, et al. Deux cas d'adénopathie axillaire diagnostiqués comme lymphome diffus à grandes cellules B sont apparus peu après la vaccination contre la COVID-19 par le vaccin BNT162b2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):e613-e5.
61. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, Kozono S, Kobayashi T, Kawamura Y, et al. Progression rapide d'un lymphome B de la zone marginale après vaccination contre la COVID-19 (BNT162b2) : un cas clinique. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:963393.
62. Tachita T, Takahata T, Yamashita S, Ebina T, Kamata K, Yamagata K et al. Lymphome extranodal à cellules NK/T nouvellement diagnostiquée, de type nasal, au niveau du bras gauche injecté après la vaccination par ARNm BNT162b2 contre le COVID-19. *Int J Hematol*. 2023;118(4):503-7.
63. Bharathidasan K, Tran V, Ghafouri SR, Rehman S, Brandi L. Adénocarcinome prostatique métastatique se présentant sous forme de lymphadénopathie généralisée révélée par un rappel de vaccin contre la COVID. *Clin Case Rep*. 2023;11(12):e8278.
64. Barnett C, Mehta N, Towne WS, Babagbemi K, Sales RM. Mélanome métastatique du sein et de l'aisselle : un rapport de cas. *Clin Imaging*. 2022;85:78-82.

66. White E, Fazio N, Tourmouzis K, Ryu S, Finger PT, Sasoon J et al. Sarcome de Kaposi classique conjonctival unilatéral suite à un rappel COVID 19. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024;34:101986.
67. Panou E, Nikolaou V, Marinos L, Kallambou S, Sidiropoulou P, Gerochristou M, et al. Récidive du lymphome cutané à cellules T après la vaccination par le vecteur viral COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol.* 2022;36(2):e91-e3.
68. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, Michieletti E, Carella E, Palli D et al. Lymphome non hodgkinien développé peu de temps après la vaccination à ARNm contre le COVID-19 : rapport d'un cas et revue de la littérature. *Médecine (Kaunas).* 2023;59(1).
69. Bae E, Bae S, Vaysblat M, Abdelwahed M, Sarkar K, Bae S. Développement d'un sarcome de haut grade après la deuxième dose du vaccin Moderna. *Cureus.* 2023;15(4):e37612.
70. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. Déchiffrer la relation entre le SARS-CoV-2 et le cancer. *Int. J Mol. Sci.* 2023;24(9).
71. Paardekooper C. Vaccins contre le cancer et la COVID. *Medrxiv.* 2023.
72. Alegria C, Wiseman DM, Nunes Y. US - Death Trends for Neoplasms ICD codes: C00-D48, Ages 15-44. *Research Gate.* 2024.
73. Alegria C, Nunes Y. Royaume-Uni - Tendances en matière de mortalité et d'invalidité liées aux néoplasmes malins, âgés de 15 à 44 ans. *ResearchGate.* 2024.
74. Gibo M, Kojima S, Fujisawa A, Kikuchi T, Fukushima M. Augmentation de la mortalité par cancer ajustée à l'âge après la troisième dose de vaccin à nanoparticules lipidiques à ARNm pendant la pandémie de COVID-19 au Japon. *Cureus.* 2024;16:e57860.
75. Johnston TS, Li SH, Painter MM, Atkinson RK, Douek NR, Reeg DB, et al. L'empreinte immunologique façonne la spécificité des réponses d'anticorps humains contre les variants du SARS-CoV-2. *Immunité.* 2024;57(4):912-25.e4.
76. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. Le péché antigénique originel : une revue exhaustive. *J Autoimmun.* 2017;83:12-21.
77. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, et al. 'Spikeopathie' : la protéine Spike du COVID-19 est pathogène, à partir de l'ARNm du virus et du vaccin. *Biomedicines.* 2023;11(8).
78. Goubran H, Stakiw J, Seghatchian J, Ragab G, Burnouf T. SARS-CoV-2 et cancer : un dialogue intrigant et instructif. *Transfus. Apher. Sci.* 2022;61(4):103488.
79. Valdes Angues R, Perea Bustos Y. Vaccination contre le SARS-CoV-2 et hypothèse multi-hit de l'oncogenèse. *Cureus.* 2023;15(12):e50703.
80. Clough E, Chean KT, Inigo J, Tubbesing KE, Chandra D, Chaves L. Dynamique mitochondriale dans la microglie humaine traitée par la protéine Spike du SARS-CoV-2 : implications pour la neuro-COVID. *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* 2021;16:770-84.
81. Diaz-Resendiz KJ, Benitez-Trinidad AB, Covantes-Rosales CE, Toledo-Ibarra GA. Perte du potentiel de membrane mitochondriale dans les leucocytes comme séquelles post-COVID-19. *J. Leukoc. Biol.* 2022.
82. Medini H, Zirmman A, Mishmar D. Les cellules du système immunitaire des patients atteints de COVID-19 présentent une corégulation de l'expression mitochondriale-nucléaire compromise et une réorientation vers la glycolyse. *iScience.* 2021;24:103471.
83. Pliss A, Kuzmin AN, Prasad PN, Mahajan SD. Dysfonctionnement mitochondrial : un prélude à la neuropathogenèse du SARS-CoV-2. *ACS Chem. Neurosci.* 2022;13:308-12.
84. Mortezaee K, Majidpoor J. Cellules T CD8(+) dans la maladie induite par le SARS-CoV-2 et le cancer - Perspectives cliniques. *Front Immunol.* 2022;13:864298.
85. Bhardwaj K, Liu P, Leibowitz JL, Kao CC. L'endoribonucléase Nsp15 du coronavirus interagit avec la protéine suppresseur de tumeur du rhabdomyosarcome. *J Virol.* 2012;86(8):4294-304.
86. Sheng Y, Laister RC, Lemak A, Wu B, Tai E, Duan S et al. Base moléculaire de l'ubiquitylation de p53 médiée par Pirh2. *Nat Struct Mol Biol.* 2008;15(12):1334-42.

87. Tan X, Cai K, Li J, Yuan Z, Chen R, Xiao H, et al. Le coronavirus détourne l'ER-phagie en exploitant FAM134B et ATL3 dans les condensats de p62 pour faciliter la réplication virale. *Cell Rep.* 2023;42(4):112286.
88. Jiang H, Mei YF. La protéine Spike du SARS-CoV-2 altère la réparation des dommages à l'ADN et inhibe la recombinaison V(D)J in vitro. *Viruses.* 2021;13(10).
89. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Suppression de l'immunité innée par les vaccins à ARNm du SARS-CoV-2 : rôle des G-quadruplexes, des exosomes et des microARN. *Food & Chemical Toxicology.* 2022;164:113008.
90. Musella M, Manic G, De Maria R, Vitale I, Sistigu A. Interférons de type I dans l'infection et le cancer : dynamique inattendue avec des implications thérapeutiques. *Oncioimmunology.* 2017;6(5):e1314424.
91. Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, et al. Association entre le virus simien 40 et le lymphome non hodgkinien. *Lancette.* 2002;359(9309):817-23.
92. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A. Les anticorps IgG4 induits par une vaccination répétée peuvent générer une tolérance immunitaire à la protéine Spike du SARS-CoV-2. *Vaccines (Bâle).* 2023;11(5).
93. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Wytopil M. Changement de classe vers des anticorps IgG4 non inflammatoires et spécifiques de la protéine Spike après une vaccination répétée par ARNm du SARS-CoV-2. *Immunologie scientifique.* 2022.
94. Wang H, Xu Q, Zhao C, Zhu Z, Zhu X, Zhou J, et al. Un mécanisme d'évasion immunitaire avec les IgG4 jouant un rôle essentiel dans le cancer et implication pour l'immunothérapie. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2).
95. Crescioli S, Correa I, Karagiannis P, Davies AM, Sutton BJ, Nestle FO, et al. Caractéristiques et fonctions des IgG4 dans l'immunité contre le cancer. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):7.
96. Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, Ali N, Dodev T, Saul L, et al. Les anticorps de la sous-classe IgG4 altèrent l'immunité antitumorale dans le mélanome. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1457-74.
97. Jordakieva G, Bianchini R, Reichhold D, Piehslinger J, Groschopf A, Jensen SA, et al. L'IgG4 induit des macrophages tolérants de type M2 et est corrélée à la progression de la maladie dans le cancer du côlon. *Oncioimmunologie.* 2021;10(1):1880687.
98. Zhang W, Quan Y, Ma X, Zeng L, Li J, Chen S, et al. Effet synergique du glutathion et de l'IgG4 dans l'échappement immunitaire et ses implications pour l'immunothérapie du cancer. *Redox Biol.* 2023;60:102608.
99. Halma MT, Tuszyński J, Marik P. David contre Goliath : Approches à faible coût pour le traitement et la prévention du cancer. *Public Health Reviews.* 2023.
100. Modèles spatiaux, temporels et démographiques de la prévalence du tabagisme et de la charge de morbidité attribuable dans 204 pays et territoires, 1990-2019 : une analyse systématique de l'étude Global Burden of Disease 2019. *Lancet.* 2021;397(10292):2337-60.
101. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, et al. Tabagisme et cancer du poumon - estimations du risque relatif pour les principaux types histologiques à partir d'une analyse groupée d'études cas-témoins. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1210-9.
102. Cornelius ME, Loretan CG, Jamal A, Davis Lynn BC, Mayer M, Alcantara IC, et al. Utilisation de produits du tabac chez les adultes - États-Unis, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(18):475-83.
103. Benbrook CM. Impacts des cultures génétiquement modifiées sur l'utilisation des pesticides aux États-Unis - les seize premières années. *Environmental Sciences Europe.* 2012;24:24.
104. Chang ET, Delzell E. Revue systématique et méta-analyse de l'exposition au glyphosate et du risque de cancers lymphohématopoïétiques. *J Environ Sci Health B.* 2016;51(6):402-34.
105. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Exposition professionnelle aux pesticides et risque de cancers hématopoïétiques : méta-analyse d'études cas-témoins. *Cancer Causes Control.* 2007;18(10):1209-26.

106. Martin P. Immigration et main-d'œuvre agricole : options politiques et conséquences. *American Journal of Économie agricole*. 2013;95:470-5.
107. Benbrook CM. Tendances de l'utilisation de l'herbicide glyphosate aux États-Unis et dans le monde. *Environ Sci Eur*. 2016;28(1):3.
108. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, Roddam AW, Reeves GK, Green J et al. Alimentation biologique Consommation et incidence du cancer dans une vaste étude prospective menée auprès de femmes au Royaume-Uni. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2321-6.
109. Taylor KW, Troester MA, Herring AH, Engel LS, Nichols HB, Sandler DP et al. Associations entre les habitudes d'utilisation des produits de soins personnels et le risque de cancer du sein chez les femmes blanches et noires dans l'étude Sister. *Environ Health Perspect*. 2018;126(2):027011.
110. Yoo JJ, Kim HY. Utilisation des produits de beauté chez les adolescents américains : une exploration de l'influence des médias. *Journal of Global Fashion Marketing*. 2010;1:172-81.
111. Schreder ED, Uding N, La Guardia MJ. L'inhalation, une voie d'exposition importante aux retardateurs de flamme organophosphorés chlorés. *Chemosphere*. 2016;150:499-504.
112. Hoffman K, Lorenzo A, Butt CM, Hammel SC, Henderson BB, Roman SA, et al. Exposition aux produits chimiques ignifuges et occurrence et gravité du cancer papillaire de la thyroïde : une étude cas-témoins. *Environ Int*. 2017;107:235-42.
113. Alaee M, Arias P, Sjödin A, Bergman A. Aperçu des retardateurs de flamme bromés utilisés commercialement, de leurs applications, de leurs modes d'utilisation dans différents pays/régions et des modes de libération possibles. *Environ Int*. 2003;29(6):683-9.
114. van der Veen I, de Boer J. Retardateurs de flamme phosphorés : propriétés, production, présence dans l'environnement, toxicité et analyse. *Chemosphere*. 2012;88(10):1119-53.
115. Appleton JD. Radon : sources, risques pour la santé et cartographie des dangers. *Ambio*. 2007;36(1):85-9.
116. Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Le radon dans les espaces intérieurs : un facteur de risque sous-estimé de cancer du poumon en médecine environnementale. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(11):181-6.
117. Ahlstrom LH, Sparr Eskilsson C, Bjorklund E. Détermination des colorants azoïques interdits dans les produits de consommation Produits. *Tendances TrAC en chimie analytique*. 2005;24:49-56.
118. Chequer FM, Dorta DJ, Oliveira DP. Colorants azoïques et leurs métabolites : le rejet de colorants azoïques dans les plans d'eau présente-t-il des risques pour la santé humaine et l'environnement ? *Advances in Treating Textile Effluent* ; IntechOpen. 2011 : 704-8.
119. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zaraa S et al. Consommation et utilisation mondiales d'antibiotiques chez l'homme, 2000-2018 : une étude de modélisation spatiale. *Lancet Planet Health*. 2021;5(12):e893-e904.
120. Kilkkinen A, Rissanen H, Klaukka T, Pukkala E, Heliövaara M, Huovinen P et al. L'utilisation d'antibiotiques prédit un risque accru de cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2152-5.
121. Urbinello D, Joseph W, Verloock L, Martens L, Röösli M. Tendances temporelles de l'exposition aux champs électromagnétiques de radiofréquence (RF-EMF) dans les environnements quotidiens des villes européennes. *Environ Res*. 2014;134:134-42.
122. Teepen JC, van Dijck JA. Impact des niveaux élevés de champs électromagnétiques sur la leucémie infantile incidence. *Int J Cancer*. 2012;131(4):769-78.
123. Keadle SK, McKinnon R, Graubard BI, Troiano RP. Prévalence et tendances de l'activité physique chez les personnes âgées aux États-Unis : une comparaison entre trois enquêtes nationales. *Prev Med*. 2016;89:37-43.
124. Kvaavik E, Batty GD, Ursin G, Huxley R, Gale CR. Influence de la santé individuelle et collective Comportements et mortalité totale et par cause spécifique chez les hommes et les femmes : l'enquête britannique sur la santé et le mode de vie. *Arch Intern Med*. 2010;170(8):711-8.
125. Bin YS, Marshall NS, Glozier N. Tendances séculaires de la durée du sommeil chez l'adulte : une revue systématique. *Sommeil Révisions médicales* 2012;16(3):223-30.

126. Hoyos C, Glozier N, Marshall NS. Preuves récentes sur les tendances mondiales en matière de durée du sommeil. Rapports actuels sur la médecine du sommeil. 2015;1.
127. Wang X, Ma H, Gupta S, Heianza Y, Fonseca V, Qi L. Les tendances séculaires conjointes de la qualité du sommeil et du diabète chez les adultes américains, 2005-2018. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):3152-61.
128. Erren TC, Morfeld P, Foster RG, Reiter RJ, Groß JV, Westermann IK. Sommeil et cancer : synthèse des données expérimentales et des méta-analyses de l'incidence du cancer parmi quelque 1 500 000 individus étudiés dans 13 pays. *Chronobiol Int*. 2016;33(4):325-50.
129. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prévalence d'un sommeil sain Durée chez les adultes – États-Unis, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):137-41.
130. Rigó M, Dragano N, Wahrenorf M, Siegrist J, Lunau T. Le stress au travail en hausse ? Comparatif Analyse des tendances des facteurs de stress au travail à l'aide de l'enquête européenne sur les conditions de travail. *Int Arch Occup Environ Health*. 2021;94(3):459-74.
131. Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan Y, Chen Y. Stress au travail et risque de cancer : une méta-analyse des études observationnelles. *Int J Cancer*. 2019;144(10):2390-400.
132. Wagan F, Memon GN. Évolution des tendances des indications et du taux de césarienne : un audit. Chaîne médicale. 2011;17.
133. Ganeriwal SA, Ryan GA, Purandare NC, Purandare CN. Examen du rôle et de la pertinence de l'analyse critique et de la comparaison des taux de césarienne dans un monde en mutation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(1):20-3.
134. Han MA, Storman D, Al-Rammah H, Tang S, Hao Q, Leung G, et al. Impact de la maternité Facteurs reproductifs et risques de cancer chez la descendance : revue systématique et méta-analyse d'études de cohorte. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230721.
135. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmезoglu AM, Torloni MR. La tendance à la hausse des taux de césarienne : estimations mondiales, régionales et nationales : 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343.
136. Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L, Ehlén A, Ekbom A, Lambe M. Nombre de frères et sœurs et risque du lymphome de Hodgkin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(7):1236-43.
137. Altieri A, Castro F, Bermejo JL, Hemminki K. Nombre de frères et sœurs et risque de lymphome, Leucémie et myélome diagnostiqués par histopathologie. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(7):1281- 6.
138. Sobotka T. Fécondité post-transitionnelle : le rôle du report de la maternité dans l'accélération du passage à niveaux de fertilité faibles et instables. *J Biosoc Sci*. 2017;49(S1):S20-s45.
139. Merrill RM, Fugal S, Novilla LB, Raphael MC. Risque de cancer associé à une exposition maternelle précoce et tardive âge à la première naissance. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):583-93.
140. MacMahon B, Cole PE, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP. Âge à la première naissance et risque de cancer du sein. *Bull World Health Organ*. 1970;43:209-21.
141. Ramgopal S, Aronson PL, Marin JR. Visites aux urgences pour fièvre chez les jeunes enfants aux États-Unis 2007-2017. *West J Emerg Med*. 2020;21(6):146-51.
142. Albonico HU, Bräker HU, Hüsler J. Maladies infectieuses fébriles de l'enfance dans l'histoire des patients atteints de cancer et des témoins appariés. *Med Hypotheses*. 1998;51(4):315-20.
143. Pasvol TJ, Macgregor EA, Rait G, Horsfall L. Évolution temporelle de la prescription de contraceptifs dans les soins primaires au Royaume-Uni de 2000 à 2018 : une étude transversale répétée. *BMJ Sex Reprod Health*. 2022;48(3):193-8.
144. Daniels K, Mosher WD. Méthodes contraceptives utilisées par les femmes : États-Unis, 1982-2010. Rapport statistique national sur la santé. 2013(62):1-15.
145. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporain Contraception hormonale et risque de cancer du sein. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-39.

146. Daniels K, Daugherty J, Jones J, Mosher W. Utilisation actuelle de la contraception et variation selon certaines caractéristiques chez les femmes âgées de 15 à 44 ans : États-Unis, 2011-2013. *Natl Health Stat Report*. 2015(86):1-14.
147. Scoccianti C, Key TJ, Anderson AS, Armaroli P, Berrino F, Cecchini M et al. Code européen Contre le cancer, 4e édition : Allaitement et cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015 ; 39 Suppl 1 : S101- 6.
148. Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Allaitement maternel et cancer : l'étude Boyd Cohorte d'Orr et revue systématique avec méta-analyse. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(19):1446-57.
149. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA et al. Association entre l'allaitement maternel et le risque de cancer de l'ovaire. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):e200421.
150. Bustamante E, Pedersen PL. Glycolyse aérobie intense des cellules d'hépatome de rat en culture : rôle de hexokinase mitochondriale. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1977;74(9):3735-9.
151. Ciscato F, Ferrone L, Masgras I, Laquatra C, Rasola A. Hexokinase 2 dans le cancer : une prima donna Jouer plusieurs personnages. *Int. J Mol. Sci.* 2021;22(9).
152. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase-2 liée aux mitochondries : le lien infernal du cancer avec L'« effet Warburg » et une cible essentielle pour une thérapie efficace. *Semin. Cancer Biol*. 2009;19(1):17-24.
153. Patra KC, Hay N. L'hexokinase 2 comme cible oncologique. *Oncotarget*. 2013;4(11):1862-3.
154. Dach J. Cracking Cancer Toolkit : Utiliser des médicaments réutilisés pour le traitement du cancer : Amazon digital Services LLC- KDP Print US, 2020; 2020.
155. Harris SL, Levine AJ. La voie p53 : boucles de rétroaction positives et négatives. *Oncogene*. 2005;24:2899-908.
156. Liu S, Chen S, Zeng J. Signalisation du TGF- β : un rôle complexe dans la tumorigénèse. *Médecine moléculaire Rapports*. 2018;17:699-704.
157. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Signalisation Wnt dans le cancer. *Oncogene*. 2017;36:1461-73.
158. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Cibler la voie Wnt/ β -caténine dans le cancer : mise à jour sur les effecteurs et les inhibiteurs. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:50-60.
159. Nowell CS, Radtke F. Notch comme suppresseur de tumeur. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17:145-59.
160. Koduru S, Kumar R, Srinivasan S, Evers MB, Damodaran C. Inhibition de Notch-1 par Withaferin-A : a Cible thérapeutique contre la carcinogenèse du côlon. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(1):202-10.
161. Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, Castellano G, Stallone G, Netti GS, et al. Le rôle pathogène de la voie PI3K/ AKT dans l'apparition du cancer et la résistance aux médicaments : une revue actualisée. *Cancers*. 2021;13:3949.
162. Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, Spohr TCLS. Un point culminant sur le parcours Sonic Hedgehog. Signalisation cellulaire. 2018;16(1):11.
163. Larsen AR, Bai RY, Chung JH, Borodovsky A, Rudin CM, Riggins GJ et al. Réutilisation du mèbendazole antihelminlique comme inhibiteur de hérisson. *Mol. Cancer. Lâ*. 2015;14:3-13.
164. Awad RM, De Vlaeminck Y, Maebe J, Goyvaerts C, Breckpot K. Inverser le processus TIMEe : cibler les cellules myéloïdes infiltrant la tumeur pour inverser la progression du cancer. *Front. Immunol*. 2023;9:1977.
165. Wang Q, Shao X, Zhang Y, Zhu M, Wang FXC, Mu J, et al. Rôle du microenvironnement tumoral dans Progression du cancer et stratégie thérapeutique. *Cancer Med*. 2023;12:11149 - 65.
166. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. Analyse groupée des données osseuses Micrométastases médullaires dans le cancer du sein. *N. Engl. J Med*. 2005;353(8):793-802.
167. Cole K, Al-Kadhimi Z, Talmadge JE. Rôle des cellules suppressives d'origine myéloïde dans la récidive tumorale. Revue sur le cancer et les métastases. 2023.
168. Ma T, Renz BW, Ilmer M, Koch D, Yang Y, Werner J, et al. Cellules suppressives d'origine myéloïde dans Tumeurs solides. *Cellules*. 2022;11(2).

169. Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P et al. PD-L1 est un roman direct Cible de HIF-1 α , et son blocage en conditions d'hypoxie a renforcé l'activation des lymphocytes T médiée par les MDSC. *J Exp Med.* 2014;211(5):781-90.
170. Condamine T, Mastio J, Gabrilovich DI. Régulation transcriptionnelle du suppresseur d'origine myéloïde cellules. *J Leukoc Biol.* 2015;98(6):913-22.
171. Yan HH, Pickup M, Pang Y, Gorska AE, Li Z, Chytil A, et al. Les cellules myéloïdes Gr-1+CD11b+ font basculer l'équilibre de la protection immunitaire vers la promotion tumorale dans le poumon prémetastatique. *Cancer Res.* 2010;70(15):6139-49.
172. Law AMK, Valdes-Mora F, Gallego-Ortega D. Les cellules suppressives d'origine myéloïde comme cible thérapeutique pour le cancer. *Cells.* 2020;9(3).
173. Gallego-Ortega D, Ledger A, Roden DL, Law AM, Magenau A, Kikhytak Z, et al. ELF5 favorise les métastases pulmonaires dans le cancer du sein luminal par le recrutement de cellules suppressives d'origine myéloïde Gr1+ CD11b+. *PLoS Biol.* 2015;13:e1002330.
174. Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, et al. Cellules myéloïdes suppressives productrices d'arginase chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales : un mécanisme d'évasion tumorale. *Cancer Res.* 2005;65(8):3044-8.
175. Huang B, Pan PY, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J et al. Gr-1+CD115+ myéloïde immature Les cellules suppressives interviennent dans le développement des cellules T régulatrices induites par la tumeur et dans l'anergie des cellules T chez l'hôte porteur de tumeur. *Cancer Res.* 2006;66(2):1123-31.
176. Pan PY, Ma G, Weber KJ, Ozao-Choy J, Wang G, Yin B, et al. Le récepteur immunostimulant CD40 est nécessaire à la suppression des lymphocytes T et à l'activation des lymphocytes T régulateurs médiées par les cellules suppressives d'origine myéloïde dans le cancer. *Cancer Res.* 2010;70(1):99-108.
177. Sharabi A, Tsokos MG, Ding Y, Malek TR, Klatzmann D, Tsokos GC. Cellules T régulatrices dans le traitement des maladies. *Nature Reviews.* 2018;17:823-44.
178. Li C, Jiang P, Wei S, Xu X, Wang J. Cellules T régulatrices dans le microenvironnement tumoral : nouvelles Mécanismes, stratégies thérapeutiques potentielles et perspectives d'avenir. *Mol. Cancer.* 2020;19(1):116.
179. Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Thérapies à base de cellules Treg : défis et perspectives. *Nat. Rev Immunol.* 2020;20(3):158-72.
180. Tie Y, Tang F, Wei YQ, Wei XW. Cellules immunosuppressives dans le cancer : mécanismes et potentiel Cibles thérapeutiques. *J Hematol. Oncol.* 2022;15(1):61.
181. Ohue Y, Nishikawa H. Cellules T régulatrices (Treg) dans le cancer : les cellules Treg peuvent-elles constituer une nouvelle approche thérapeutique ? cible ? *Cancer Sci.* 2019;110(7):2080-9.
182. Wu T, Wu X, Wang HY, Chen L. Contexte immunitaire défini par la technologie unicellulaire pour la prédiction du pronostic et le guidage de l'immunothérapie dans le cancer. *Cancer Commun. (Lond).* 2019;39(1):21.
183. Becht E, Giraldo NA, Dieu-Nosjean MC, Sautés-Fridman C, Fridman WH. Contexte immunitaire du cancer et immunothérapie. *Curr. Opin. Immunol.* 2016;39:7-13.
184. Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, Amaya SM, Elston DM, Mazza-McCrann JM et al. Quand Choc des mondes : cellules Th17 et Treg dans le cancer et l'auto-immunité. *Cell Mol. Immunol.* 2018;15(5):458-69.
185. Giraldo NA, Becht E, Remark R, Damotte D, Sautés-Fridman C, Fridman WH. Le contexte immunitaire des tumeurs humaines primaires et métastatiques. *Curr. Opin. Immunol.* 2014;27:8-15.
186. Fridman WH, Pagès F, Sautés-Fridman C, Galon J. Le contexte immunitaire dans les tumeurs humaines : impact sur les résultats cliniques. *Nat. Rev Cancer.* 2012;12(4):298-306.
187. Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y et al. Infiltration de cellules immunitaires comme un indicateur du microenvironnement immunitaire du cancer du pancréas. *Br. J Cancer.* 2013;108(4):914-23.

188. Cassetta L, Pollard JW. Macrophages associés aux tumeurs. *Curr. Biol.* 2020;30(6):R246-R8.
189. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Macrophages associés aux tumeurs et immunité antitumorale. *Front Immunol.* 2020;11:583084.
190. Kumari N, Choi SH. Macrophages associés aux tumeurs dans le cancer : avancées récentes en cancérologie nanoimmunothérapies. *J Exp Clin. Cancer Res.* 2022;41(1):68.
191. Heng Y, Zhu X, Lin H, Jingyu M, Ding X, Tao L, et al. Les macrophages associés aux tumeurs CD206(+) interagissent avec les lymphocytes infiltrant la tumeur CD4(+) et prédisent un pronostic défavorable chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx. *J Transl. Med.* 2023;21(1):167.
192. Murray PJ, Wynn TA. Fonctions protectrices et pathogènes des sous-populations de macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(11):723-37.
193. Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommandations pour la nomenclature et les normes de caractérisation des cellules suppressives d'origine myéloïde. *Nat. Commun.* 2016;7:12150.
194. Beury DW, Parker KH, Nyandjo M, Sinha P, Carter KA, Ostrand-Rosenberg S. Les interactions entre les cellules suppressives d'origine myéloïde, les macrophages et les cellules tumorales influencent le milieu inflammatoire des tumeurs solides. *J Leukoc. Biol.* 2014;96(6):1109-18.
195. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Cellules suppressives d'origine myéloïde à l'ère de la diversité croissante des cellules myéloïdes. *Nat. Rev Immunol.* 2021;21(8):485-98.
196. Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Signification clinique de l'hétérogénéité des macrophages chez l'homme tumeurs malignes. *Cancer Sci.* 2014;105(1):1-8.
197. Liu W, Wang W, Wang X, Xu C, Zhang N, Di W. Les macrophages stimulés par le cisplatin favorisent la migration des cellules cancéreuses ovariennes via l'axe CCL20-CCR6. *Cancer Lett.* 2020;472:59-69.
198. Li X, Liu R, Su X, Pan Y, Han X, Shao C, et al. Exploiter les macrophages associés aux tumeurs comme aides à l'immunothérapie du cancer. *Mol. Cancer.* 2019;18(1):177.
199. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages et résistance thérapeutique dans le cancer. *Cancer Cell.* 2015;27(4):462-72.
200. Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu X, Wang F, et al. Signification pronostique des facteurs associés aux tumeurs Macrophages et cancer du sein : une méta-analyse de la littérature. *Oncotarget.* 2017 ;8(18):30576-86.
201. Yuan X, Zhang J, Li D, Mao Y, Mo F, Du W, et al. Signification pronostique des macrophages associés aux tumeurs dans le cancer de l'ovaire : une méta-analyse. *Gynecol. Oncol.* 2017;147(1):181-7.
202. Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, Ohshima K, Takeya M. Rôle des macrophages associés aux tumeurs dans les hémopathies malignes. *Pathol. Int.* 2015;65(4):170-6.
203. Kitano Y, Okabe H, Yamashita YI, Nakagawa S, Saito Y, Umezaki N et al. Infiltrant la tumeur Cellules inflammatoires et immunitaires chez les patients atteints de cholangiocarcinome extrahépatique. *Br. J Cancer.* 2018;118(2):171-80.
204. D'Errico G, Alonso-Nocelo M, Vallespinos M, Hermann PC, Alcalá S, García CP, et al. Les macrophages associés aux tumeurs sécrètent la protéine 14-3-3 via AXL pour promouvoir la chimiorésistance du cancer du pancréas. *Oncogene.* 2019;38(27):5469-85.
205. Gyori D, Lim EL, Grant FM, Spensberger D, Roychoudhuri R, Shuttleworth SJ et al. Compensation L'interaction entre les macrophages CSF1R+ et les cellules Treg Foxp3+ induit une résistance à l'immunothérapie tumorale. *JCI Insight.* 2018;3(11).
206. Seyfried TN, Huysentruyt LC. Sur l'origine des métastases cancéreuses. *Crit. Rev. Oncog.* 2013;18:43-73.
207. Fan CS, Chen LL, Hsu TA, Chen CC, Chua KV, Li CP, et al. Transition endothéliale-mésenchymateuse L'utilisation de macrophages M2 sécrétant HSP90α pour exacerber l'adénocarcinome canalaire pancréatique. *J Hematol. Oncol.* 2019;12(1):138.

208. Wang W, Liu Y, Guo J, He H, Mi X, Chen C, et al. miR-100 maintient le phénotype des tumeurs-Les macrophages associés, en ciblant mTOR, favorisent la métastase tumorale via la voie Stat5a/IL-1ra dans le cancer du sein chez la souris. *Oncogenesis*. 2018;7(12):97.
209. Cassetta L, Fragkogianni S, Sims AH, Swierczak A, Forrester LM, Zhang H, et al. Les paysages transcriptionnels des macrophages et des monocytes associés aux tumeurs humaines révèlent une reprogrammation spécifique au cancer, des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques. *Cancer Cell*. 2019;35(4):588-602.
210. Debebe A, Medina V, Chen CY, Mahajan IM, Jia C, Fu D et al. Activation de Wnt/b-caténine et induction de macrophages pendant le développement du cancer du foie après la stéatose. *Oncogène*. 2017;36(43):6020-9.
211. Chen Q, Zhang XH, Massagué J. La liaison des macrophages au récepteur VCAM-1 transmet des signaux de survie dans les cellules cancéreuses du sein qui envahissent les poumons. *Cancer Cell*. 2011;20(4):538-49.
212. Yin Z, Ma T, Huang B, Lin L, Zhou Y, Yan J, et al. Le microARN-501-3p exosomal dérivé des macrophages favorise la progression de l'adénocarcinome canalair pancréatique via la voie de signalisation TGF-β médiée par TGFB3. *J Exp Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):310.
213. Klimp AH, Hollema H, Kempinga C, van der Zee AG, de Vries EG, Daemen T. Expression de la cyclooxygénase-2 et de la synthase d'oxyde nitrique inducible dans les tumeurs ovariennes humaines et les macrophages associés aux tumeurs. *Cancer Res.* 2001;61(19):7305-9.
214. Pan B, Ge L, Xun YQ, Chen YJ, Gao CY, Han X, et al. Modalités d'entraînement physique chez les patients atteints de diabète de type 2 : une revue systématique et une méta-analyse en réseau. *Int. J Behav. Nutr. Phys. Act.* 2018;15(1):72.
215. Majety M, Runza V, Lehmann C, Hoves S, Ries CH. Une perspective de développement de médicaments ciblant les cellules myéloïdes associées aux tumeurs. *FEBS J.* 2018;285(4):763-76.
216. Labelle M, Begum S, Hynes RO. La signalisation directe entre les plaquettes et les cellules cancéreuses induit une transition de type épithélio-mésenchymateux et favorise les métastases. *Cancer Cell*. 2011;20(5):576-90.
217. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Les plaquettes guident la formation de niches métastatiques précoces. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2014;111(30):E3053-E61.
218. McCarty OJ, Mousa SA, Bray PF, Konstantopoulos K. Les plaquettes immobilisées favorisent l'ancrage, le roulement et l'adhésion ferme des cellules de carcinome du côlon humain dans des conditions de flux dynamique. *Blood*. 2000;96(5):1789-97.
219. Heinmoller E, Weinel RJ, Heidtmann HH, Salge U, Seitz R, Schmitz I, et al. Études sur l'agrégation plaquettaire induite par les cellules tumorales dans les lignées cellulaires du cancer du poumon humain. *J Cancer Res Clin. Oncol.* 1996;122(12):735-44.
220. Grignani G, Pacchiarini L, Ricetti MM, Dionigi P, Jemos V, Zucchella M et al. Mécanismes de Activation plaquettaire par des cellules cancéreuses humaines en culture et des cellules fraîchement isolées de tissus tumoraux. *Invasion Métastase*. 1989;9(5):298-309.
221. Savage P. Observations cliniques sur les tumeurs malignes curables par chimiothérapie : événements génétiques uniques, Développement figé et potentiel apoptotique persistant. *BMC Cancer*. 2015;15:11.
222. Al-Hajj M, Clarke MF. Auto-renouvellement et cellules souches tumorales solides. *Oncogene*. 2004;23(43):7274-82.
223. Butti R, Gunasekaran VP, Kumar TVS, Banerjee P, Kundu GC. Cellules souches du cancer du sein : biologie et implications thérapeutiques. *Int. J Biochem. Cell Biol.* 2019;107:38-52.
224. Medema JP. Cibler la cellule souche du cancer colorectal. *N Engl J Med.* 2017;377(9):888-90.
225. Nassar D, Blanpain C. Cellules souches cancéreuses : concepts de base et implications thérapeutiques. *Annu. Rev Pathol.* 2016;11:47-76.
226. Huang Z, Wu T, Liu AY, Ouyang G. Potentiels de différenciation et de transdifférenciation du cancer cellules souches. *Oncotarget*. 2015;6(37):39550-63.
227. Singh VK, Saini A, Chandra R. Les implications et les perspectives futures de la nanomédecine pour les thérapies ciblées sur les cellules souches cancéreuses. *Front Mol. Biosci.* 2017;4:52.

228. Dionisio MR, Vieira AF, Carvalho R, Conde I, Oliveira M, Gomes M, et al. Signature BR-BCSC : le profil de cellules souches cancéreuses enrichi dans les métastases cérébrales qui prédit un pronostic plus défavorable dans le cancer du sein avec atteinte ganglionnaire. *Cells*. 2020;9(11).
229. Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, Pazhanisamy S, Krasnow R, Lerner SP, et al. Blocage de l'induction par la PGE2 La repopulation tumorale abolit la chimiorésistance du cancer de la vessie. *Nature*. 2015;517(7533):209- 13.
230. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, TTan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF et al. La mélatonine, un plein Agent anticancéreux à action ciblée : inhibition de l'initiation, de la progression et de la métastase. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:843.
231. Fong D, Christensen CT, Chan MM. Cibler les cellules souches cancéreuses avec des médicaments réutilisés pour améliorer les thérapies actuelles. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2021;16(2):136-60.
232. Proietti S, Cucina A, D'Anselmi F, Dinicola S, Pasqualato A, Lisi E, et al. La mélatonine et la vitamine D3 régulent de façon synergique à la baisse Akt et MDM2, ce qui entraîne une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses du sein dépendante du TGF β -1. *J Pineal Res*. 2011;50(2):150-8.
233. Dominguez-Gomez G, Chavez-Blanco A, Medina-Franco JL, Saldivar-Gonzalez F, Flores-Torrontegui Y, Juarez M, et al. L'ivermectine comme inhibiteur des cellules souches cancéreuses. *Mol. Med Rep*. 2018;17(2):3397-403.
234. Puar YR, Shanmugam MK, Fan L, Arfuso F, Sethi G, Tergaonkar V. Preuve de l'implication du facteur de transcription maître NF- κ B dans l'initiation et la progression du cancer. *Biomedicines*. 2018;6(3).
235. Malcomson FC, Parra-Soto S, Ho FK, Lu L, Celis-Morales C, Sharp L, et al. Adhésion aux recommandations de prévention du cancer 2018 du Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF)/Institut américain de recherche sur le cancer (AICR) et risque de 14 cancers liés au mode de vie dans l'étude de cohorte prospective UK Biobank. *BMC Med*. 2023;21(1):407.
236. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante AK, Rosner BA, Barnett JB. Consommation de viande rouge et de viande transformée et incidence du cancer : revue systématique et méta-analyse d'études prospectives. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(9):937-51.
237. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee JK, Keum N, et al. Effet de la consommation de viande rouge, transformée et blanche sur le risque de cancer gastrique : une méta-analyse globale et dose-réponse. *Nutriments*. 2019;11(4).
238. Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P, Romaguera D, Brown S, Bender A, et al. Mise en œuvre des recommandations de prévention du cancer 2018 du Fonds mondial de recherche contre le cancer/Institut américain de recherche sur le cancer (WCRF/AICR) : un système de notation standardisé. *Nutrients*. 2019;11(7).
239. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW. Effet d'une supplémentation en vitamine D, d'une supplémentation en acides gras oméga-3 ou d'un programme d'exercices de musculation sur les résultats cliniques chez les personnes âgées. Essai clinique randomisé DO-HEALTH. *JAMA*. 2020;324:1855-68.
240. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Manson JE, Dawson-Hughes B, Manz MG, Theller R, et al. L'association de vitamine D, d'acides gras oméga-3 et d'un programme d'exercices simples à domicile pourrait réduire le risque de cancer chez les adultes actifs de 70 ans et plus : un essai clinique randomisé. *Front Aging*. 2022;3:852643.
241. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Suppléments de vitamine D et prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires. *N. Engl. J Med*. 2019;380(1):33-44.
242. Li XX, Liu C, Dong SL, Ou CS, Lu JL, Ye JH. Potentiels anticancérigènes des catéchines du thé. Devant. *Nutr*. 2022;9:1060783.
243. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Catéchine du thé vert, épigallocatéchine-3-gallate (EGCG) : mécanismes, perspectives et applications cliniques. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(12):1807-21.

244. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, et al. Les personnes atteintes de diabète de type 2 vivent-elles plus longtemps que celles qui ne le sont pas ? Comparaison de la mortalité chez les personnes ayant débuté un traitement par metformine ou sulfonylurée en monothérapie et chez des témoins non diabétiques appariés. Diabète Obésité. Métabol. 2014;16(11):1165-73.
245. Tseng CH. La metformine réduit significativement le risque d'incidence du cancer de la prostate chez les hommes taïwanais atteints de diabète de type 2. Eur J Cancer. 2014;50(16):2831-7.
246. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformine et risque de cancer et de mortalité : une revue systématique et une méta-analyse prenant en compte les biais et les facteurs de confusion. Cancer Prev. Res (Phila). 2014;7(9):867-85.
247. Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S. Association de l'utilisation de metformine avec l'incidence et la mortalité du cancer : une méta-analyse. Cancer Epidemiol. 2013;37(3):207-18.
248. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consommation d'aliments ultra-transformés et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. Bmj. 2018;360 : k322.
249. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Consommation de boissons sucrées et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. BMJ. 2019;366:l2408.
250. Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, et al. Sucre total et ajouté Apports, types de sucre et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. Am J Clin Nutr. 2020;112(5):1267-79.
251. Kim TL, Jeong GH, Yang JW, Lee KH, Kronbichler A, van der Vliet HJ, et al. Consommation de thé et Risque de cancer : revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles. Adv Nutr. 2020;11(6):1437-52.
252. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Innocuité du thé vert Extraits. Une revue systématique de la Pharmacopée américaine. Sécurité des médicaments. 2008;31:464-84.
253. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmud AI. La mélatonine dans le traitement du cancer : Connaissances actuelles et perspectives d'avenir. Molécules. 2021;26:2506.
254. Bower JE, Partridge AH, Wolff AC, Thorner ED, Irwin MR, Joffe H, et al. Cibler la dépression Symptômes chez les jeunes survivantes du cancer du sein : l'essai contrôlé randomisé Pathways to Wellness sur la méditation de pleine conscience et l'éducation à la survie. J Clin Oncol. 2021;39(31):3473-84.
255. Gok Metin Z, Karadas C, Izgu N, Ozdemir L, Demirci U. Effets de la relaxation musculaire progressive et de la méditation de pleine conscience sur la fatigue, les stratégies d'adaptation et la qualité de vie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce Patients : Essai contrôlé randomisé à trois bras en aveugle pour l'évaluateur. Eur J Oncol Nurs. 2019;42:116-25.
256. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G et al. Clinique Recommandations pratiques sur l'utilisation fondée sur des données probantes des thérapies intégratives pendant et après le traitement du cancer du sein. CA Cancer J Clin. 2017;67(3):194-232.
257. Büttner-Teleagă A, Kim YT, Osel T, Richter K. Troubles du sommeil chez les patients atteints de cancer : une revue systématique. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21).
258. Chen Y, Tan F, Wei L, Li X, Lyu Z, Feng X, et al. Durée du sommeil et risque de cancer : revue systématique et méta-analyse incluant la relation dose-réponse. BMC Cancer. 2018;18(1):1149.
259. Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. Exercice, sommeil et fatigue liée au cancer : sont-ils liés ? Ont-ils un lien de parenté ? Neurophysiol Clin. 2017;47(2):111-22.
260. Williamson T, Bai RY, Staedtke V, Huso D, Riggins GJ. Le mébendazole et un anti-inflammatoire non stéroïdien se combinent pour réduire l'initiation tumorale dans un modèle préclinique de cancer du côlon. Oncotarget. 2016;7:68571-84.

261. Chandrasekaran B, Pal D, Kolluru V, Tyagi A, Baby B, Dahiya NR, et al. L'effet chimiopréventif de la withaférine A sur des modèles de carcinogenèse colique spontanée et associée à l'inflammation. *Carcinogenesis*. 2018;39(12):1537-47.
262. Huang W, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. L'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 est associée à un risque plus faible de cancer colorectal chez les hommes atteints de néoplasmes colorectaux bénins. *Gastroenterology*. 2019;157(3):672-81.
263. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovska A. Gènes BRCA : le rôle dans la stabilité du génome, la capacité des cellules souches cancéreuses et la résistance à la thérapie. *J Cancer*. 2019;10(9):2109-27.
264. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczek S, Huzarska J, Gorski B et al. Des taux accrus de La cassure chromosomique chez les porteuses de la mutation BRCA1 est normalisée par une supplémentation orale en sélénium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1302-6.
265. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Béta-bloquants et mortalité par cancer du sein : une étude basée sur la population. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2635-44.
266. Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, et al. Le traitement par bêta-bloquants réduit la formation de cancers secondaires dans le cancer du sein et améliore la survie spécifique au cancer. *Oncotarget*. 2010;1(7):628-38.
267. Agrawal S, Vamadevan P, Mazibuko N, Bannister R, Swery R, Wilson S. Une nouvelle méthode pour la production de données probantes éthiques et efficaces concernant l'utilisation hors indication des médicaments en oncologie (Étude de cas sur le glioblastome). *Front Pharmacol*. 2019;10:681.
268. Mukherjee P, Sotnikov AV, Mangian HJ, Zhou JR, Visek WJ, Clinton SK. Apport énergétique et Croissance tumorale de la prostate, angiogenèse et expression du facteur de croissance endothérial vasculaire. *J. Natl. Institut du cancer* 1999;91:512-23.
269. Mavropoulos JC, Buschemeyer WC, Tewari AK, Rokheld D, Pollak M, Zhao Y. Les effets de Effets de la variation de la teneur en glucides et en lipides alimentaires sur la survie dans un modèle murin de Zenograft de cancer de la prostate LNCap. *Cancer Prev Pre*. 2009;2:557-65.
270. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories et cancérogenèse : leçons tirées de 30 ans de recherche sur la restriction calorique. *Carcinogenesis*. 2010;31:83-9.
271. Kari FW, Dunn SE, French JE, Barrett JC. Rôle du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 dans la médiation des effets anti-cancérigènes de la restriction calorique. *J. Nutr. Health Aging*. 1999;3:92-101.
272. Bonorden MJ, Rogozina OP, Kluczny CM, Grossmann ME, Grambsch PL, Grande JP et al. La restriction calorique intermittente retarde la détection des tumeurs de la prostate et augmente la durée de survie chez les souris TRAMP. *Nutr. Cancer*. 2009;61:265-75.
273. Thompson HJ, Jiang W, Zhu Z. Mécanismes par lesquels la restriction énergétique inhibe la carcinogenèse. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1999;470:77-84.
274. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. Le régime cétonique hypocalorique, une thérapie alternative efficace pour le cancer du cerveau malin. *Nutrition & Metabolism*. 2007;4:5.
275. Morales-Oyarvide V, Yuan C, Babic A, Zhang S, Niedzwiecki D, Brand-Miller JC, et al. Charge insulinique alimentaire et récidive du cancer et survie chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III : résultats de l'étude CALGB 89803 (Alliance). *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):170-9.
276. Hur J, Otegbeye E, Joh HK, Nimptsch K, Ng K, Ogino S, et al. Consommation de boissons sucrées à l'âge adulte et à l'adolescence et risque de cancer colorectal précoce chez les femmes. *Gut*. 2021;70(12):2330-6.
277. Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG. Consommation de produits sucrés et Boissons gazeuses édulcorées artificiellement et risque de cancers liés à l'obésité. *Public Health Nutr*. 2018;21(9):1618-26.

278. Laguna JC, Alegret M, Cofán M, Sánchez-Tainta A, Díaz-López A, Martínez-González MA, et al. Consommation de sucres simples et incidence du cancer, mortalité par cancer et mortalité toutes causes confondues : une étude de cohorte issue de l'essai PREDIMED. *Clin Nutr.* 2021;40(10):5269-77.
279. Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J, Hartman TE, Hwang SK, Murphy CJ, et al. Mais à haute teneur en fructose Le sirop favorise la croissance des tumeurs intestinales chez la souris. *Science.* 2019;363(6433):1345-9.
280. Jiang Y, Pan Y, Rhea PR, Tan L, Gagea M, Cohen L, et al. Un régime enrichi en saccharose favorise Tumorigénèse dans la glande mammaire en partie par la voie de la 12-lipoxygénase. *Cancer Res.* 2016;76(1):24-9.
281. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Ruiz AJ, et al. L'hyperglycémie persistante en ambulatoire est associée de manière indépendante à une diminution de la survie après résection primaire d'astrocytomes cérébraux malins. *Neurochirurgie.* 2008;63:286-91.
282. Meynet O, Ricci JE. Restriction calorique et cancer : mécanismes moléculaires et implications cliniques. *Trends in Molecular Medicine.* 2014;20:419-27.
283. Godsland IF. Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie dans le développement et la progression du cancer. *Clin Sci (Lond).* 2009;118(5):315-32.
284. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. L'influence des traitements hypoglycémiants sur le risque de cancer dans le diabète de type 2. *Diabetologia.* 2009;52(9):1766-77.
285. Wilder RM. Les effets de la cétonémie sur l'évolution de l'épilepsie. *Mayo Clin Proc.* 1921;2:307-8.
286. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Régime céto-gène dans le traitement du cancer - Où en sommes-nous ? *Mol Metab.* 2020;33:102-21.
287. Lewis NE, Abdel-Haleem AM. L'évolution des modèles à l'échelle du génome du métabolisme du cancer. *Front Physiol.* 2013;4:237.
288. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Thapa M, Redtenbacher AS, Catalano L, Capelôa T, et al. Les régimes céto-gènes ralentissent la croissance du mélanome *in vivo*, indépendamment de la génétique tumorale et de la plasticité métabolique. *Cancer Metab.* 2022;10(1):12.
289. Woolf EC, Syed N, Scheck AC. Métabolisme tumoral, régime céto-gène et β-hydroxybutyrate : nouvelles approches de la thérapie adjuvante des tumeurs cérébrales. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:122.
290. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, et al. Le régime céto-gène modifie le Réponse hypoxique et influence sur l'expression des protéines associées à l'angiogenèse, au potentiel invasif et à la perméabilité vasculaire dans un modèle murin de gliome. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130357.
291. Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, Brooks KS, Blattman JN, Scheck AC. L'immunité renforcée dans un modèle murin de gliome malin est induite par un régime céto-gène thérapeutique. *BMC Cancer.* 2016;16:310.
292. Li J, Zhang H, Dai Z. Traitement du cancer par le régime céto-gène : revue systématique et méta-Analyse des études animales. *Front Nutr.* 2021;8:594408.
293. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. Le régime céto-gène est un adjuvant efficace à la radiothérapie pour le traitement du gliome malin. *PLoS One.* 2012;7(5):e36197.
294. Puchalska P, Crawford PA. Rôles multidimensionnels des corps cétoniques dans le métabolisme énergétique, la signalisation et les thérapies. *Cell Metabolism.* 2017;25:262-84.
295. Hwang CY, Choe W, Yoon KS, Ha J, Kim SS, Yeo EJ, et al. Mécanismes moléculaires du métabolisme des corps cétoniques, fonctions de signalisation et potentiel thérapeutique dans le cancer. *Nutrients.* 2022;14:4932.
296. Newman JC, Verdin E. Les corps cétoniques comme métabolites de signalisation. *Trends in Endocrinology and Métabolism.* 2014;25:42-52.
297. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression de Stress oxydatif induit par le β-hydroxybutyrate et un inhibiteur endogène de l'histone désacétylase. *Science.* 2013;339:211-4.

298. Mulrooney TJ, Marsh J, Urits I, Seyfried TN, Mukherjee P. Influence de la restriction calorique sur l'expression constitutive de NFkB dans un astrocytome expérimental de souris. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18085.
299. Chi JT, Lin PH, Tolstikov V, Howard L, Chen EY, Bussberg V, et al. L'analyse métabolomique sérique d'hommes suivant un régime pauvre en glucides pour un cancer de la prostate biochimiquement récurrent révèle le rôle potentiel de la cétogenèse pour ralentir la croissance tumorale : une analyse secondaire de l'essai de régime CAPS2. *Cancer de la prostate. Prostatic. Dis.* 2022;25(4):770-7.
300. Freedland SJ, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong AJ, Moul JW, et al. Une étude randomisée Essai contrôlé d'une intervention de 6 mois à faible teneur en glucides sur la progression de la maladie chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate récurrent : étude sur les glucides et la prostate 2 (CAPS2). *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):3035-43.
301. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Effets bénéfiques d'un régime céto-gène sur la fonction physique, l'énergie perçue et les envies alimentaires chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre : un essai contrôlé randomisé. *Nutrients*. 2018;10(9).
302. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, III, Huh WK, et al. Un régime céto-gène réduit l'obésité centrale et l'insuline sérique chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre. *J Nutr.* 2018;148(8):1253-60.
303. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Faisabilité, innocuité et effets bénéfiques d'un régime céto-gène à base de TCM pour le traitement du cancer du sein : une étude randomisée contrôlée. *Nutr Cancer*. 2020;72(4):627-34.
304. Evangelou AE, Spilioti MG, Vassilakou D, Goutsaridou F, Seyfried TN. Traitement par régime céto-gène restreint du cancer du poumon primitif avec métastases cérébrales : un rapport de cas. *Cureus*. 2022;14(8):e27603.
305. Seyfried TN, Shivane AG, Kalamian M, Maroon JC, Mukherjee P, Zuccoli G. Thérapie métabolique céto-gène, sans chimiothérapie ni radiothérapie, pour la prise en charge à long terme du glioblastome porteur de la mutation IDH1 : rapport de cas avec un suivi de 80 mois. *Front Nutr.* 2021;8:682243.
306. Meidenbauer JJ, Mukherjee P, Seyfried TN. Le calculateur d'indice glucose-cétone : un outil simple pour surveiller l'efficacité thérapeutique dans la prise en charge métabolique du cancer du cerveau. *Nutr. Metab (Lond)*. 2015;12:12.
307. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mécanismes d'action du régime céto-gène à base de triglycérides à chaîne moyenne dans les troubles neurologiques et métaboliques. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):84-93.
308. Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P et al. Métabolique La reprogrammation induite par les corps cétoniques diminue la cachexie du cancer du pancréas. *Cancer Metab.* 2014;2:18.
309. Miyata Y, Shida Y, Hakariya T, Sakai H. Effets anticancéreux des polyphénols du thé vert contre le cancer de la prostate. *Molecules*. 2019;24:193.
310. Yang C, Suderth J, Dang T, Bachoo RG, McDonald JG, Deberardinis RJ. Les cellules du glioblastome nécessitent la glutamate déshydrogénase pour survivre aux altérations du métabolisme du glucose ou de la signalisation Akt. *Cancer Res.* 2009;69:7986-93.
311. Li M, Li C, Allen A, Stanley CA, Smith TJ. La structure et la régulation allostérique de la glutamate déshydrogénase des mammifères. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;519:69-80.
312. Li C, Allen A, Kwagh J, Doliba NM, Qin W, Najafi H et al. Les polyphénols du thé vert modulent l'insuline sécrétion par inhibition de la glutamate déshydrogénase. *J. Biol. Chem.* 2006;281:10214-21.
313. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chimioprévention du cancer de la prostate chez l'homme par administration orale de catéchines de thé vert chez des volontaires atteints de néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade : un rapport préliminaire d'une étude de preuve de principe d'un an. *Cancer Res.* 2006;66:1234-40.

314. Mukherjee P, Greenwood B, Henao J, Kiebish MA, Seyfried TN. Régime céto-gène comme vecteur métabolique pour améliorer l'efficacité thérapeutique du mèbendazole et du devimistat dans le gliome pédiatrique préclinique. *bioRxiv*. 2023.
315. Ifland J, Marcus MT, Preuss HG. Dépendance aux aliments transformés. Fondements, évaluation et Récupération. Boca Raton, Floride : CRC Press ; 2018.
316. Kliemann N, Rauber F, Bertazzi Levy R, Viallon V, Vamos EP, Cordova R et al. Transformation des aliments et le risque de cancer en Europe : résultats de l'étude de cohorte prospective EPIC. *Lancet Planet Health*. 2023;7(3):e219-e32.
317. Cheng WY, Wu CY, Yu J. Le rôle du microbiote intestinal dans le traitement du cancer : ami ou ennemi ? *Gut*. 2020;69(10):1867-76.
318. Lee KA, Luong MK, Shaw H, Nathan P, Bataille V, Spector TD. Le microbiome intestinal : qu'est-ce que le L'oncologue devrait le savoir. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1197-209.
319. Sadrekarimi H, Gardanova ZR, Bakhshesh M, Ebrahimzadeh F, Yaseri AF, Thangavelu L et al. Rôle émergent du microbiome humain dans le développement du cancer et la réponse au traitement : étude spéciale focus sur la microflore intestinale. *J Transl Med*. 2022;20(1):301.
320. Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillière R, Merad M, et al. Cancer et intestin Microbiote : un lien inattendu. *Sci Transl Med*. 2015;7(271):271ps1.
321. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. L'exposition récurrente aux antibiotiques pourrait favoriser la formation de cancers - Une autre étape dans la compréhension du rôle du microbiote humain ? *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2655-64.
322. Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, et al. Utilisation prolongée d'antibiotiques et risque de l'adénome colorectal. *Gut*. 2018;67(4):672-8.
323. Banting W. Lettre sur la corpulence, adressée au public. 3e éd. Londres, Royaume-Uni : Harrison ; 1864.
324. Creed SA. La révolution du vrai repas. L'approche radicale et durable d'une alimentation saine. Londres, Royaume-Uni : Robinson ; 2015.
325. Meadows W. Le régime Banting : Lettre sur la corpulence : FCD Publishing ; 2015.
326. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prévalence de la malnutrition chez les patients lors de leur première consultation en oncologie médicale : l'étude PreMiO. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884-96.
327. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cachexie associée au cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17105.
328. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cachexie cancéreuse : son mécanisme et sa signification clinique. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).
329. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Définition et Classification de la cachexie cancéreuse : un consensus international. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
330. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Principes nutritionnels simples Intervention chez les patients atteints de cancers avancés du tube digestif, de cancers du poumon non à petites cellules ou de mésothéliome et de perte de poids recevant une chimiothérapie : un essai contrôlé randomisé. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(5):431-40.
331. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Conseils nutritionnels chez les patients âgés à risque de malnutrition pendant un traitement de chimiothérapie : un essai contrôlé randomisé de deux ans. *PLoS One*. 2014;9(9):e108687.
332. Advani SM, Advani PG, VonVille HM, Jafri SH. Prise en charge pharmacologique de la cachexie chez l'adulte Patients atteints de cancer : une revue systématique des essais cliniques. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1174.
333. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules et de cachexie (ROMANA 1 et ROMANA 2) : résultats de deux essais randomisés, en double aveugle, de phase 3. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):519-31.

334. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effets du jeûne intermittent sur la glycémie et Métabolisme des lipides. *Proc. Nutr. Soc.* 2017;76(3):361-8.
335. Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS. Le jeûne prolongé réduit l'IGF-1/PKA à promouvoir la régénération à partir de cellules souches hématopoïétiques et inverser l'immunosuppression. *Cell Stem Cell.* 2014;14:810-23.
336. de Cabo R, Mattson MP. Effets du jeûne intermittent sur la santé, le vieillissement et les maladies. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:2541-51.
337. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact du jeûne intermittent sur la santé et les maladies processus. *Vieillissement Res. Rev.* 2017;39:46-58.
338. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Jeûne intermittent et santé métabolique. *Nutrients.* 2022;14:631.
339. Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, Noda T, Ohsumi Y. L'autophagie chez la levure démontrée par Mutants déficients en protéinase et conditions de son induction. *J. Cell. Biol.* 1992;119:301-11.
340. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolement et caractérisation de mutants présentant un défaut d'autophagie de *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS.* 1993;333:169-74.
341. Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, et al. Autophagie et jeûne intermittent : le lien pour la thérapie du cancer ? *Clinics.* 2018;73 (Suppl 1):e814S.
342. AP C, Massari JR, Berdieu MJ, Olalde J, Gonzalez MJ. Jeûne intermittent et cancer. *Journal of Médecine réparatrice.* 2022.
343. Fung J, Moore J. Le guide complet du jeûne : Victory Belt Publishing ; 2016.
344. Whittaker DS, Akhmetova L, Carlin D, Romero H, Welsh DK, Colwell CS, et al. Circadien La modulation de l'alimentation par des horaires restreints permet de corriger les lésions cérébrales et d'améliorer la mémoire chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer. *Cell Metab.* 2023.
345. Munoz A, Grant WB. Vitamine D et cancer : un aperçu historique de l'épidémiologie et des mécanismes. *Nutrients.* 2022;14(7).
346. Das M, Ellies LG, Kumar D, Sauceda C, Oberg A, Gross E, et al. L'alimentation à horaires restreints normalise l'hyperinsulinémie pour inhiber le cancer du sein dans des modèles murins obèses ménopausées. *Nature Communications.* 2021;12:565.
347. Buschmeyer WC, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Hursting SD. Effet de l'intermittence Effets du jeûne, avec ou sans restriction calorique, sur la croissance et la survie du cancer de la prostate chez les souris SCID. *Prostate.* 2010;70:1037-43.
348. Sundaram S, Yan L. L'alimentation à horaires restreints atténue l'augmentation mammaire induite par un régime riche en graisses tumorigénèse chez les souris MMTV-PyMT. *Recherche en nutrition.* 2018;59:72-9.
349. Yan L, Sundaram S, Mehus AA, Picklo MJ. L'alimentation à durée limitée atténue les métastases spontanées du carcinome pulmonaire de Lewis induites par un régime riche en graisses chez la souris. *Anticancer Research.* 2019;39:1739-48.
350. Sun P, Wang H, He Z, Chen X, Wu Q, Chen W, et al. Le jeûne inhibe la croissance du cancer colorectal en réduisant la polarisation M2 des macrophages associés à la tumeur. *Oncotarget.* 2017;8:74649-60.
351. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Pistoria V, et al. Les cycles de jeûne ralentissent la croissance des tumeurs et sensibilisent divers types de cellules cancéreuses à la chimiothérapie. *Science Translational Medicine.* 2012;4:124ra27.
352. Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Jeûne nocturne prolongé et pronostic du cancer du sein. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1049-55.
353. Agrawal S, Wozniak M, Luc M, Makuch S, Pielka E, Agrawal AK et al. Renforcement de l'insuline du L'activité antitumorale des agents chimiothérapeutiques dans le cancer colorectal est liée à la régulation négative de PIK3CA et GRB2. *Sci Rep.* 2019;9(1):16647.
354. Sissung TM, Schmidt KT, Figg WD. Thérapie de potentialisation de l'insuline pour le cancer ? *Lancet Oncol.* 2019;20(2):191-2.

355. Ayre SG, Bellon DP, Garcia DP, Jr. Insuline, chimiothérapie et mécanismes de malignité : la conception et la disparition du cancer. *Med Hypotheses*. 2000;55(4):330-4.
356. Lasalvia-Prisco E, Cucchi S, Vázquez J, Lasalvia-Galante E, Golomar W, Gordon W. Insulin-amélioration induite de la réponse antitumorale au méthotrexate chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Chimiothérapie anticancéreuse. *Pharmacol*. 2004;53(3):220-4.
357. Teicholz N. La grande surprise des matières grasses. Pourquoi le beurre, la viande et le fromage ont leur place dans une alimentation saine. Nouveau York : Simon & Schuster ; 2014.
358. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S. Associations entre l'apport en lipides et en glucides avec les maladies cardiovasculaires et la mortalité dans 18 pays de cinq continents (PURE) : une étude de cohorte prospective. *Lancet*. 2017;390:2050-62.
359. Inchauspe J. La révolution du glucose. New York : Simon & Schuster ; 2022.
360. Barclay AW, Augustin LS, Brightenti F, Delport E, Henry CJ, Sievenpiper JL et al. Glycémique alimentaire Étiquetage par index : une perspective globale. *Nutrients*. 2021;13:3244.
361. Matthan NR, Ausman LM, Meng H, Tighiouart H, Lichtenstein AH. Estimation de la fiabilité de Valeurs de l'indice glycémique et sources potentielles de variabilité méthodologique et biologique. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104:1004-13.
362. Lustig RH. Métabolique. L'attrait et les mensonges des aliments transformés, Nutrition et médecine moderne : Harper; 2021.
363. Corkey BE. Conférence Banting 2011 : hyperinsulinémie : cause ou conséquence ? *Diabète*. 2012;61(1):4-13.
364. Santos HO, de Moraes WM, da Silva GA, restes J, Schoenfeld BJ. Prise de vinaigre (acide acétique) Métabolisme du glucose : une revue narrative. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019;32:1-7.
365. Shishehbor F, Mansoori A, Shirani F. La consommation de vinaigre peut atténuer la glycémie postprandiale et les réponses à l'insuline : une revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;127:1-9.
366. Siddiqui FJ, Assam PN, de Souza NN, Sultana R, Dalan r, Chan ES. Contrôle du diabète : le vinaigre est-il un candidat prometteur pour atteindre les objectifs ? *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2018;23:1-12.
367. Petsiou EI, Mitrou PI, Raptis SA, Dimitriadis GD. Effet et mécanismes d'action du vinaigre sur le métabolisme du glucose, le profil lipidique et le poids corporel. *Nutrition Reviews*. 2014;72:651-61.
368. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Faible volume à haut L'entraînement par intervalles à haute intensité réduit l'hyperglycémie et augmente la capacité mitochondriale musculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. *Journal of Applied Physiology*. 2011;111(6):1554-60.
369. Praet SF, Manders RJ, Lieverse AG, Kuipers H, Stehouwer CD, Keizer HA. Influence des aigus l'exercice sur l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2 traités à l'insuline. Médecine et science dans le sport et l'exercice. 2006(2037):2044.
370. Dipla K, Zafeiridis A, Mintziori G, Boutou AK, Goulis DG, Hackney AC. L'exercice comme intervention thérapeutique dans le diabète sucré gestationnel. *Endocrinians*. 2021;2:65-78.
371. Halilton MT, Hamilton D, Zderic TW. Une méthode physiologique puissante pour amplifier et maintenir Le métabolisme oxydatif du muscle solaire améliore la régulation du glucose et des lipides. *iScience*. 2022;25:104869.
372. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Soto MT, Ford CB, et al. Transplantation de microbiote fécal pour l'amélioration du métabolisme dans l'obésité : l'essai pilote FMT-TRIM en double aveugle contrôlé par placebo. *PloS ONE*. 2020;17:e1003051.
373. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA et al. Les microbes intestinaux humains ont un impact sur le métabolisme sérique de l'hôte et la sensibilité à l'insuline. *Nature*. 2016;535:376-81.
374. Sung MM, Kim TT, Denou E, Soltys CL, Hamza SM, Byrne NJ et al. Homéostasie du glucose améliorée Chez les souris obèses traitées au resvératrol, on observe des altérations du microbiome intestinal. *Diabète*. 2017;66:418-25.

375. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Rôle du microbiome dans la régulation énergétique et métabolisme. *Gastroentérologie*. 2014;146:1525-33.
376. Rebello CJ, Burton J, Heiman M, Greenway FL. Un modulateur du microbiome gastro-intestinal améliore la tolérance au glucose chez les sujets en surpoids et obèses : un essai contrôlé randomisé. *J. Complications du diabète*. 2015;29:1272-6.
377. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. Le microbiome humain et l'obésité : en mouvement Au-delà des associations. *Cell Host & Microbe*. 2017;22:589-99.
378. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Microbiome et diabète : où en sommes-nous ? *Diabète Recherche et pratique clinique*. 2018;146:111-8.
379. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Les régimes alimentaires ciblant le microbiote intestinal modulent le statut immunitaire humain. *Cell*. 2021;184(16):4137-53.e14.
380. Teicholz N. Une brève histoire des graisses saturées : la construction et la déconstruction d'un consensus scientifique. *Curr. Opin. Endo. Diab. Obésité*. 2023;30:65-71.
381. Astrup A, Teicholz N, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, King JC, et al. Graisses saturées alimentaires et Santé : Les recommandations américaines sont-elles fondées sur des preuves ? *Nutrients*. 2021;13:3305.
382. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R et al. Le régime et 15 ans Taux de mortalité dans l'étude des sept pays. *Am. J. Epidemiol.* 1986;124:903-15.
383. Page IH, Allen EV, Chamberlain FL, Keys A, Stamler J, Stare FJ. Les lipides alimentaires et leur relation avec le cœur attaques et accidents vasculaires cérébraux. *Circulation*. 1961;23:133-6.
384. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Fakler LJ, Hiscock E, Dixon WJ. Essai clinique contrôlé d'un Régime riche en graisses insaturées. Observations préliminaires. *N. Engl. J. Med.* 1962;266:1017-23.
385. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, Davis JM, et al. Réévaluation de l'hypothèse traditionnelle alimentation-cœur : analyse des données récupérées de l'expérience coronarienne du Minnesota (1968-1973). *BMJ*. 2016;353:i1246.
386. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Utilisation de l'acide linoléique alimentaire pour la prévention secondaire des maladies cardiaques et de la mortalité : évaluation des données récupérées de l'étude Sydney Diet Heart et métá-analyse actualisée. *BMJ*. 2013 ;346 :e8707.
387. Hamer J, Warner E. Modifications du mode de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein pour améliorer le pronostic et optimiser leur santé globale. *Cmaj*. 2017;189(7):E268-e74.
388. Montagnese C, Porciello G, Vitale S, Palumbo E, Crispo A, Grimaldi M et al. Qualité de vie dans Femmes chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué après un traitement de 12 mois basé sur des modifications du mode de vie. *Nutriments*. 2020;13(1).
389. Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP et al. Syndrome métabolique et pronostic du cancer du sein. *Traitemet du cancer du sein*. 2014;147(1):159-65.
390. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercice, régime alimentaire et gestion du poids pendant le traitement du cancer : guide de l'ASCO. *J Clin. Oncol.* 2022;40(22):2491-507.
391. Oberoi S, Robinson PD, Cataudella D, Culos-Reed SN, Davis H, Duong N, et al. L'activité physique réduit la fatigue chez les patients atteints de cancer et les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques : A Revue systématique et métá-analyse d'essais randomisés. *Crit Rev Oncol. Hematol.* 2018;122:52-9.
392. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS et al. Efficacité de l'exercice Effets de la thérapie sur la capacité cardiorespiratoire chez les patients atteints de cancer : une revue systématique et une métá-analyse. *J Clin. Oncol.* 2018;36(22):2297-305.
393. Garcia DO, Thomson CA. Activité physique et survie au cancer. *Nutr. Clin. Pract.* 2014;29(6):768-79.
394. Aydin M, Kose E, Odabas I, Meric BB, Demirci D, Aydin Z. L'effet de l'exercice sur la qualité de vie et les niveaux de dépression des patientes atteintes d'un cancer du sein. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 2021;22(3):725-32.

395. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Activité physique et survie après un diagnostic de cancer de la prostate dans l'étude de suivi des professionnels de la santé. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):726-32.
396. Lopez P, Galvao DA, Taaffe DR, Newton RU, Souza G, Trajano GS, et al. Entraînement de résistance Patients atteints d'un cancer du sein et suivant un traitement primaire : revue systématique et méta-régression de la dose d'exercice. *Cancer du sein.* 2021 ;28(1) :16-24.
397. An KY, Morielli AR, Kang DW, Friedenreich CM, McKenzie DC, Gelmon K, et al. Effets de la dose et du type d'exercice pendant la chimiothérapie du cancer du sein sur les résultats rapportés par les patients à long terme et sur la condition physique liée à la santé : un essai contrôlé randomisé. *Int. J Cancer.* 2020;146(1):150-60.
398. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Activité physique, risque de décès et de récidive chez les survivantes du cancer du sein : une revue systématique et une méta-analyse d'études épidémiologiques. *Acta Oncol.* 2015;54(5):635-54.
399. Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, Weltzien EK, Kroenke CH, Lu W et al. Rencontrer le physique Recommandations d'activité et survie après un cancer du sein : résultats du projet de mise en commun des données après un cancer du sein. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):637-43.
400. Chen X, Lu W, Zheng W, Gu K, Matthews CE, Chen Z, et al. Exercice physique après un diagnostic de cancer du sein cancer en association avec la survie. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(9):1409-18.
401. Kelly P, Williamson C, Niven AG, Hunter R, Mutrie N, Richards J. Marcher sur le soleil : revue exploratoire des données probantes sur la marche et la santé mentale. *Br J Sports Med.* 2018;52(12):800-6.
402. Lee IM, Buchner DM. L'importance de la marche pour la santé publique. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(7 Suppl):S512-8.
403. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Les facteurs psychosociaux liés au stress contribuent-ils à l'incidence et à la survie du cancer ? *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(8):466-75.
404. Lundt A, Jentschke E. Évolution à long terme des symptômes d'anxiété, de dépression et de fatigue chez Patients atteints de cancer 6 mois après la fin de la thérapie par le yoga. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735418822096.
405. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. Étude des effets relaxants et pharmacologiques d'un extrait d'ashwagandha (*Withania somnifera*) : étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(37):e17186.
406. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Effets adaptogènes et anxiolytiques de l'extrait de racine d'ashwagandha chez les adultes en bonne santé : une étude clinique en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. *Cureus.* 2019;11(12):e6466.
407. Gopukumar K, Thanawala S, Somepalli V, Rao TSS, Thamatam VB, Chauhan S. Efficacité et innocuité de l'extrait de racine d'ashwagandha sur les fonctions cognitives chez des adultes sains et stressés : une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:8254344.
408. Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. Étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'innocuité et l'efficacité d'un extrait à spectre complet à haute concentration de La racine d'ashwagandha dans la réduction du stress et de l'anxiété chez les adultes. *Indian J Psychol Med.* 2012;34(3):255-62.
409. Langade D, Thakare V, Kanchi S, Kelgane S. Évaluation clinique de l'impact pharmacologique de l'extrait de racine d'ashwagandha sur le sommeil chez des volontaires sains et des patients souffrant d'insomnie : une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles et contrôlée par placebo. *J Ethnopharmacol.* 2021;264:113276.
410. Akhgarjand C, Asoudeh F, Bagheri A, Kalantar Z, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. Fait La supplémentation en ashwagandha a-t-elle un effet bénéfique sur la gestion de l'anxiété et du stress ? Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Phytother Res.* 2022;36(11):4115-24.
411. Vyazovskiy VV, Delogu A. Sommeil NREM et sommeil REM : rôles complémentaires dans la récupération après Éveil. *Neuroscientifique.* 2014;20(3):203-19.

412. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Recommandations de la Fondation concernant la durée du sommeil : méthodologie et résumé des résultats. Santé du sommeil. 2015;1(1):40-3.
413. von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association de la durée du sommeil avec les maladies chroniques dans l'étude EPIC-Potsdam (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). PLoS One. 2012;7(1):e30972.
414. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. Recommandations de la National Sleep Foundation sur la qualité du sommeil : premier rapport. Sleep Health. 2017;3(1):6-19.
415. Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effet de l'Ashwagandha (Withania Extract de somnifera) sur le sommeil : une revue systématique et une méta-analyse. PLoS One. 2021;16(9):e0257843.
416. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Durée de sommeil courte et conséquences sur la santé : une revue systématique, une méta-analyse et une méta-régression. Sleep Med. 2017;32:246-56.
417. Song C, Zhang R, Wang C, Fu R, Song W, Dou K, et al. Qualité du sommeil et risque de cancer : résultats de l'étude longitudinale anglaise sur le vieillissement. Sommeil. 2021;44(3).
418. Irwin M, Mascovich A, Gillin JC, Willoughby R, Pike J, Smith TL. La privation partielle de sommeil réduit l'activité des cellules tueuses naturelles chez l'homme. Psychosom Med. 1994;56(6):493-8.
419. Kao CH, Sun LM, Liang JA, Chang SN, Sung FC, Muo CH. Relation entre le zolpidem et le risque de cancer : une étude de cohorte basée sur la population taiwanaise. Mayo Clin Proc. 2012;87(5):430-6.
420. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Association entre les hypnotiques et la mortalité ou le cancer : une étude appariée étude de cohorte. BMJ Open. 2012;2(1):e000850.
421. Sivertsen B, Madsen IE, Salo P, Tell GS, Øverland S. Utilisation de médicaments pour le sommeil et mortalité : l'étude de santé de Hordaland. Drugs Real World Outcomes. 2015;2(2):123-8.
422. Biswal BM, Sulaiman SA, Ismail HC, Zakaria H, Musa KI. Effet de Withania somnifera (Ashwagandha) sur le développement de la fatigue induite par la chimiothérapie et la qualité de vie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Integr Cancer Ther. 2013;12(4):312-22.
423. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, et al. L'intervention psychologique améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein : un essai clinique randomisé. Cancer. 2008;113(12):3450-8.
424. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Glaser R, Emery CF, Crespin TR, et al. Changements psychologiques, comportementaux et immunitaires après une intervention psychologique : un essai clinique. J Clin Oncol. 2004;22(17):3570-80.
425. Andersen BL, Shelby RA, Golden-Kreutz DM. Essai contrôlé randomisé d'une intervention psychologique pour les patients avec le cancer : I. mécanismes de changement. J Consult Clin Psychol. 2007;75(6):927-38.
426. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Emery CF, Glaser R, Crespin T, et al. Déresse La réduction des risques grâce à une intervention psychologique contribue à améliorer la santé des patients atteints de cancer. Brain Behav Immun. 2007;21(7):953-61.
427. Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL, Farrar WB, Mundy BL, Yang HC et al. Biocomportementale, Des bénéfices immunitaires et sanitaires suite à une récidive chez les participants à une intervention psychologique. Clin Cancer Res. 2010;16(12):3270-8.
428. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Lumière du soleil et santé : passer de la vitamine D3 à la photobiomodulation par la lumière rouge et proche infrarouge. Ageing Research Reviews. 2022;61:101089.
429. Hobday RA, Cason JW. Le traitement en plein air de la grippe pandémique. Am. J. Public Health. 2022;99 Suppl.2:S236-S42.
430. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M, et al. L'évitement de l'exposition au soleil est un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues : résultats de la cohorte Melanoma in Southern Sweden. Journal of Internal Medicine. 2014;276:77-86.

431. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. La vitamine D dans la prévention du cancer : un panorama mondial perspective. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):468-83.
432. Grant WB. Taux d'incidence du cancer aux États-Unis en 2016-2020 en fonction des doses d'UVB solaires, Prévalence du diabète et de l'obésité, taux d'incidence du cancer du poumon et consommation d'alcool : une étude écologique. *Nutrients.* 2024;16:1450.
433. Hamblin MR. Mécanismes et application des effets anti-inflammatoires de la photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4:337-61.
434. Gordon R. Cancer de la peau : aperçu de l'épidémiologie et des facteurs de risque. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(3):160-9.
435. 2024 ; Pages. Consulté sur le site de l'American Cancer Association à l'
[adresse https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html](https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html) le 5/8/2024 2024.
436. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Revue du carcinome basocellulaire. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13-24.
437. 2024 ; Pages. Consulté sur le site de l'American Cancer Association à l'
[adresse https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html](https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html) le 5/8/2024 2024.
438. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Mélanome cutané. *Lancet.* 2023;402(10400):485-502.
439. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Mélanome malin : cancer de la peau – diagnostic, prévention et Traitement. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(4):291-7.
440. Christophers AJ. Le mélanome n'est pas causé par la lumière du soleil. *Mutat Res.* 1998;422(1):113-7.
441. Elwood JM, Jopson J. Mélanome et exposition au soleil : synthèse des études publiées. *Int J Cancer.* 1997;73(2):198-203.
442. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M. Exposition au soleil - Risques et avantages. *Anticancer Res.* 2022;42(4):1671-7.
443. Peller S, Stephenson CS. Irritation cutanée et cancer dans la marine américaine. *Am. JM Sc.* 1937;194:326-33.
444. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, et al. Exposition au soleil et mortalité due au mélanome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):195-9.
445. Gandini S, De Vries E, Tosti G, Botteri E, Spadola G, Maisonneuve P, et al. Les vacances ensoleillées avant et après le diagnostic de mélanome sont respectivement associées à une épaisseur de Breslow plus faible et à des taux de rechute plus faibles en Italie. *PLoS One.* 2013;8(11):e78820.
446. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Olsson H. Utilisation de crème solaire et mélanome malin. *Int J Cancer.* 2000;87(1):145-50.
447. Merrill SJ, Ashrafi S, Subramanian M, Godar DE. Incidences en augmentation exponentielle de En Europe, le mélanome malin cutané est corrélé à de faibles doses annuelles individuelles d'UV, ce qui suggère deux facteurs de risque majeurs. *Dermatoendocrinol.* 2015;7(1):e1004018.
448. Godar DE. Augmentation mondiale des incidences du mélanome malin cutané. *J Skin Cancer.* 2011;2011:858425.
449. Bernstein J. MIA Dans la guerre contre le cancer : où sont les traitements à faible coût ?
<https://www.propublica.org/article/where-are-the-low-cost-cancer-treatments>: ProPublica; 2014.
450. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Évaluation des résultats en matière de soins de santé par une étude observationnelle Comparaison des modèles avec ceux évalués dans les essais randomisés. Base de données Cochrane des revues systématiques. 2014;4:MR000034.
451. Gali-Muhtasib H, Hmadi R, Karch M, Tohme R, Darwiche N. Mécanismes de mort cellulaire des plantes Médicaments anticancéreux dérivés : au-delà de l'apoptose. *Apoptose.* 2015;20(12):1531-62.

452. Kumazoe M, Sugihara K, Tsukamoto S, Huang Y, Tsurudome Y, Suzuki T et al. Laminine de 67 kDa Le récepteur augmente le taux de GMPc pour induire une apoptose sélective des cellules cancéreuses. *J Clin Invest.* 2013;123(2):787-99.
453. Kumazoe M, Kim Y, Bae J, Takai M, Murata M, Suemasu Y, et al. L'inhibiteur de la phosphodiésterase 5 agit comme un puissant agent sensibilisant les cellules de la leucémie myéloïde aiguë à l'apoptose dépendante du récepteur de la laminine de 67 kDa. *FEBS Lett.* 2013;587(18):3052-7.
454. Kumazoe M, Tsukamoto S, Lesnick C, Kay NE, Yamada K, Shanafelt TD et al. Vardénafil, un Un inhibiteur de la phosphodiésterase disponible en clinique potentialise l'effet cytotoxique de l'EGCG sur les cellules de la LLC. *Br J Haematol.* 2015;168(4):610-3.
455. Campos-Carrillo A, Weitzel JN, Sahoo P, Rockne R, Mokhnatkin JV, Murtaza M et al. Circulé L'ADN tumoral comme outil de détection précoce du cancer. *Pharmacol. Ther.* 2020;207:107458.
456. Moding EJ, Nabet BY, Alizadeh AA, Diehn M. Détection des résidus liquides de tumeurs solides : ADN tumoral circulant, maladie résiduelle minimale. *Cancer Discov.* 2021;11(12):2968-86.
457. Wang T, Dong Y, Huang Z, Zhang G, Zhao Y, Yao H, et al. Les antioxydants stimulent BACH1-Angiogenèse tumorale dépendante. *J Clin Invest.* 2023.
458. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, McCann WE, McCann SE, Barlow WE, et al. Régime alimentaire Utilisation de suppléments pendant la chimiothérapie et résultats de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein inscrites à un essai clinique de groupe coopératif (SWOG S0221). *J Clin. Oncol.* 2020;38(8):804-14.
459. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Devrait être supplémentaire L'administration d'antioxydants doit-elle être évitée pendant la chimiothérapie et la radiothérapie ? *J Natl. Institut du cancer.* 2008;100(11):773-83.
460. Marik PE. Hydrocortisone, acide ascorbique et thiamine (thérapie HAT) pour le traitement de la septicémie. Focus sur l'acide ascorbique. *Nutrients.* 2018;10:1762.
461. Ben-Eliyahu S. L'excision tumorale comme une roulette russe métastatique : interventions périopératoires Améliorer la survie à long terme des patients atteints de cancer. *Trends Cancer.* 2020;6(11):951-9.
462. Lee JW, Shahzad MM, Lin YG, Armaiz-Pena G, Mangala LS, Han HD, et al. Le stress chirurgical favorise la croissance tumorale dans le carcinome ovarien. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2695-702.
463. Hiller JG, Cole SW, Crone EM, Byrne DJ, Shackleford DM, Pang JB, et al. Le blocage bêta préopératoire par propranolol réduit les biomarqueurs de métastase dans le cancer du sein : un essai randomisé de phase II. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):1803-11.
464. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. Utilisation peropératoire de Le kétorolac ou le diclofénac sont associés à une amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale après une chirurgie conservatrice du cancer du sein. *Br J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:i82-7.
465. Deva S, Jameson M. Antagonistes des récepteurs de type 2 de l'histamine comme traitement adjuvant du cancer colorectal réséqué. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):Cd007814.
466. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme S. Réutilisation des médicaments en oncologie (ReDO) - La cimétidine comme agent anticancéreux. *ecancer.* 2014;8:485.
467. Deva S, Jameson M. Antagonistes des récepteurs de type 2 de l'histamine comme traitement adjuvant du cancer colorectal réséqué. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012(8):CD007814.
468. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, et al. Faire Les analgésiques peropératoires influencent-ils la récidive du cancer du sein après une mastectomie ? Une analyse rétrospective. *Anesth. Analg.* 2010;110(6):1630-5.
469. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De KM. L'utilisation peropératoire de kétorolac ou de diclofénac est associée à une amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale dans la chirurgie conservatrice du cancer du sein. *Br. J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:i82-i7.
470. Forget P, Bouche G, Duhoux FP, Coulie PG, Declerdt J, Dekleermaker A, et al. Kétorolac peropératoire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque. Essai clinique prospectif, randomisé et contrôlé par placebo. *PloS ONE.* 2019;14(12):e0225748.

471. Cianchi F, Cortesini C, Schiavone N, Perna F, Magnelli L, Fanti E et al. Le rôle de La cyclooxygénase-2 intervient dans les effets de l'histamine sur la prolifération cellulaire et la production du facteur de croissance endothéial vasculaire dans le cancer colorectal. *Clin. Cancer Res.* 2005;11(19 Pt 1):6807-15.
472. Lin CY, Bai DJ, Yuan HY, Wang K, Yang GL, Hu MB, et al. L'administration périopératoire de cimétidine favorise les lymphocytes du sang périphérique et les lymphocytes infiltrant la tumeur chez les patients atteints de cancer gastro-intestinal : résultats d'un essai clinique contrôlé randomisé. *World J Gastroenterol.* 2004;10(1):136-42.
473. Mutschler E, Spahn H, Kirch W. L'interaction entre les antagonistes des récepteurs H2 et les bêta-blockeurs des récepteurs adrénergiques. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17 Suppl 1(Suppl 1):51s-7s.
474. Ricon-Becker I, Haldar R, Simon MS, Gutman N, Cole SW, Ben-Eliyahu S, et al. Effet de l'inhibition périopératoire de la COX-2 et des bêta-adrénergiques sur la survie sans maladie à 5 ans dans le cancer colorectal : un essai pilote randomisé contrôlé de prévention des métastases colorectales (COMPIT). *Journal européen d'oncologie chirurgicale.* 2023;49:655-61.
475. Zhang L, Xu L, Zhang F, Vlashi E. La doxycycline inhibe le phénotype des cellules souches cancéreuses et la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer du sein. *Cell Cycle.* 2017;16(8):737-45.
476. Tian Y, Song W, Li D, Cai L, Zhao Y. Le resvératrol comme régulateur naturel de l'autophagie pour la prévention et le traitement du cancer. *OncoTargets and Therapy.* 2019;12:8601-9.
477. Liu WM, Scott KA, Dennis JL, Kaminska E, Levett AJ, Dalgleish AG. Naltrexone à faibles doses augmente l'expression d'un gène unique non observé aux doses normales : implications pour son utilisation en thérapie anticancéreuse. *Int J Oncol.* 2016;49(2):793-802.
478. Kniotek M, Boguska A. Le sildénafil peut affecter le système immunitaire inné et adaptatif chez les deux. Animaux d'expérience et patients. *Journal of Immunology Research.* 2017;2017:4541958.
479. Julian E, Sartorato P, Benedini S, Baro G, Armanini D, Mantero F et al. Spironolactone dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques : effets sur les caractéristiques cliniques, la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2005;28(3):49-53.
480. Zou K, Zhao L, Young A, Zhand HY, Li B, Zhu WL, et al. Progrès dans l'étude de la berbérine et ses dérivés : un focus sur les effets anti-inflammatoires et antitumoraux dans le système digestif. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2017;38:157-67.
481. Zhu Y, Bu S. La curcumine induit l'autophagie, l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses du pancréas humain. Médecine complémentaire et alternative fondée sur les preuves. 2017;2017:1-13.
482. Zhao Z, Zeng J, Guo Q, Pu K, Yang Y, Chen N, et al. La berbérine supprime les propriétés des cellules souches et tumorigénérité des cellules souches cancéreuses colorectales par inhibition de la méthylation m(6)A. *Front Oncol.* 2021;11:775418.
483. Zhang Y, Fan Y, Huang S, Wang G, Han R, Lei F, et al. La thymoquinone inhibe la métastase des cellules cancéreuses rénales en induisant l'autophagie via la voie de signalisation AMPK/mTOR. *Cancer Science.* 2018;109(12):3865-73.
484. Zhang JJ, Wang DW, Cai D, Lu Q, Cheng YX. Mérotépénoides de Ganoderma lucidum : les champignons et leur rôle biologique dans la résistance à l'insuline et le cancer du sein triple négatif. *Frontières de la chimie.* 2021;9.
485. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumine et diabète : une revue systématique. Médecine complémentaire et alternative fondée sur les preuves. 2013;2013:1-16.
486. Yu C, Li Wb, Liu Jb, Lu Jw, Feng Jf. Autophagie : nouvelles applications des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement du cancer primitif. *Cancer Medicine.* 2017;7.
487. Xing Y, Liqi Z, Jian L, Qinghua Y, Qian Y. La doxycycline induit la mitophagie et supprime la production d'interféron-β dans les cellules IPEC-J2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:21.
488. Wang Y, Lu X, Wang X, Qiu Q, Zhu P, Ma L, et al. L'activation de l'autophagie basée sur atg-7 inverse la cardiotoxicité induite par la doxorubicine. *Circulation Research.* 2021;129(8):e166-e82.

489. Wang SF, Hu WW, Yan HJ, Tan L, Gao JQ, Tian YY, et al. Modulation de l'expression de la glutamine synthétase astrocytaire et de la viabilité cellulaire par l'histamine dans des astrocytes corticaux en culture exposés à des agressions OGD. *Neuroscience Letters*. 2013;549:69-73.
490. Wang N, Tian X, Chen Y, Tan HQ, Xie PJ, Chen SJ, et al. La doxycycline à faible dose diminue l'inflammation systémique et améliore le contrôle glycémique, le profil lipidique, ainsi que la morphologie et la fonction des îlots chez les souris db/db. *Sci Rep*. 2017;7(1):14707.
491. Wang J, Nie D. Modulation de l'autophagie par les acides gras libres. Mort cellulaire - Autophagie, Apoptose et nécrose : InTech ; 2015.
492. Szurpnicka A, Kowalcuk A, Szterk A. Activité biologique du gui : études in vitro et in vivo et mécanismes d'action. *Archives of Pharmacal Research*. 2020;43(6):593-629.
493. Sung SJ, Kim HK, Hong YK, Joe YA. L'autophagie est une cible potentielle pour renforcer l'anti-Effet angiogénique du mèbendazole dans les cellules endothéliales. *Biomolecules & Therapeutics*. 2019;27(1).
494. Su J, Li D, Chen Q, Li M, Su L, Luo T et al. Amélioration anti-cancer du sein d'un polysaccharide À partir de spores de Ganoderma lucidum et de paclitaxel : suppression du métabolisme tumoral et remodelage du microbiote intestinal. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9.
495. Shin S, Jing K, Jeong S, Kim N, Song KS, Heo JY, et al. L'acide gras polyinsaturé oméga-3 DHA induit simultanément l'apoptose et l'autophagie via la signalisation Akt-mTOR médiée par les ROS mitochondriaux dans les cellules cancéreuses de la prostate exprimant la protéine p53 mutée. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-11.
496. Shakya G, Randhi PK, Pajaniradje S, Mohankumar K, Rajagopalan R. Rôle hypoglycémique de L'herbe de blé et son effet sur les enzymes du métabolisme des glucides chez les rats diabétiques de type II. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(6):1026-32.
497. Shakya G, Balasubramanian S, Rajagopalan R. L'extrait méthanolique d'herbe de blé induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 de manière dépendante de p53 et diminue l'expression de la cycline D1 dans les cellules cancéreuses du larynx humain : une approche in vitro et in silico. *Pharmacogn Mag*. 2015 ;11(Suppl 1) :S139-47.
498. Sala De Oyanguren FJ, Rainey NE, Moustapha A, Saric A, Sureau F, O'Connor JE, et al. Mise en évidence de l'interaction induite par la curcumine entre l'autophagie et l'apoptose, étayée par sa localisation subcellulaire spécifique. *Cells*. 2020;9(2):361.
499. Rawat SG, Tiwari RK, Jaiswara PK, Gupta VK, Sonker P, Vishvakarma NK, et al. L'inhibiteur de la phosphodiésterase 5, le sildénafil, potentialise l'activité antitumorale du cisplatine par apoptose médiée par les ROS : rôle du métabolisme déréglé du glucose. *Apoptosis*. 2022;27(7):606-18.
500. Rainey NE, Moustapha A, Petit PX. La curcumine, un agent hormétique aux multiples facettes, intervient dans une interaction complexe entre le renouvellement mitochondrial, l'autophagie et l'apoptose. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:1-23.
501. Qin WM, Wang K, Huang JR, Mei XL, Zhi Z. Le sildénafil induit un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose chez Cancer colorectal humain Cellules HT-29. *Journal of Cancer Research Updates*. 2018;7(2):59-63.
502. Propovic KJ, Popvic DJ, Miljkovic D, Popvic JK, Lalosevic D, Posa M et al. Disulfirame et L'effet anticancéreux de la metformine en association est partiellement réversible par la nitroglycérine antioxydante et totalement réversible par le mèbendazole, activateur de NF-κB, dans le fibrosarcome du hamster. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;143(novembre).
503. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP. Réutilisation de médicaments en oncologie (ReDO)-cimétidine comme agent anticancéreux. *Ecancermedicalscience*. 2014;8:485.
504. Nowis D, Malenda A, Furs K, Oleszczak B, Sadowski R, Chlebowska J, et al. Les statines altèrent la glycémie absorption dans les cellules humaines. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2014;2(1):e000017.
505. Nayeem M, Chauhan K. Étude comparative des potentiels antioxydants de l'herbe de blé, Jus de sorgho et d'orge et leur efficacité antidiabétique. *IJCS*. 2019;7(4):2336-41.

506. Nasrollahzadeh A, Momeny M, Fasehee H, Yaghmaie M, Bashash D, Hassani S et al. Anti-Activité proliférative du disulfirame par la régulation de l'axe AKT-FOXO : une étude protéomique des cibles moléculaires. *BBA-Molecular Cell Research*. 2021;1868(10).
507. Na RS, Ma C, Liu QR, Wu LM, Zheng XL, Liu ZW. L'itraconazole atténue la néoglucogenèse hépatique et favorise l'absorption du glucose en régulant la voie AMPK. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):2165-71.
508. Morsi DS, Barnawi IO, Ibrahim HM, El-Morsy AM, El Hassab MA, El Latif HM. Potentiel immunomodulateur, apoptotique et antiprolifératif du sildénafil dans un modèle murin de carcinome ascitique d'Ehrlich : perspectives *in vivo* et *in silico*. 2023.
509. Mirza-Aghazadeh-Attari M, Ekrami EM, Aghdas SAM, Mihanfar A, Hallaj S, Yousefi B et al. Ciblage de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR par les polyphénols : implications pour la thérapie du cancer. *Life Science*. 2020;255(15 août).
510. Ming H, Li B, Tian H, Zhou L, Jian J, Zhang T, et al. Une nanoplateforme chimio-photothermique minimaliste et robuste capable d'amplifier la réponse immunitaire modulée par l'autophagie contre le cancer du sein. *Materials Today Bio*. 2022;15.
511. Mhatme MS, Bargade MB, Hiware SK, Motlag MM. Effets de l'atorvastatine et de la rosuvastatine sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : une étude comparative, randomisée et en double aveugle. *Journal of Pharmacognosy and Pharmacotherapeutics*. 2021;12:54-60.
512. Mengual D, Medrano LE, Villamizar-Villamizar W, Osorio-Llanes E, Mendoza-Torres E, Bolívar S. Nouveaux effets des statines sur le cancer via l'autophagie. *Pharmaceuticals (Bâle)*. 2022;15(6).
513. Mei XL, Yang Y, Zhang YJ, Li Y, Zhao JM, Qiu JG, et al. Le sildénafil inhibe la croissance humaine cancer colorectal *in vitro* et *in vivo*. *Am J Cancer Res*. 2015;5(11):3311-24.
514. Marton LT, Pescinini-e-Salzedas LM, Eduarda M, Camargo C, Barbalho SM, dos Santos Haber JF, et al. Les effets de la curcumine sur le diabète sucré : une revue systématique. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12(mai).
515. Ma Y, Xu X, Wu H, Li C, Zhong P, Liu Z, et al. L'ivermectine contribue à atténuer la gravité de Lésion pulmonaire aiguë chez la souris. *Biomédecine et pharmacothérapie*. 2022;155:113706.
516. Liu Z, Peng Q, Li Y, Gao Y. Le resvératrol potentialise l'apoptose induite par le cisplatine dans les cellules d'hépatome humain via l'inhibition du métabolisme de la glutamine. *BMB Rep*. 2018;51(9):474-9.
517. Liu Y, Fang S, Sun Q, Liu B. L'ivermectine, médicament antihelminthique, inhibe l'angiogenèse, la croissance et la survie du glioblastome en induisant un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif. *Communications de recherche biochimique et biophysique*. 2016;480(3):415-21.
518. Lin M, Heizati M, Wang L, Nurula M, Yang Z, Wang Z, et al. Une revue systématique et une mét-analyse des effets de la spironolactone sur la pression artérielle, la glycémie, les lipides, la fonction rénale, la fibrose et l'inflammation chez les patients hypertendus et diabétiques. *Blood Pressure*. 2021;30(3):145-53.
519. Li Z, Geng YN, Jiang JD, Kong WJ. Activités antioxydantes et anti-inflammatoires de la berbérine dans le traitement du diabète sucré. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:289264.
520. Li J, Fan Y, Zhang Y, Liu Y, Yu Y, Ma M. Le resvératrol induit l'autophagie et l'apoptose dans les cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules en activant la voie NGFR-AMPK-mTOR. *Nutrients*. 2022;14(12).
521. León D, Uribe E, Zambrano A, Salas M. Implications du resvératrol sur l'absorption du glucose et Métabolisme. *Molécules*. 2017;22(3).
522. Kolawole OR, Kashfi K. AINS et résolution du cancer : nouveaux paradigmes au-delà de la cyclooxygénase. *Journal international des sciences moléculaires*. 2022;23(3):1432.
523. Khandelwal A, Singh GP, Jamil S. L'ivermectine comme médicament à multiples facettes dans le COVID-19 : aperçus actuels. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(Suppl 2):S254-s6.

524. Khadge S, Sharp JG, McGuire TR, Thiele GM, Black P, Dirusso C, et al. Régulation immunitaire et activité anticancéreuse par les médiateurs inflammatoires lipidiques. *International Immunopharmacology*. 2018;65:580-92.
525. Kapoor S. Applications cliniques et thérapeutiques émergentes de Nigella sativa en gastro-entérologie. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2170-1.
526. Jo SB, Sung SJ, Choi HS, Park JS, Hong YK, Joe YA. La modulation de l'autophagie est une stratégie potentielle pour améliorer l'effet anti-tumoral du mèbendazole dans les cellules de glioblastome. *Biomolécules et Thérapeutique*. 2022;30(6):616-24.
527. Jin F, Xie T, Huang X, Zhao X. La berbérine inhibe l'angiogenèse dans les xénogreffes de glioblastome en ciblant la voie VEGFR2/ERK. *Pharmaceutical Biology*. 2018;56(1):665-71.
528. Gorabi AM, Kiaie N, Aslani S, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Implications sur le potentiel thérapeutique des statines via la modulation de l'autophagie. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9599608.
529. Fu X, Tan T, Liu P. Régulation de l'autophagie par les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:4595-604.
530. Ferraresi A, Esposito A, Girone C, Vallino L, Salwa A, Ghezzi I, et al. Le resvératrol contrecarrer la migration des cellules cancéreuses ovariennes induite par le LPA et la résistance au platine en sauvant l'autophagie médiée par Hedgehog. *Cells*. 2021;10(11).
531. El-Benawy SA, El-Sheredy HG, Ghanem HB, El-Soud AAA. La berbérine peut amplifier l'effet cytotoxique de la radiothérapie en ciblant les cellules souches cancéreuses. *Breast Cancer Management*. 2020;9(2):BMT41.
532. De Santi M, Baldelli G, Diotallevi A, Galluzzi L, Schiavano GF, Brandi G. Metformin empêche les cellules tumorigénèse par mort cellulaire liée à l'autophagie. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
533. Das A, Durrant D, Alloum FN, Xi L, Kukreja RC. Les inhibiteurs de la PDE5 comme traitements des maladies cardiaques, diabète et cancer. *Pharmacologie et thérapeutique*. 2014;147(mars):12-21.
534. Cornet-Masana JM, Banús-Mulet A, Carbó JM, Torrente MÁ, Guijarro F, Cuesta-Casanovas L, et al. Double ciblage lysosomal-mitochondrial par des antihistaminiques pour éradiquer les cellules leucémiques. *eBioMédecine*. 2019;47:221-34.
535. Choi YS, Cho HJ, Jung HJ. L'atorvastatine inhibe la prolifération des cellules souches cancéreuses gastriques dérivées de MKN45 indépendamment de la voie du mévalonate. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022;26(5):367-75.
536. Cao X, Li Y, Wang Y, Yu T, Zhu C, Zhang X, et al. La curcumine supprime la tumorigénèse par ferroptose dans le cancer du sein. *PLOS ONE*. 2022;17(1):e0261370.
537. Azadi R, Mousavi SE, Kazemi NM, Yousefi-Manesh H, Rezayat SM, Jaafari MR. Efficacité anti-inflammatoire de la nanomicelle de berbérine pour l'amélioration de l'ischémie cérébrale : formulation, caractérisation et évaluation dans un modèle de rat présentant une occlusion bilatérale des artères carotides communes. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2021;22(1):54.
538. Ansary J, Giampieri F, Forbes-Hernandez TY, Regolo L, Quinzi D, Gracia Villar S et al. Nutritionnel Valeur et rôle préventif de Nigella sativa L. et de son principal composant, la thymoquinone, dans le cancer : une revue fondée sur des preuves d'études précliniques et cliniques. *Molecules*. 2021;26(8):2108.
539. Andersson CR, Selvin T, Blom K, Rubin J, Berglund M, Jarvius M et al. Le mèbendazole est unique parmi les médicaments actifs sur la tubuline dans l'activation de la voie MEK-ERK. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
540. Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Merno-Cabanas A, Ortega JF, Mora-Rodrigues R. Effets du traitement par statines sur le contrôle glycémique et la résistance à l'insuline : une revue systématique et une méta-analyse. *Journal européen de pharmacologie*. 2023;947(mai).
541. AlGhamdi AA, Mohammed MRS, Zamzami MA, Al-Malki AL, Qari MH, Khan MI, et al. La métabolomique non ciblée identifie des voies métaboliques clés altérées par la thymoquinone dans les cellules cancéreuses leucémiques. *Nutrients*. 2020;12(6):1792.

542. Adeeyo A, Adefule A, Ofusori D, Aderinola A, Caxton-Martins E. Effets antihyperglycémiques des extraits aqueux de feuilles de gui et de Moringa oleifera chez les rats Wistar diabétiques induits par la streptozotocine. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3).
543. Abdel-Hamid NM, Abdel-Ghany MI, Nazmy MH, Amgad SW. L'extrait méthanolique de graines de Nigella sativa peut-il affecter les enzymes glyco-régulatrices dans le carcinome hépatocellulaire expérimental ? *Santé environnementale et médecine préventive*. 2013;18(1):49-56.
544. Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai MS, Tripathi P, et al. Les statines sont associées à une augmentation de la résistance et de la sécrétion d'insuline. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(11):2786-97.
545. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. Une étude d'extension en ouvert à Étudier l'innocuité et la tolérance à long terme d'un spray oromucosal de THC/CBD et d'un spray oromucosal de THC chez des patients atteints de douleurs cancéreuses en phase terminale réfractaires aux analgésiques opioïdes puissants. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
546. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et en groupes parallèles, portant sur l'efficacité, la sécurité et Tolérance de l'extrait de THC:CBD et de l'extrait de THC chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses réfractaires. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79.
547. Dawson M, Watson TR. L'effet de la forme posologique sur la biodisponibilité du mébendazole chez l'homme. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(1):87-90.
548. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Utilisation d'aspirine pour Réduction du risque d'événements vasculaires initiaux chez les patients présentant un risque modéré de maladie cardiovasculaire (ARRIVE) : un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *Lancet*. 2018 ;392(10152) :1036-46.
549. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, et al. Prévention du cancer par l'aspirine dans le cancer colorectal héréditaire (syndrome de Lynch), suivi à 10 ans et données à 20 ans issues d'un registre dans l'étude CAPP2 : un essai en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo. *Lancet*. 2020;395(10240):1855-63.
550. Ko JH, Sethi G, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, et al. Le rôle du resvératrol dans Thérapie du cancer. *Int. J Mol. Sci.* 2017;18(12).
551. Li C, Wang Q, Shen S, Wei X, Li G. Transition épithélio-mésenchymateuse médiaée par la voie de signalisation HIF-1α/VEGF La transition et l'angiogenèse jouent un rôle crucial dans l'effet anti-métastatique de la lutéoline sur les cellules de mélanome. *Phytother. Res.* 2019;33(3):798-807.
552. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Jr., Beck GJ, Bond JH, et al. Essai clinique de vitamines antioxydantes pour la prévention de l'adénome colorectal. Groupe d'étude sur la prévention des polypes. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(3):141-7.
553. Wimalawansa SJ. Bases physiologiques de l'utilisation de la vitamine D pour améliorer la santé. *Biomedicines*. 2023;11:1542.
554. Holick MF. Carence en vitamine D. *N. Engl. J. Med.* 2002;357:266-81.
555. Brandi ML. Indications sur l'utilisation de la vitamine D et des métabolites de la vitamine D dans les phénotypes cliniques. Cas cliniques. *Métabolisme osseux minier*. 2010;7(3):243-50.
556. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prévalence de la vitamine D insuffisance dans une population adulte normale. *Osteoporos. Int.* 1997;7(5):439-43.
557. Vieth R. Pourquoi les besoins optimaux en vitamine D3 sont probablement beaucoup plus élevés que ce qui est officiellement recommandé pour les adultes. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004;89-90(1-5):575-9.
558. Wimalawansa SJ. L'augmentation rapide du taux sérique de 25(OD)D stimule le système immunitaire contre les infections. *Sepsis et COVID-19. Nutrients*. 2022;14:2997.
559. Wimalawansa SJ. Moyens efficaces et pratiques de surmonter la carence en vitamine D. *J. Family Med. Santé communautaire*. 2021;8:1-8.

560. Reddy P, Edwards LR. Supplémentation en magnésium en cas de carence en vitamine D. *Am. J. Ther.* 2019;26:e124-e32.
561. Schwalfenberg GK. Vitamines K1 et K2 : le groupe émergent de vitamines nécessaires à la santé humaine. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2017;2017:6254836.
562. Duan F, Mei C, Yang L, Zheng J, Lu H, Xia Y et al. La vitamine K2 favorise PI3K/AKT/HIF-1a-glycolyse médiée qui conduit à la mort cellulaire autophagique dépendante de l'AMPK dans les cellules cancéreuses de la vessie. *Sci Rep.* 2020;10(1):7714.
563. Tokita H, Tsuchida A, Miyazawa K, Ohyashiki K, Katayanagi S, Sudo H, et al. Effets antitumoraux induits par la vitamine K2 via l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans les lignées cellulaires du cancer gastrique. *Int. J Mol. Med.* 2006;17(2):235-43.
564. Welsh J, Bak MJ, Narvaez CJ. Nouvelles perspectives sur la biologie de la vitamine K et leur pertinence pour le cancer. *Tendances Mol. Méd.* 2022;28(10):864-81.
565. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Apports alimentaires en vitamine K et incidence et mortalité du cancer : résultats de la cohorte d'Heidelberg de l'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am. J Clin. Nutr.* 2010;91(5):1348-58.
566. Carlberg C, Velleuer E. Vitamine D et risque de cancer : une analyse moléculaire. *Biochem. Pharmacol.* 2022;196:114735.
567. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamine D : modulateur du système immunitaire. *Current Opinion in Pharmacology.* 2010;10(4):482-96.
568. Bartley J. Vitamine D : rôles émergents dans l'infection et l'immunité. *Expert Review of Antiinfective Thérapie.* 2010;8(12):1359-69.
569. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC et al. Vitamine D et risque de décès par cause spécifique : revue systématique et méta-analyse d'études de cohorte observationnelles et d'études d'intervention randomisées. *BMJ.* 2014;348:g1903.
570. Ng K, Venook AP, Sato K, Yuan C, Hollis BW, Chang IW et al. Statut en vitamine D et survie des Patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : résultats de l'étude CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [Résumé]. *J. Oncologie clinique.* 2015;33:3503.
571. Sha S, Nguyen TMN, Kuznia S, Niedermaier T, Zhu A, Brenner H, et al. Preuves en situation réelle de l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans la réduction de la mortalité totale et de la mortalité par cause spécifique. *J Intern Med.* 2023;293(3):384-97.
572. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Supplémentation en vitamine D pour la prévention de la mortalité chez l'adulte. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014(1):CD007470.
573. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamine D et cancer du sein : revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2019;30:170-84.
574. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association entre la vitamine D Supplémentation et mortalité : revue systématique et méta-analyse. *BMJ.* 2019;366:i4673.
575. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Suppléments de vitamine D et Prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44.
576. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, Abrams TA, Yurgelun MB, Cleary JM, et al. Effet d'une supplémentation en vitamine D3 à haute dose par rapport à une dose standard sur la survie sans progression chez les patients atteints d'un cancer colorectal avancé ou métastatique : l'essai clinique randomisé SUNSHINE. *JAMA.* 2019;321(14):1370-9.
577. Diaz GD, Paraskeva C, Thomas MG, Binderup L, Hague A. L'apoptose est induite par l'activité Métabolite de la vitamine D3 et de son analogue EB1089 dans les cellules d'adénome et de carcinome colorectal : implications possibles pour la prévention et le traitement. *Cancer Res.* 2000;60(8):2304-12.

578. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. Le rôle de la vitamine D dans la réduction Risque et progression du cancer. *Nat. Rev Cancer.* 2014;14(5):342-57.
579. Mathieu C, Adorini L. L'avènement des analogues de la 1,25-dihydroxyvitamine D(3) Agents immunomodulateurs. *Trends Mol. Med.* 2002;8(4):174-9.
580. Zheng W, Cao L, Ouyang L, Zhang Q, Duan B, Zhou W, et al. Activité anticancéreuse du 1,25-(OH)(2)D(3) contre les lignées cellulaires du cancer du sein humain en ciblant la voie Ras/MEK/ERK. *Onco. Cibles Ther.* 2019;12:721-32.
581. Abu El Maaty MA, Wolf S. Effets du 1,25(OH)2 D3 sur les cellules cancéreuses et applications potentielles en combinaison avec des agents anticancéreux établis et putatifs. *Nutrients.* 2017;9(1).
582. Yang ES, Burnstein KL. La vitamine D inhibe la progression de la phase G1 à la phase S dans les cellules cancéreuses de la prostate LNCaP par la stabilisation de p27kip1 et la mauvaise localisation de Cdk2 dans le cytoplasme. *J Biol Chem.* 2003;278(47):46862-8.
583. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamine D et cancer du sein : inhibition de la synthèse des œstrogènes et la signalisation. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;121(1-2):343-8.
584. Palmer HG, Sanchez-Carbayo M, Ordonez-Moran P, Larriba MJ, Cordonn-Cardo C, Munoz A. Signatures génétiques de la différenciation induite par la 1alpha,25-dihydroxyvitamine D3 dans les cellules cancéreuses du côlon humain. *Cancer Res.* 2003;63(22):7799-806.
585. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, et al. La vitamine D(3) favorise la différenciation des cellules du carcinome du côlon par l'induction de l'E-cadhéchine et l'inhibition de la signalisation de la bêta-caténine. *J Cell Biol.* 2001;154(2):369-87.
586. Moreno J, Krishnan AV, Swami S, Nonn L, Peehl DM, Feldman D. La régulation du métabolisme des prostaglandines par le calcitriol atténue la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses de la prostate. *Cancer Res.* 2005;65(17):7917-25.
587. Larriba MJ, Garcia de Herreros A, Munoz A. Vitamine D et épithélial à mésenchymateux Transition. *Stem Cells Int.* 2016;2016:6213872.
588. Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Effets antiprolifératifs du 1 alpha,25-dihydroxyvitamine D(3) et analogues de la vitamine D sur les cellules endothéliales dérivées de tumeurs. *Endocrinologie.* 2002;143(7):2508-14.
589. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL et al. Circulant 25-Taux d'hydroxyvitamine D et survie chez les patients atteints de cancer colorectal. *J Clin. Oncol.* 2008;26(18):2984-91.
590. Johansson H, Spadola G, Tosti G, Mandalí M, Minisini AM, Queirolo P et al. Vitamine D Supplémentation et survie sans maladie dans le mélanome de stade II : un essai randomisé contrôlé par placebo. *Nutrients.* 2021;13(6).
591. Yuan C, Sato K, Hollis BW, Zhang S, Niedzwiecki D, Ou FS, et al. Taux plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D et survie chez les patients atteints d'un cancer colorectal avancé ou métastatique : résultats de l'étude CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin. Cancer Res.* 2019;25(24):7497-505.
592. Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, Norizoe C, Takahashi D, Shimojima A, et al. Taux sériques de vitamine D et survie des patients atteints de cancer colorectal : analyse post-hoc d'une étude de cohorte prospective. *BMC Cancer.* 2010;10:347.
593. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV, Ooi LY, Glodzik D et al. Vitamine D plasmatique La concentration influence le pronostic de survie après un diagnostic de cancer colorectal. *J Clin. Oncol.* 2014;32(23):2430-9.
594. Toriola AT, Nguyen N, Scheitler-Ring K, Colditz GA. Taux circulants de 25-hydroxyvitamine D et pronostic chez les patients atteints de cancer : une revue systématique. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23(6):917-33.

595. Tretti S, Schwartz GG, Torjesen PA, Robsahm TE. Niveaux sériques de 25-hydroxyvitamine D et Survie des patients norvégiens atteints de cancer du sein, du côlon, du poumon et de lymphome : une étude populationnelle. *Cancer Causes Control.* 2012;23(2):363-70.
596. Robsahm TE, Schwartz GG, Tretti S. La relation inverse entre la 25-hydroxyvitamine D et Survie au cancer : discussion sur la causalité. *Cancers (Bâle).* 2013;5(4):1439-55.
597. Chen QY, Kim S, Lee B, Jeong G, Lee DH, Keum N, et al. Supplémentation en vitamine D après le diagnostic Utilisation et survie chez les patients atteints de cancer : une méta-analyse. *Nutrients.* 2022;14(16).
598. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, Theodoratou E, Zgaga L, Din FVN et al. L'effet de Effets de la supplémentation en vitamine D sur la survie des patients atteints de cancer colorectal : revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Br. J Cancer.* 2020;123(11):1705-12.
599. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA, Jr., Cook NR, et al. Efficacité de la supplémentation en vitamine D(3) sur la mortalité par cancer : revue systématique et méta-analyse des données individuelles des patients d'essais contrôlés randomisés. *Ageing Res Rev.* 2023;87:101923.
600. Wang L, Wang C, Wang J, Huang X, Cheng Y. Étude observationnelle longitudinale sur les associations entre la supplémentation nutritionnelle postopératoire en vitamine D et les résultats cliniques chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage subissant une œsophagectomie. *Sci Rep.* 2016;6:38962.
601. Madden JM, Murphy L, Zgaga L, Bennett K. L'utilisation de novo de suppléments de vitamine D après le diagnostic est associé à la survie au cancer du sein. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):179-90.
602. Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, et al. Une supplémentation en vitamine D3 à raison de 4 000 unités internationales par jour pendant un an entraîne une diminution du nombre de carottes positives lors d'une nouvelle biopsie chez les sujets atteints d'un cancer de la prostate à faible risque sous surveillance active. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(7):2315-24.
603. Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, Nonn L, Giangreco AA, Li D, et al. Essai clinique randomisé sur les doses de vitamine D3 sur les taux de métabolites de la vitamine D prostatique et le marquage Ki67 chez les patients atteints de cancer de la prostate. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(4):1498-507.
604. Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ et al. Clinique améliorée Résultats associés à la supplémentation en vitamine D pendant la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique HER2+. *Clin. Breast Cancer.* 2015;15(1):e1-11.
605. Cadegiani FA. Rémission de la myasthénie grave après un traitement à dose massive de vitamine D. *Am. J. Case. Rep.* 2016;17:51-4.
606. McCullough P, Amend J. Résultats de l'administration orale quotidienne de doses allant jusqu'à 60 000 unités internationales (UI) de vitamine D3 pendant 2 à 6 ans chez 3 hommes adultes. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017;173:308-12.
607. Amon U, Yaguboglu R, Ennis M, Holick MF, Amon J. Données de sécurité chez les patients atteints de maladies auto-immunes Maladies survenues pendant un traitement à fortes doses de vitamine D3 selon le « protocole de Coimbra ». *Nutriments.* 2022;14(8).
608. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. Étude pilote évaluant l'effet de l'administration prolongée de fortes doses quotidiennes de vitamine D sur l'évolution clinique du vitiligo et du psoriasis. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):222-34.
609. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackleford D, Ferrari D, Angst E, et al. Stress chronique accélère la croissance et l'invasion du cancer du pancréas : un rôle critique de la signalisation bêta-adrénérique dans le microenvironnement pancréatique. *Brain Behav Immun.* 2014;40:40-7.
610. Yuan A, Wang S, Li Z, Huang C. Aspects psychologiques du cancer : du facteur de stress au cancer progression. *Exp Ther Med.* 2010;1(1):13-8.
611. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Régulation du microenvironnement tumoral par le système nerveux sympathique. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(9):563-72.
612. Gao G, Sun J, Gao J, Xiong L, Yu L, Gao Y. Le stress chronique favorise la croissance des ovaires Le carcinome est induit par l'augmentation des taux sériques de noradrénaline et d'interleukine-10 et la modification de l'expression de nm23 et NDRG1 dans les tissus tumoraux chez la souris nude. *Biosci Trends.* 2013;7(1):56-63.

613. Amikishieva AV, Ilinskaya SI, Nikolin VP, Popova NA, Kaledin VI. De type dépressif L'état psycho-émotionnel par rapport aux stress aigus favorise la métastase du carcinome pulmonaire de Lewis chez les souris C57BL/6J. *Exp Oncol.* 2011;33(4):222-5.
614. Partecke LI, Speerforck S, Käding A, Seubert F, Kühn S, Lorenz E et al. Le stress chronique augmente La croissance du cancer du pancréas expérimental réduit la survie et peut être antagonisée par le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques. *Pancreatology.* 2016;16(3):423-33.
615. Pantziarka P, Bouche G, Sukhatme V, Meheus L, Rooman I, Sukhatme VP. Réutilisation des médicaments en oncologie (ReDO) -Propranolol comme agent anticancéreux. *Écancermedecinescience.* 2016;10:680.
616. Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ, Chiang BS, Pimentel MA, Ma JC, et al. Le stress chronique favorise la progression de la leucémie lymphoblastique aiguë via la signalisation β -adrénergique. *Brain Behav Immun.* 2012;26(4):635-41.
617. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangnukul V et al. Le sympathique Le système nerveux induit un changement métastatique dans le cancer du sein primaire. *Cancer Res.* 2010;70(18):7042-52.
618. Rains SL, Amaya CN, Bryan BA. Les récepteurs bêta-adrénergiques sont exprimés dans divers cancers. *Oncoscience.* 2017;4(7-8):95-105.
619. Nissen MD, Sloan EK, Mattarollo SR. La signalisation β -adrénergique altère les réponses antitumorales des lymphocytes T CD8(+) à l'immunothérapie du lymphome à cellules B. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(1):98-109.
620. Pundavela J, Roselli S, Faulkner S, Attia J, Scott RJ, Thorne RF, et al. Les fibres nerveuses infiltrent le microenvironnement tumoral et sont associées à la production de facteur de croissance nerveuse et à l'invasion des ganglions lymphatiques dans le cancer du sein. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1626-35.
621. Osawa H, Printz RL, Whitesell RR, Granner DK. Régulation de la transcription du gène de l'hexokinase II et Phosphorylation du glucose par les catécholamines, l'AMP cyclique et l'insuline. *Diabète.* 1995;44(12):1426-32.
622. Montoya A, Varela-Ramirez A, Dickerson E, Pasquier E, Torabi A, Aguilera R et al. La bêta L'antagoniste des récepteurs adrénnergiques, le propranolol, modifie la signalisation mitogène et apoptotique dans le cancer du sein à un stade avancé. *Biomed J.* 2019;42(3):155-65.
623. Wolter JK, Wolter NE, Blanch A, Partridge T, Cheng L, Morgenstern DA, et al. Activité antitumorale du propranolol, antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, dans le neuroblastome. *Oncotarget.* 2014;5(1):161-72.
624. Pasquier E, Street J, Pouchy C, Carre M, Gifford AJ, Murray J, et al. Les bêta-bloquants augmentent la réponse à la chimiothérapie par des mécanismes antitumoraux et anti-angiogéniques directs dans le neuroblastome. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2485-94.
625. Entschladen F, Thyssen DA, Drell DW. Réutilisation de médicaments établis pour le traitement des métastases Indications. *Cellules.* 2016;5(1).
626. Pantziarka P, Bryan BA, Crispino S, Dickerson EB. Propranolol et cancer du sein : une étude menée dans progrès. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:ed82.
627. Hajighasemi F, Hajighasemi S. Effet du propranolol sur les facteurs angiogéniques chez l'homme lignées cellulaires hématopoïétiques in vitro. *Iran Biomed J.* 2009;13(4):223-8.
628. Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D, et al. L'invasion induite par la noradrénaline par les cellules cancéreuses du pancréas est inhibée par le propranolol. *Oncol Rep.* 2009;22(4):825-30.
629. Xia Y, Wei Y, Li ZY, Cai XY, Zhang LL, Dong XR, et al. Les catécholamines contribuent à Néovascularisation du cancer du poumon via les macrophages associés à la tumeur. *Brain Behav Immun.* 2019;81:111-21.
630. Shan T, Ma J, Ma Q, Guo K, Guo J, Li X, et al. β 2-AR-HIF-1 α : un nouvel axe de régulation de la croissance tumorale pancréatique et de l'angiogenèse induites par le stress. *Curr Mol Med.* 2013 ;13(6) :1023-34.

631. Park SY, Kang JH, Jeong KJ, Lee J, Han JW, Choi WS, et al. La noradrénaline induit le VEGF expression et angiogenèse par un mécanisme dépendant de la protéine facteur inductible par l'hypoxie-1α. *Int J Cancer.* 2011;128(10):2306-16.
632. Rico M, Baglioni M, Bondarenko M, Lalue NC, Rozados V, André N, et al. Metformine et L'association propranolol-cancer prévient la progression du cancer et les métastases dans différents modèles de cancer du sein. *Oncotarget.* 2017;8(2):2874-89.
633. Brohé L, Peulen O, Nusgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC, et al. Le propranolol sensibilise Les cellules cancéreuses de la prostate sont sensibles à l'inhibition du métabolisme du glucose et préviennent la progression du cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):7050.
634. Pasquier E, Ciccolini J, Carré M, Giacometti S, Fanciullino R, Pouchy C, et al. Propranolol Potentialise les effets anti-angiogéniques et l'efficacité antitumorale des agents de chimiothérapie : implication dans le traitement du cancer du sein. *Oncotarget.* 2011;2(10):797-809.
635. Chang PY, Huang WY, Lin CL, Huang TC, Wu YY, Chen JH, et al. Le propranolol réduit le risque de cancer : Une étude de cohorte basée sur la population. *Médecine (Baltimore).* 2015;94(27):e1097.
636. Botteri E, Munzone E, Rotmensz N, Cipolla C, De Giorgi V, Santillo B et al. Effet thérapeutique des β-bloquants chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein triple négatif. *Traitemet du cancer du sein.* 2013;140(3):567-75.
637. Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F et al. L'utilisation de bêta-bloquants est associée à une amélioration de la survie sans récidive chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2645-52.
638. Childers WK, Hollenbeck CS, Cheriyath P. Les bêta-bloquants réduisent la récidive du cancer du sein et Décès par cancer du sein : une méta-analyse. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(6):426-31.
639. Caparica R, Bruzzone M, Agostinetto E, De Angelis C, Fède Å, Ceppi M, et al. Bêta-bloquants dans Cancer du sein de stade précoce : revue systématique et méta-analyse. *ESMO Open.* 2021;6(2):100066.
640. Watkins JL, Thaker PH, Nick AM, Ramondetta LM, Kumar S, Urbauer DL, et al. Impact clinique des bêta-bloquants sélectifs et non sélectifs sur la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. *Cancer.* 2015;121(19):3444-51.
641. Hwa YL, Shi Q, Kumar SK, Lacy MQ, Gertz MA, Kapoor P et al. Les bêta-bloquants améliorent la survie Résultats chez les patients atteints de myélome multiple : une évaluation rétrospective. *Am J Hematol.* 2017;92(1):50-5.
642. De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S, Marchionni N, Botteri E, Pennacchioli E et al. Propranolol Pour le traitement hors indication des patients atteints de mélanome : résultats d'une étude de cohorte. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):e172908.
643. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. UN Essai contrôlé randomisé du propranolol oral dans l'hémangiome infantile. *N Engl J Med.* 2015;372(8):735-46.
644. Chisholm KM, Chang KW, Truong MT, Kwok S, West RB, Heerema-McKenney AE. β-Adrénergique Expression des récepteurs dans les tumeurs vasculaires. *Mod Pathol.* 2012;25(11):1446-51.
645. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. La mélatonine dans le traitement de la septicémie : justification scientifique. *J. Thorac. Dis.* 2020;12 (Suppl 1):S54-S65.
646. Jung B, Ahmad N. La mélatonine dans la prise en charge du cancer : progrès et promesses. *Cancer Res.* 2006;66:9789-93.
647. Jockers R, Delagrange P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Mise à jour sur les récepteurs de la mélatonine : IUPHAR Review 20. *Br. J Pharmacol.* 2016;173(18):2702-25.
648. Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Eells JT, Henshel DS. La mélatonine en tant que composant principal de Thérapie par la lumière rouge. *Hypothèses médicales.* 2007;69:372-6.

649. Tan DX, Reiter RJ, Zimmerman S, Hardeland R. Mélatonine : à la fois messagère de l'obscurité et participante aux actions cellulaires du rayonnement solaire non visible de la lumière proche infrarouge. *Biology*. 2023;12:89.
650. Manouchehri E, Taghipour A, Ghavami V, Ebadi A, Homaei F, Latifnejad RR. Travail de nuit Durée et risque de cancer du sein : une revue systématique et une méta-analyse mises à jour. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):89.
651. Wise J. Des travailleuses de nuit danoises atteintes d'un cancer du sein reçoivent une indemnisation. *BMJ*. 2009;338:b1152.
652. Mortezaee K, Najafi M, Farhood B, Ahmadi A, Potes Y, Shabeb D, et al. Modulation de l'apoptose par la mélatonine pour améliorer l'efficacité du traitement du cancer : une revue actualisée. *Life Sci*. 2019;228:228-41.
653. Akbarzadeh M, Movassaghpoor AA, Ghanbari H, Kheirandish M, Fathi MN, Rahbarghazi R, et al. Effet thérapeutique potentiel de la mélatonine sur le cancer de l'ovaire humain par inhibition de l'invasion et de la migration des cellules souches cancéreuses. *Sci Rep*. 2017;7(1):17062.
654. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Rosales-Corral SA, Escames G. Inhibition du pyruvate mitochondrial déshydrogénase kinase : un mécanisme proposé par lequel la mélatonine amène les cellules cancéreuses à surmonter la glycolyse cytosolique, à réduire la biomasse tumorale et à inverser l'insensibilité à la chimiothérapie. *Res. Mélatonine* 2019;2:105-19.
655. Sanchez-Sanchez AM, Antolin I, Puente-Moncada N, Suarez S, Rodriguez C. La cytotoxicité de la mélatonine est associée à l'inhibition de l'effet Warburg dans les cellules du sarcome d'Ewing. *PloS ONE*. 2015;10:e0135420.
656. Hevia D, Gonzalez-Menendez P, Fernandez-Fernandez M, Cueto S, Rodriguez-Gonzalez P, Garcia-Alonso JL, et al. La mélatonine diminue le métabolisme du glucose dans les cellules cancéreuses de la prostate : une étude métabolomique résolue par isotope stable (13)C. *Int. J Mol. Sci.* 2017;18(8).
657. Perfilyeva YV, Ostapchuk YO, Abdolla N, Tleulieva R, Krasnoshtanov VC, Belyaev NN. La mélatonine exogène augmente l'expression de CD62L par les lymphocytes chez les souris âgées dans des conditions inflammatoires et non inflammatoires. *Immunol. Invest.* 2019;48(6):632-43.
658. Liu H, Xu L, Wei JE, Xie MR, Wang SE, Zhou RX. Rôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ dans l'inhibition, par la mélatonine, de la croissance des cellules cancéreuses gastriques murines *in vivo* et *in vitro*. *Anat. Rec.* 2011;294(5):781-8.
659. Shiu SY, Law IC, Lau KW, Tam PC, Yip AW, Ng WT. La mélatonine a ralenti les premières réactions biochimiques Progression d'un cancer de la prostate hormono-résistant chez un patient dont le tissu tumoral prostatique exprimait le sous-type de récepteur MT1. *J Pineal Res.* 2003;35(3):177-82.
660. Tomov B, Popov D, Tomova R, Vladov N, Den Otter W, Krastev Z. Réponse thérapeutique de Carcinome hépatocellulaire réfractaire après administration des immunomodulateurs IL-2, BCG et mélatonine. *Anticancer Res.* 2013;33(10):4531-5.
661. Smorodin E, Chuzmarov V, Veidebaum T. Le potentiel du traitement intégratif du cancer par la mélatonine et le défi de l'hétérogénéité dans les études populationnelles : un rapport de cas Cancer du côlon et revue de la littérature. *Curr Oncol.* 2024;31(4):1994-2023.
662. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G. La mélatonine dans le traitement du cancer : une revue systématique de essais contrôlés randomisés et méta-analyse. *J Pineal Res.* 2005;39(4):360-6.
663. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ. La mélatonine comme traitement adjuvant du cancer avec ou sans chimiothérapie : une revue systématique et une méta-analyse d'essais randomisés. *Integrative Cancer Therapies*. 2012;11:293-303.
664. Wang VM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu VZ, Dong TF, et al. L'efficacité et l'innocuité de la mélatonine en chimiothérapie ou radiothérapie concomitante pour les tumeurs solides : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012;69:1213-20.

665. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformine dans le cancer : défis translationnels. *J Mol. Endocrinol.* 2012;48(3):R31-R43.
666. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. La metformine inhibe les mammifères Cible de l'initiation de la traduction dépendante de la rapamycine dans les cellules cancéreuses du sein. *Cancer Res.* 2007;67(22):10804-12.
667. Andrzejewski S, Siegel PM, St-Pierre J. Profils métaboliques associés à l'efficacité de la metformine dans le cancer. *Front. Endocrinol.* 2018;9:372.
668. Barrios-Bernal P, Zatarain-Barron ZL, Hernandez-Pedro N, Orozco-Morales M, Olivera-Ramirez A, Avila-Moreno F, et al. Allons-nous débloquer le bénéfice de la metformine pour les patients atteints de cancer du poumon ? Leçons tirées des données actuelles et des nouvelles hypothèses. *Pharmaceuticals.* 2022;15:786.
669. Saraei P, Asadi L, Kakar MA, Moradi-Kor N. Les effets bénéfiques de la metformine sur le cancer Prévention et traitement : un examen complet des progrès récents. *Cancer Management and Research.* 2019;11:3295-313.
670. Shi P, Liu W, Tala, Wang H, Li F, Zhang H, et al. La metformine supprime le cancer du sein triple négatif Cellules souches cancéreuses en ciblant KLF5 pour sa dégradation. *Cell Discov.* 2017;3:17010.
671. Lega IC, Shah PS, Margel D, Beyene J, Rochon PA, Lipscombe LL. L'effet de la metformine sur Mortalité après cancer chez les patients diabétiques. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1974-84.
672. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. La metformine est associée à un bénéfice de survie dans le cancer Patients atteints de diabète de type 2 concomitant : revue systématique et méta-analyse. *Oncologist.* 2013;18(12):1248-55.
673. Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, Liu Y, Cui A, Liang ZL et al. Avantages de la metformine en termes de survie pour le traitement colorectal Patients atteints de cancer et de diabète : revue systématique et méta-analyse. *PloS ONE.* 2014;9(3):e91818.
674. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. La metformine comme traitement adjuvant du cancer : une étude Revue systématique et méta-analyse. *Annals of Oncolog.* 2016;27:2184-95.
675. Eibl G, Rozengurt E. Metformine : revue de l'épidémiologie et des mécanismes d'action dans le cancer du pancréas cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40:865-78.
676. Jimenez-Vacas JM, Herrero-Aguayo V, Montero-Hidalgo AJ, Saez-Martinez P, Gomez-Gomez E. Preuves cliniques, cellulaires et moléculaires des effets antitumoraux additifs des biguanides et des statines dans le cancer de la prostate. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;106:e696-e710.
677. Wang Y, Liu G, Tong D, Parmar H, Hasenmayer D, Yuan W, et al. La metformine réprime les androgènes-cancers de la prostate dépendants et indépendants des androgènes en ciblant le récepteur des androgènes. *Prostate.* 2015;75:1187-96.
678. Buczynska A, Sidorkiewicz I, Kretowski AJ, Zbucka-Kretowska M, Adamska A. Metformin intervention - Une panacée pour le traitement du cancer ? *Cancers.* 2022;14:1336.
679. Stopsack KH, Ziehr DR, Rider JR, Giovannucci EL. Metformine et mortalité par cancer de la prostate : une méta-analyse. *Cancer Causes Control.* 2016;27(1):105-13.
680. Giordano A, Tommonaro G. Curcumine et cancer. *Nutrients.* 2019;11:2376.
681. Pal S, Bhattacharyya S, Choudhuri T, Datta GK, Das T, Sa G. Amélioration de la déplétion du nombre de cellules immunitaires et potentialisation du système de détoxicification déprimé chez les souris porteuses de tumeurs par la curcumine. *Cancer Detect. Prev.* 2005;29(5):470-8.
682. Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, et al. Effets cliniques de la curcumine dans l'amélioration du traitement du cancer : une revue systématique. *BMC Cancer.* 2020;20(1):791.
683. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumine et cancer : une maladie « vieille » avec une solution « ancestrale ». *Cancer Lett.* 2008;267(1):133-64.

684. Santosa D, Suharti C, Riwanto I, Dharmana E, Pangarsa EA, Setiawan B et al. La curcumine comme Traitement adjuvant pour améliorer la rémission chez les patients atteints de myélome : un essai clinique pilote randomisé. Caspienne. J Interne Méd. 2022;13(2):375-84.
685. Cho JW, Lee KS, Kim CW. La curcumine atténue l'expression de l'IL-1b, de l'IL-6 et du TNF-a ainsi que de la cycline E dans les cellules HaCaT traitées au TNF-a ; NF- κ B et les MAPK comme cibles potentielles en amont. Int. J Mol. Med. 2007;19(3):469-74.
686. Xiang DB, Zhang KQ, Zeng YL, Yan QZ, Shi Z, Tuo QH, et al. Curcumine : d'une « panacée » controversée à des produits antinéoplasiques efficaces. Medicine (Baltimore). 2020 ;99(2) :e18467.
687. Moghaddam SJ, Barta P, Mirabolfathinejad SG, Ammar-Aouchiche Z, Garza NT, Vo TT, et al. La curcumine inhibe l'inflammation des voies respiratoires de type BPCO et la progression du cancer du poumon chez la souris. Carcinogénèse. 2009;30(11):1949-56.
688. Wang JY, Wang X, Wang XJ, Zheng BZ, Wang Y, Wang X, et al. La curcumine inhibe la croissance via la voie Wnt/ β -caténine dans les cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules. Eur Rev Med Pharmacol. Sci. 2018;22(21):7492-9.
689. Alexandrow MG, Song LJ, Altiock S, Gray J, Haura EB, Kumar NB. Curcumine : une nouvelle voie Stat3 Inhibiteur pour la chimioprévention du cancer du poumon. Eur J Cancer Prev. 2012;21(5):407-12.
690. Ye MX, Li Y, Yin H, Zhang J. Curcumine : mécanismes moléculaires et cibles d'intervention mis à jour dans le cancer du poumon humain. Int. J Mol. Sci. 2012;13(3):3959-78.
691. Katta S, Srivastava A, Thangapazham RL, Rosner IL, Cullen J, Li H et al. Gène curcumine Réponse d'expression dans les cellules cancéreuses de la prostate métastatiques dépendantes et indépendantes des hormones. Int. J Mol. Sci. 2019;20(19).
692. Mach CM, Mathew L, Mosley SA, Kurzrock R, Smith JA. Détermination de la dose minimale efficace et du schéma posologique optimal de la curcumine liposomale dans un modèle de xénogreff de cancer du pancréas humain. Anticancer Res. 2009;29(6):1895-9.
693. Lee JC, Kinniry PA, Arguiri E, Serota M, Kanterakis S, Chatterjee S et al. Curcumine alimentaire Augmente les défenses antioxydantes dans les poumons, atténue la fibrose pulmonaire radio-induite et améliore la survie chez la souris. Radiat. Res. 2010;173(5):590-601.
694. Panahi Y, Darvishi B, Ghanei M, Jowzi N, Beiraghdar F, Varnamkhasti BS. Mécanismes moléculaires des effets inhibiteurs des curcumines sur la tumorigénèse, l'angiogenèse et les métastases, avec un intérêt particulier pour la voie NF- κ B. Cytokine Growth Factor Rev. 2016;28:21-9.
695. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL et al. Phase II Essai de curcumine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas avancé. Clin. Cancer Res. 2008;14(14):4491-9.
696. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Essai clinique de phase IIa de la curcumine pour la prévention des néoplasies colorectales. Cancer Prev. Res (Phila). 2011;4(3):354-64.
697. Li Y, Zhang T. Ciblage des cellules souches cancéreuses par la curcumine et applications cliniques. Cancer Lett. 2014;346(2):197-205.
698. Zoi V, Galani V, Lianos GD, Voulgaris S, Kyritsis AP, Alexiou GA. Le rôle de la curcumine dans le traitement du cancer. Biomédicaments. 2021 ;9(9).
699. Aggarwal BB, Sethi G, Ahn KS, Sandur SK, Pandey MK, Kunnumakkara AB et al. Signal de ciblage-Transducteur-et-activateur-de-transcription-3 pour la prévention et le traitement du cancer : cible moderne, solution ancienne. Ann. NY Acad. Sci. 2006 ;1091 :151-69.
700. Pandey A, Vishnoi K, Mahata S, Tripathi SC, Misra SP, Misra V, et al. La berbérine et la curcumine ciblent la survivine et STAT3 dans les cellules cancéreuses gastriques et potentialisent l'action du 5-fluorouracile, un agent chimiothérapeutique standard. Nutr. Cancer. 2015;67(8):1293-304.

701. Yim-im W, Sawatdichaikul O, Semsri S, Horata N, Mokmak W, Tongsima S et al. Analyses informatiques d'analogues de curcuminoïdes contre le domaine kinase de HER2. Bioinformatique BMC. 2014;15(1):261.
702. Hu S, Xu Y, Meng L, Huang L, Sun H. La curcumine inhibe la prolifération et favorise l'apoptose des cellules. Cellules cancéreuses du sein. Exp Ther. Med. 2018;16(2):1266-72.
703. Wang K, Fan H, Chen Q, Ma G, Zhu M, Zhang X, et al. La curcumine inhibe la glycolyse aérobie et induit l'apoptose mitochondriale via l'hexokinase II dans les cellules cancéreuses colorectales humaines in vitro. Anticancer Drugs. 2015;26(1):15-24.
704. Starok M, Preira P, Vayssade M, Haupt K, Salome L, Rossi C. Inhibition de l'EGFR par la curcumine dans Cellules cancéreuses : un double mode d'action. Biomacromolecules. 2015;16(5):1634-42.
705. Sun XD, Liu XE, Huang DS. La curcumine induit l'apoptose des cellules cancéreuses du sein triple négatif par Inhibition de l'expression de l'EGFR. Mol. Med Rep. 2012;6(6):1267-70.
706. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. Protéines de la phase aiguë Réponse et durée de survie des patients atteints d'un cancer du pancréas. Cancer. 1995;75(8):2077-82.
707. James MI, Iwuji C, Irving G, Karmokar A, Higgins JA, Griffin-Teal N, et al. La curcumine inhibe les phénotypes des cellules souches cancéreuses dans des modèles ex vivo de métastases hépatiques colorectales et est cliniquement sûre et bien tolérée en association avec la chimiothérapie FOLFOX. Cancer Lett. 2015;364(2):135-41.
708. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D. Est-ce la curcumine La biodisponibilité pose problème chez l'homme : enseignements tirés des essais cliniques. Avis d'experts sur les médicaments Métabolisme et toxicologie. 2019;15:705-33.
709. Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, et al. Essai de phase I d'escalade de dose de docétaxel plus curcumine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé et métastatique. Cancer Biol Ther. 2010;9(1):8-14.
710. Ghalaut VS, Sangwan L, Dahiya K, Ghalaut PS, Dhankhar R, Saharan R. Effet du traitement par imatinib avec ou sans poudre de curcuma sur les niveaux d'oxyde nitrique dans la leucémie myéloïde chronique. J Oncol. Pharm Pract. 2012;18(2):186-90.
711. Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Ehtejab G. Essai clinique pilote sur les effets radioprotecteurs de la supplémentation en curcumine chez les patients atteints de cancer de la prostate. J. Cancer. Sci. Ther. 2013;5:320-4.
712. Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, et al. Étude de phase I/II d'une chimiothérapie à base de gemcitabine associée à la curcumine chez des patients présentant une résistance à la gemcitabine. cancer du pancréas. Cancer Chemother. Pharmacol. 2011;68(1):157-64.
713. Mahammedi H, Planchat E, Pouget M, Durando X, Curé H, Guy L, et al. La nouvelle combinaison docétaxel, prednisone et curcumine chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration : une étude pilote de phase II. Oncology. 2016;90(2):69-78.
714. Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. La curcumine combinée à la chimiothérapie FOLFOX est sûre et bien tolérée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dans un essai randomisé de phase IIa. J Nutr. 2019;149(7):1133-9.
715. Pastorelli D, Fabricio ASC, Giovanis P, D'Ippolito S, Fiduccia P, Soldà C, et al. Le complexe phytosomique de curcumine, utilisé comme thérapie complémentaire du cancer du pancréas avancé, améliore la sécurité et l'efficacité de la gemcitabine : résultats d'un essai prospectif de phase II. Pharmacol. Res. 2018;132:72-9.
716. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Amélioration de la survie et du bénéfice clinique avec la gemcitabine en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé : un essai randomisé. J Clin. Oncol. 1997;15(6):2403-13.
717. Saghatelian T, Tanayan A, Janoyan N, Tadevosyan A, Petrosyan H, Hovhannisan A et al. Efficacité et innocuité de la curcumine en association avec le paclitaxel chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avancé : essai clinique comparatif, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Phytomedicine. 2020;70:153218.

718. Guorgui J, Wang R, Mattheolabakis G, Mackenzie GG. Curcumine formulée dans un lipide solide Les nanoparticules ont amélioré l'efficacité du traitement du lymphome de Hodgkin chez la souris. *Arch Biochem Biophys.* 2018;648:12-9.
719. Moballegh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Tavakol S et al. Administration de curcumine par des nanoparticules biosourcées : une revue. *Molecules.* 2020;25:689.
720. Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, Aslani S. La thérapie par nano-curcumine, une méthode prometteuse pour moduler les cytokines inflammatoires chez les patients atteints de COVID-19. *International Immunopharmacology.* 2020;89:107088.
721. Ahmadi R, Salari S, Reihani H, Eslami S. Efficacité de la formulation orale de nano-curcumine dans le Prise en charge des cas de COVID-19 légers à modérés en ambulatoire : un essai clinique randomisé en triple aveugle contrôlé par placebo. *Food Science & Nutrition.* 2021;9:4068-75.
722. Rahimi HR, Nedaeinia R, Shamloo AS, Nikdoust S. Nouveau système d'administration pour les produits naturels : Formulations de nano-curcumine. *AJP.* 2016;6:383.
723. Skiba MB, Luis PB, Alfafara C, Billheimer D, Schneider C, Funk JL. Teneur en curcuminoïdes et marqueurs de qualité liés à la sécurité des compléments alimentaires à base de curcuma vendus dans un marché de détail urbain aux États-Unis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62(14):e1800143.
724. Desai P, Ann D, Wang J, Prabhu S. Cancer du pancréas : progrès récents dans les thérapies basées sur les nanoformulations. *Crit Rev Ther. Drug Carrier Syst.* 2019;36(1):59-91.
725. Nguyen HT, Phung CD, Thapa RK, Pham TT, Tran TH, Jeong JH, et al. Nanoparticules multifonctionnelles comme système d'administration de polyaniline et de méthotrexate ciblant le récepteur de la somatostatine pour une thérapie chimio-photothermique combinée. *Acta Biomater.* 2018;68:154-67.
726. Tan BL, Norhaizan ME. Chimiothérapie combinée à la curcumine : implication et efficacité dans le cancer. *Molecules.* 2019;24(14).
727. Avis à la Food and Drug Administration des États-Unis de la conclusion selon laquelle l'utilisation prévue de la curcumine est généralement reconnue comme sûre. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory> ; 2018.
728. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM et al. Augmentation de la dose d'une formulation de curcuminoïde. *Complément BMC alternatif. Méd.* 2006;6:10.
729. Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Nouzari SM, Jalalian HR. Effets antioxydants de la biodisponibilité-Amélioration des curcuminoïdes chez les patients atteints de tumeurs solides : un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. *Journal of Functional Foods.* 2014;6:615-22.
730. Halegoua-Demarzio D, Navarro V, Ahmad J, Avula B, Barnhart H, Barratt AS, et al. Atteinte hépatique associée au curcuma - Un problème croissant : dix cas du réseau d'étude des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse [DILIN]. *Am. J. Med.* 2022.
731. Volak LP, Ghirmai S, Cashman JR, MH C. Les curcuminoïdes inhibent plusieurs cytochromes P450 humains, l'UDP-glucuronosyltransférase et les sulfotransférases, tandis que la pipérine est un inhibiteur relativement sélectif du CYP3A4. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1594-605.
732. Pavithra BH, Prakash N, Jayakumar K. Modification de la pharmacocinétique de la norfloxacine suite à l'administration orale de curcumine chez le lapin. *J Vétérinaire. Sci.* 2009;10(4):293-7.
733. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Activités anticoagulantes de la curcumine et de son dérivé. *BMB Rep.* 2012;45(4):221-6.
734. Tang M, Hu X, Wang Y, Yao X, Zhang W. L'ivermectine, un médicament anticancéreux potentiel dérivé d'un Médicament antiparasitaire. *Recherche pharmacologique.* 2021;163:105207.
735. Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Duenas-Gonzalez A. L'ivermectine, un médicament à cibles multiples : d'une part, à un Agent antiparasitaire et médicament anticancéreux repositionné. *Am. J. Cancer Res.* 2018;8:317-31.
736. Liu J, Zhang K, Cheng L, Zhu H, Xu T. Progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents aux effets antitumoraux de l'ivermectine. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:285-96.

737. Didier A, Loor F. L'ivermectine, dérivé de l'abamectine, est un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P. Médicaments anticancéreux. 1996;7(7):745-51.
738. Li MY, Zhang J, Lu X, Zhou D, Deng XF, Liu QX, et al. L'ivermectine induit une autophagie non protectrice en régulant négativement PAK1 et l'apoptose dans les cellules d'adénocarcinome pulmonaire. Cancer Chemother Pharmacol. 2023.
739. Dou Q, Chen HN, Wang K, Yuan K, Lei Y, Li K, et al. L'ivermectine induit l'autophagie cytostatique par Blocage de l'axe PAK1/Akt dans le cancer du sein. Cancer Res. 2016;76(15):4457-69.
740. Diao H, Cheng N, Zhao Y, Xu H, Dong H, Thamm DH et al. L'ivermectine inhibe la mammaire canine Croissance tumorale par la régulation de la progression du cycle cellulaire et de la signalisation WNT. BMC Vet. Res. 2019;15(1):276.
741. Melotti A, Mas C, Kuciak M, Lorente-Trigos A, Borges I, Altaba A. Le médicament contre la cécité des rivières L'ivermectine et les lactones macrocycliques apparentées inhibent les réponses de la voie WNT-TCF dans le cancer humain. EMBO Mol. Med. 2014;6(10):1263-78.
742. Diana A, Carlino F, Franzese E, Oikonomidou O, Criscitiello C, De VF, et al. Cancer du sein triple négatif précoce : traitement conventionnel et nouveaux paysages thérapeutiques. Cancers (Bâle). 2020;12(4).
743. Kwon YJ, Petrie K, Leibovitch BA, Zeng L, Mezei M, Howell L, et al. Inhibition sélective de SIN3 Corépresseur associé aux avermectines : une nouvelle stratégie thérapeutique dans le cancer du sein triple négatif. Mol. Cancer Ther. 2015;14(8):1824-36.
744. Chen L, Bi S, Wei Q, Zhao Z, Wang X. L'ivermectine supprime la croissance tumorale et les métastases par la dégradation de PAK1 dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage. J. Cell. Mol. Med. 2020;24:5387-401.
745. Nappi L, Aguda AH, Nakouzi NA, Lelj-Garolla B, Beraldi E, Lallous N et al. L'ivermectine inhibe HSP27 et potentialise l'efficacité du ciblage des oncogènes dans les modèles de tumeurs. J Clin. Investir. 2020;130(2):699-714.
746. Sharmeen S, Skrtic M, Sukhai MA, Hurren R, Gronda M, Wang X et al. L'agent antiparasitaire L'ivermectine induit une hyperpolarisation membranaire dépendante du chlorure et la mort cellulaire dans les cellules leucémiques. Blood. 2010;116(18):3593-603.
747. Hu B, Tan H, Yu L, Liao Q, Guo W. Réutilisation de l'ivermectine pour renforcer l'efficacité de la chimiothérapie dans l'ostéosarcome. Hum Exp Toxicol. 2022;41:9603271221143693.
748. Draganov D, Han Z, Rana A, Bennett N, Irvine DJ, Lee PP. L'ivermectine transforme les tumeurs froides en tumeurs chaudes et agit en synergie avec le blocage des points de contrôle immunitaire pour le traitement du cancer du sein. npj Beast Cancer. 2021;7:22.
749. de Castro CG, Gregorian LJ, Burger JA. L'administration continue d'ivermectine à forte dose semble être sans danger chez Les résultats obtenus chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë pourraient éclairer la réorientation clinique de ces traitements pour l'infection à la COVID-19. Leuk. Lymphoma. 2020;61:2536-7.
750. Ishiguro T, Ishiguro RH, Ishiguro M, Toki A, Terunuma H. Effet antitumoral synergique du dichloroacétate et de l'ivermectine. Cureus. 2022;14(2):e21884.
751. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP. Réutilisation de médicaments en oncologie (ReDO) - le mèbendazole comme agent anticancéreux. écancer. 2014;8:443.
752. Guerini AE, Triggiani L, Maddalo M, Bonu ML, Frassine F, Baiguini A, et al. Le mèbendazole comme Candidats au repositionnement de médicaments en oncologie : une revue exhaustive de la littérature actuelle. Cancers. 2019;11:1284.
753. Meco D, Attina G, Mastrangelo S, Navarra P, Ruggiero A. Perspectives émergentes sur le Le mèbendazole, un antiparasitaire, comme médicament repositionné pour le traitement des cancers du cerveau. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:1334.

754. Nygren P, Larsson R. Repositionnement de médicaments du laboratoire au chevet du patient : rémission tumorale par le médicament antihelminthique mèbendazole dans le cancer du côlon métastatique réfractaire. *Acta Oncol.* 2014;53(3):427-8.
755. Dobrosotskaya IY, Hammer GD, Schteingart DE, Maturen KE, Worden FP. Mèbendazole Monothérapie et contrôle à long terme de la maladie dans le carcinome corticosurrénalien métastatique. *Endocr Pract.* 2011;17(3):e59-e62.
756. Chiang RS, Syed AB, Wright JL, Montgomery B, Srinivas S. Le fenbendazole potentialise l'activité antitumorale effet : Une série de cas. *Clin. Oncol. Case Rep.* 2021;4:2.
757. Sasaki JI, Ramesh R, Chada S, Gomoy Y, Roth JA, Mukhopadhyay T. Le médicament antihelminthique Le mèbendazole induit un arrêt mitotique et l'apoptose en dépolymérisant la tubuline dans les cellules cancéreuses pulmonaires non à petites cellules. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2002;2:1201-9.
758. Bai RY, Staedtke V, Rudin CM, Bunz F, Figgins GJ. Traitement efficace de diverses affections Modèles de médroloblastome avec le mèbendazole et son impact sur l'angiogenèse tumorale. *Neuro-Oncology.* 2015;17:545-54.
759. Doudican NA, Byron AA, Pollock PM, Orlow SJ. La régulation négative de XIAP accompagne le mèbendazole Inhibition de la croissance dans les xénogreffes de mélanome. *Médicaments anticancéreux.* 2013;24:181-8.
760. Simbulan-Rosenthal CM, DDakshanamurthy S, Gaur A, Chen YS, Fang HB, Abdussamad M et al. L'anthelminthique mèbendazole, repositionné en association avec le tramétinib, supprime le mélanome NRASQ61k réfractaire . *Oncotarget.* 2017;8:12576-95.
761. Walk-Vorderwulbecke V, Pearce K, Brooks T, Hubank M, Zwaan cM, Edwards AD, et al. Ciblage de la leucémie myéloïde aiguë par dégradation de c-MYB induite par un médicament. *Leukemia.* 2018;32:882-9.
762. Tan Z, Chen L, Zhang S. Modélisation complète et découverte du mèbendazole comme nouvelle molécule Inhibiteur de la kinase interagissant avec TRAF2 et NCK. *Scientific Reports.* 2016;6:33534.
763. Pinto LC, Soares BM, de Jesus Viana Pinheiro J, Riggins GJ, Assumpcao PP, Burbano RM et al. Le mèbendazole, un médicament antihelminthique, inhibe la croissance, la migration et l'invasion dans un modèle de cellules cancéreuses gastriques. *Toxicology in Vitro.* 2015;29:2038-44.
764. Pinto LC, de Fatima Aquino Moreira-Nunes C, Soares BM, Rodriguez Burbano RM, de Lemos JA, Monténégro R. Le mèbendazole, un médicament antiparasitaire, inhibe l'expression des transporteurs de médicaments dans le modèle préclinique de carcinose péritonéale gastrique. *Toxicologie in Vitro.* 2017;43:87-91.
765. Nygren P, Fryknas M, Agerup B, Larsson R. Repositionnement du médicament antihelminthique mèbendazole pour le traitement du cancer du côlon. *J. Cancer res. Clin. Oncol.* 2013;139:2133-40.
766. Gallia GL, Holdhoff M, Brem H, Joshi AD, Hann CL, Bai RY, et al. Mèbendazole et témozolamide chez les patients atteints de gliomes de haut grade nouvellement diagnostiqués : résultats d'un essai clinique de phase 1. *Neuro-Oncology Advances.* 2021;3:1-8.
767. Caccamo AE, Scaltriti M, Caporali A, D'Arca D, Scorcioni F, Astancolle S, et al. Le détachement cellulaire et l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales prostataques immortalisées sont associés à une accumulation précoce d'une isoforme nucléaire de 45 kDa de la clusterine. *Biochem. J.* 2004;382:157-68.
768. Scaltriti M, Santamaria A, Paciucci R, Bettuzzi S. La clusterine intracellulaire induit un arrêt de phase G2-M et la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses de la prostate PC-3. *Cancer Research.* 2004;64:6174-82.
769. Liao S, Umekita Y, Guo J, Kokontis JM, Hiipakka RA. Inhibition de la croissance et régression des tumeurs humaines de la prostate et du sein chez les souris athymiques par le gallate d'épigallocatéchine de thé. *Lettres sur le cancer.* 1995 ; 96 : 239-43.
770. El-Nashar HA, Aly SH, Ahmadi A, El-Shazly M. L'impact des polyphénols dans la prise en charge de Cancer du sein : aspects mécanistiques et brevets récents. Brevets récents sur la découverte de médicaments anticancéreux. 2022 ;17 :358-79.
771. Kubatka P, Mazurakova A, Samec M, Koklesova L, Zhai K, Kajo K, et al. Flavonoïdes contre l'inflammation non physiologique attribuée à l'initiation, au développement et à la progression du cancer - voies 3PM. *EPMA Journal.* 2021;12:559-87.

772. Katiyar S, Mukhtar H. Le thé en chimioprévention. *International Journal of Oncology*. 1996;8:221-38.
773. Maechler P, Wollheim CB. Le glutamate mitochondrial agit comme messager dans la réponse induite par le glucose. Exocytose de l'insuline. *Nature*. 1999;402:685-9.
774. Rashidi B, Malekzadeh M, Goodarzi M, Masoudifar A, Mirzaei H. Le thé vert et ses effets anti-angiogéniques. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:949-56.
775. Lin CH, Shen YA, Hung PH, Yu YB, Chen YJ. L'épigallocatéchine gallate, un polyphénol présent dans le thé vert, inhibe les caractéristiques de type souche et la transition épithélio-mésenchymateuse dans les lignées cellulaires du cancer du nasopharynx. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:201.
776. Bonuccelli G, Sotgia F, Lisanti MP. Le thé vert matcha (MGT) inhibe la propagation du cancer Les cellules souches cancéreuses (CSC) agissent en ciblant le métabolisme mitochondrial, la glycolyse et de multiples voies de signalisation cellulaire. *Aging (Albany, NY)*. 2018;10(8):1867-83.
777. Yoon JW, Lee JS, Kim BM, Ahn J, Yang KM. La catéchine-7-O-xyloside induit l'apoptose via Stress du réticulum endoplasmique et dysfonctionnement mitochondrial dans les cellules H1299 du carcinome pulmonaire non à petites cellules humain. *Oncology Reports*. 2014;31:314-20.
778. Sun H, Yin M, Hao D, Shen Y. Activité anticancéreuse de la catéchine contre les cellules de carcinome pulmonaire A549 par induction de l'inhibiteur de la kinase cycline p21 et suppression de la cycline E1 et de p-AKT. *Appl. Sci.* 2020;10:2065.
779. Song Q, Zhang G, Wang B, Cao G, Li D, Wang Y, et al. Renforcement de l'immuno-Oncothérapie consistant à transformer une tumeur « froide » en tumeur « chaude » grâce à des nanogels pénétrants réactifs. *ACS Appl. Mater. Interface*. 2021;13:36824-38.
780. Menon DR, Li Y, Yamauchi T, Osborne DG, Vaddi PK, wempe MF et al. L'EGCG inhibe la tumeur Croissance du mélanome par le ciblage de la voie de signalisation JAK-STAT et de son axe PD-L1/PD-L2-PD1 en aval dans les tumeurs et amélioration des réponses des lymphocytes T cytotoxiques. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1081.
781. McCarty MF, Iloki-Assanga S, Lujany LML. Le ciblage nutraceutique de la voie de signalisation TLR4 présente un potentiel pour la prévention de la cachexie cancéreuse. *Med Hypotheses*. 2019;132:109326.
782. Mukherjee S, Hussaini R, White R, Atwi D, Fried A, Sampat S et al. TriCurin, un synergique Une formulation de curcumine, de resvératrol et d'épicatéchine gallate repolarise les macrophages associés aux tumeurs et déclenche une réponse immunitaire entraînant la suppression des tumeurs HPV+. *Cancer Immunologie Immunothérapie*. 2018;67:761-74.
783. Xu P, Yan F, Zhao Y, Chen X, Sun S, Wang Y, et al. Le polyphénol EGCG du thé vert atténue l'immunosuppression médiaée par les MDSC via des voies canoniques et non canoniques dans un modèle murin de cancer du sein 4T1. *Nutrients*. 2020;12:1042.
784. Shanafelt TD, Lee YK, Call TG, Nowakowski GS, Dingli D, Zent CS et al. Effets cliniques de l'administration orale Extraits de thé vert chez quatre patients atteints de lymphomes B de bas grade. *Leuk Res*. 2006;30(6):707-12.
785. Michael A, Hedayati B, Dalglish AG. Régression de la maladie dans le mélanome malin : résolution spontanée ou résultat d'un traitement par antioxydants, thé vert et cœurs d'ananas ? Un rapport de cas. *Integr Cancer Ther*. 2007;6(1):77-9.
786. Lemanne D, Block KI, Kressel BR, Sukhatme VP, White JD. Un cas de rémission moléculaire complète et durable d'une leucémie lymphoïde chronique après traitement par l'épigallocatéchine-3-gallate, un extrait de thé vert. *Cureus*. 2015;7(12):e441.
787. Shanafelt TD, Call TG, Zent CS, LaPlant B, Bowen DA, Roos M et al. Essai de phase I sur l'administration orale quotidienne Polyphenon E chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique asymptomatique de stade Rai 0 à II. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3808-14.
788. Rogovskii VS, Popov SV, Sturov NV, Shimanovski NL. La possibilité de mesures préventives et Utilisation thérapeutique des catéchines du thé vert dans le cancer de la prostate. Agents anticancéreux en médecine Chimie. 2019;19:1223-31.

789. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hépatotoxicité du thé vert : une mise à jour. Cambre. Toxicol. 2015;89:1175-91.
790. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, et al. Oméga-3 Acides gras polyinsaturés et cancer : leçons tirées des essais cliniques. Cancer Metastasis Rev. 2015;34(3):359-80.
791. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Acides gras polyinsaturés oméga-3 pour le traitement et la prévention du cancer colorectal. Gut. 2012;61(1):135-49.
792. Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Acides gras oméga-3 pour la prévention du cancer du sein et survie. Breast Cancer Res. 2015;17(1):62.
793. Xue M, Wang Q, Zhao J, Dong L, Ge Y, Hou L, et al. L'acide docosahexaénoïque inhibe la voie Wnt/β- Voie de la caténine et suppression des cellules cancéreuses du sein in vitro et in vivo. J Nutr Biochem. 2014;25(2):104-10.
794. Corsetto PA, Montorfano G, Zava S, Jovenitti IE, Cremona A, Berra B et al. Effets des AGPI n-3 sur les cellules cancéreuses du sein par leur incorporation dans la membrane plasmique. Lipids Health Dis. 2011;10:73.
795. Vasudevan A, Yu Y, Banerjee S, Woods J, Farhana L, Rajendra SG, et al. L'acide gras oméga-3 est un Agent préventif potentiel du cancer colorectal récidivant. Cancer Prev Res (Phila). 2014;7(11):1138-48.
796. De Carlo F, Witte TR, Hardman WE, Claudio PP. L'acide eicosapentaénoïque oméga-3 diminue l'expression du marqueur CD133 des cellules souches cancéreuses du côlon tout en augmentant la sensibilité à chimiothérapie. PLoS One. 2013;8(7):e69760.
797. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E. Suppléments spécialisés et sein Risque de cancer dans la cohorte VITamins And Lifestyle (VITAL). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(7):1696-708.
798. Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Consommation de poisson et d'acides gras polyinsaturés n-3 d'origine marine et risque de cancer du sein : méta-analyse des données de 21 études de cohortes prospectives indépendantes. BMJ. 2013;346:f3706.
799. Kim S, Sandler DP, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Apport en acides gras polyinsaturés et Risque de cancer du côlon distal chez les Blancs et les Afro-Américains. Am J Epidemiol. 2010;171(9):969- 79.
800. Pot GK, Geelen A, van Heijningen EM, Siezen CL, van Kranen HJ, Kampman E. Opposant Associations entre les acides gras polyinsaturés n-3 et n-6 sériques et le risque d'adénome colorectal : une étude cas-témoins basée sur l'endoscopie. Int J Cancer. 2008;123(8):1974-7.
801. Yang B, Ren XL, Fu YQ, Gao JL, Li D. Rapport des AGPI n-3/n-6 et risque de cancer du sein : une méta-analyse de 274 135 femmes adultes issues de 11 études prospectives indépendantes. BMC Cancer. 2014 ;14 :105.
802. West NJ, Clark SK, Phillips RK, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Acide eicosapentaénoïque L'acide réduit le nombre et la taille des polypes rectaux dans la polyposé adénomateuse familiale. Gut. 2010;59(7):918-25.
803. Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Améliorer les résultats de Chimiothérapie du cancer du sein métastatique par l'acide docosahexaénoïque : un essai de phase II. Br J Cancer. 2009;101(12):1978-85.
804. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. La supplémentation en huile de poisson augmente l'efficacité de la chimiothérapie de première ligne chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé. Cancer. 2011;117(16):3774-80.
805. Patterson RE, Flatt SW, Newman VA, Natarajan L, Rock CL, Thomson CA, et al. L'apport en acides gras marins est associé au pronostic du cancer du sein. J Nutr. 2011;141(2):201-6.

806. Aucoin M, Cooley K, Knee C, Fritz H, Balneaves LG, Breau R, et al. Acides gras oméga-3 d'origine marine et cancer de la prostate : une revue systématique. *Integr Cancer Ther.* 2017;16(1):32-62.
807. Chagas TR, Borges DS, de Oliveira PF, Mocellin MC, Barbosa AM, Camargo CQ, et al. L'huile de poisson par voie orale influence positivement le risque nutritionnel et inflammatoire chez les patients atteints d'hémopathies malignes pendant la chimiothérapie, avec un impact sur la survie à long terme : un essai clinique randomisé. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(6):681-92.
808. Jin X, Xu XT, Tian MX, Dai Z. Les acides gras polyinsaturés oméga-3 améliorent la qualité de vie et la survie, mais pas le poids corporel dans la cachexie cancéreuse : une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés. *Nutr Res.* 2022;107:165-78.
809. Xiong RG, Huang SY, Wu SX, Zhou DD, Yang ZJ, Saimaiti A, et al. Effets anticancéreux et Mécanismes de la berbérine à partir d'herbes médicinales : une revue actualisée. *Molecules.* 2022;27:4523.
810. Yao M, Fan X, Yuan B, Takagi N, Liu S, Han X, et al. La berbérine inhibe l'inflammasome NLRP3 Voie de signalisation dans les cellules MDA-MB-231 du cancer du sein triple négatif humain. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2019;19:216.
811. Pan Y, Zhang F, Zhao Y, Shao D, Zheng X, Chen Y, et al. La berbérine améliore la chimiosensibilité et induit l'apoptose par la voie de signalisation AMPK dose-dépendante dans le cancer du sein. *J. Cancer.* 2017;8:1679-89.
812. Shu X, Li M, Cao Y, Li C, Zhou W, Ji G, et al. La berbérine atténue la stéatohépatite non alcoolique en modulant l'activation du FXR intestinal par le microbiote intestinal. *Front. Pharmacol.* 2021;12:750826.
813. Li S, Wang N, Tan HY, Chueng F, Zhang ZJ, Yuen MF et al. Modulation du microbiote intestinal La berbérine module l'expansion des cellules immunosuppressives induite par la berbérine contre la maladie alcoolique du foie. *Médecine clinique et translationnelle.* 2020;10:e112.
814. Zhu C, Li J, Hua Y, Wang J, Wang K, Sun J. La berbérine inhibe l'expression de SCT par la stimulation de miR-214-3p dans les cellules cancéreuses du sein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2020;2020:2817147.
815. Ruan H, Zhan YY, Hou J, Xu B, Chen B, Tian Y, et al. La berbérine se lie à RXRalpha pour supprimer la signalisation de la bêta-caténine dans les cellules cancéreuses du côlon. *Oncogene.* 2017;36:6906-18.
816. Samad MA, Saiman MZ, Majid NA, Karsani SA, Yaacob JS. La berbérine inhibe l'activité de la télomérase et induit un arrêt du cycle cellulaire et une érosion des télomères dans la lignée cellulaire du cancer colorectal, HCT 116. *Molécules.* 2021;26:376.
817. Zhao Z, Zeng J, Guo Q, Pu K, Yang Y, Chen N, et al. La berbérine supprime la pluripotence et Inhibition de la méthylation m6 A par tumorigénéité des cellules souches cancéreuses colorectales. *Front. Oncol.* 2021;11:775418.
818. Chen QQ, Shi JM, Ding Z, Xia Q, Zheng TS, Ren YB, et al. La berbérine induit l'apoptose dans les cellules non-Les cellules cancéreuses pulmonaires à petites cellules sont induites par la surexpression de miR-19a ciblant le facteur tissulaire. *Cancer Management and Research.* 2019;11:9005-15.
819. Kou Y, Tong B, Wu W, Liao X, Zhao M. La berbérine améliore la chimiosensibilité au cisplatine par Amélioration de l'apoptose cellulaire et répression de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR dans le cancer gastrique. *Front. Pharmacol.* 2020;11:616251.
820. Dai W, Mu L, Cui Y, Li Y, Chen P, Xie H et al. La berbérine favorise l'apoptose du cancer colorectal via la régulation de l'axe ARN long non codant (lncRNA) candidat de susceptibilité au cancer 2 (CASC2)/facteur de liaison à l'AU 1 (AUF1)/Bcell CLL/Lymphome 2 (Bcl-2). *Med. Sci. Monit.* 2019;25:730-8.
821. Jeong Y, You D, Kang HG, Yu J, Kim SW, Nam SJ, et al. La berbérine supprime la fibronectine Expression par inhibition de la phosphorylation de c-jun dans les cellules cancéreuses du sein. *J. Breast Cancer.* 2018;21:21-7.

822. Chu SC, Yu CC, Hsu LS, Chen KS, Su MY, Chen PN. La berbérine inverse la transition épithélio-mésenchymateuse et inhibe les métastases et l'angiogenèse tumorale dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus humain. Mol. Pharmacol. 2014;86:609-23.
823. Liu CH, Tang WC, Sia P, Huang CC, Yang PM, Wu MH, et al. La berbérine inhibe le potentiel métastatique des cellules cancéreuses de la prostate en supprimant des gènes associés à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) ayant une valeur prédictive et pronostique. Int. J. Med. Sci. 2015;12:63-71.
824. Chen Y, Zhang H. La berbérine et les médicaments chimiothérapeutiques inhibent de façon synergique la prolifération cellulaire et la migration des cellules cancéreuses du sein. Int. J. Clin. Exp. Med. 2018;11:13243-50.
825. Zhao Y, Jing Z, Li Y, Mao W. La berbérine, en association avec le cisplatine, supprime la croissance des cellules cancéreuses du sein par induction de cassures de l'ADN et d'apoptose dépendante de la caspase-3. Oncology Reports. 2016;36:567-72.
826. Chen P, Dai CH, Shi ZH, Wang Y, Wu JN, Chen K, et al. Effet inhibiteur synergique de la berbérine et l'icotinib sur les cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules en induisant la mort cellulaire autophagique et l'apoptose. Apoptose. 2021;26:639-56.
827. You HY, Xie XM, Zhang WJ, Zhu HL, Jiang FZ. La berbérine module la sensibilité au cisplatine des cellules cancéreuses gastriques humaines par la régulation positive du miR-203. In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal. 2016;52:857-63.
828. Chen YX, Gao QY, Zou TH, Wang BM, Liu SD, Sheng JQ, et al. Berbérine versus placebo pour la prévention de la récidive de l'adénome colorectal : une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020;5(3):267-75.
829. Zhang Q, Wang X, Cao S, Sun Y, He X, Jiang B, et al. La berbérine réprime le cancer gastrique humain. Croissance cellulaire in vitro et in vivo par induction d'une autophagie cytostatique via l'inhibition des voies de signalisation MAPK/mTOR/p70S6K et Akt. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2020;128:110245.
830. Parrales A, Thoenen E, Iwakuma T. L'interaction entre la protéine p53 mutante et la voie du mévalonate. Cell Death & Differentiation. 2017;25:460-70.
831. Cruz PM, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lacko AG. Le rôle du métabolisme du cholestérol et Transport du cholestérol dans la carcinogénèse : revue des résultats scientifiques pertinents pour les futures thérapies anticancéreuses. Front. Pharmacol. 2013;4:119.
832. Borgquist S, Bjarnadottir O, Kimburg S, Ahern TP. Les statines : un rôle dans le traitement du cancer du sein ? J. Médecine interne. 2018;284:346-57.
833. Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, Lawler EV, Gaziano JM. Statines et diagnostic et grade du cancer de la prostate dans une population de vétérans. J Natl. Cancer Inst. 2011;103(11):885-92.
834. Nelson JE, Harris RE. Association inverse entre le cancer de la prostate et les anti-inflammatoires non stéroïdiens Médicaments (AINS) : résultats d'une étude cas-témoins. Oncol. Rep. 2000;7(1):169-70.
835. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Utilisation de statines et réduction de la mortalité liée au cancer. N. Anglais. J Med. 2012;367(19):1792-802.
836. Zhong S, Zhang X, Chen L, Ma T, Tang J, Zhao J. Utilisation de statines et mortalité chez les patients atteints de cancer : revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles. Cancer Treat. Rev. 2015;41(6):554-67.
837. Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, et al. Utilisation des statines et risque de décès chez les patients atteints de cancer de la prostate. J Clin. Oncol. 2014;32(1):5-11.
838. Manthravadi S, Shrestha A, Madhusudhana S. Impact de l'utilisation de statines sur la récidive du cancer et Mortalité liée au cancer du sein : revue systématique et méta-analyse. Int. J Cancer. 2016;139(6):1281-8.
839. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA et al. Statine Prescriptions et risque de récidive du cancer du sein : une étude de cohorte prospective nationale danoise. J Natl. Cancer Inst. 2011;103(19):1461-8.

840. Lash TL, Riis AH, Ostenfeld EB, Erichsen R, Vyberg M, Ahern TP, et al. Associations de l'utilisation de statines avec la récidive et la mortalité du cancer colorectal dans une cohorte danoise. *Am. J Epidemiol.* 2017;186(6):679-87.
841. Shao JY, Lee FP, Chang CL, Wu SY. Traitement palliatif à base de statines pour le carcinome hépatocellulaire. *Médecine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1801.
842. Gray RT, Coleman HG, Hughes C, Murray LJ, Cardwell CR. Utilisation des statines et survie dans le cancer colorectal : résultats d'une étude de cohorte populationnelle et d'une revue systématique et méta-analyse mises à jour. *Cancer Epidemiol.* 2016;45:71-81.
843. Lin JJ, Ezer N, Sigel K, Mhango G, Wisnivesky JP. Effet des statines sur la survie des patients atteints de cancer du poumon de stade IV. *Cancer du poumon*. 2016;99:137-42.
844. Seckl MJ, Ottensmeier CH, Cullen M, Schmid P, Ngai Y, Muthukumar D, et al. Essai multicentrique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'ajout de pravastatine à une chimiothérapie standard de première ligne dans le cancer du poumon à petites cellules (LUNGSTAR). *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1506-14.
845. Li L, Cui N, Hao T, Zou J, Wu J, Yi K, et al. Utilisation des statines et pronostic du cancer colorectal : une méta-analyse. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021;45:101588.
846. Chen L, Liu Y, Becher A, Diepold K, Schmid E, Fehn A, et al. Le sildénafil déclenche la létalité tumorale par l'altération de l'expression de HSP90 et la dégradation de PKD2. *Carcinogenesis*. 2020;41(10):1421-31.
847. Chhonker SK, Rawat D, Koiri RK. Réutilisation des inhibiteurs de la PDE5, le tadalafil et le sildénafil, comme agents anticancéreux Agent contre le carcinome hépatocellulaire ciblant des événements clés du métabolisme du glucose et de la multirésistance aux médicaments. *J Biochem. Mol. Toxicol.* 2022;36(8):e23100.
848. Islam BN, Sharman SK, Hou Y, Bridges AE, Singh N, Kim S, et al. Le sildénafil supprime Cancer colorectal induit par l'inflammation chez la souris. *Cancer Prev. Res (Phila)*. 2017;10(7):377-88.
849. Booth L, Roberts JL, Cruickshanks N, Conley A, Durrant DE, Das A, et al. Les inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 améliorent l'effet de la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses gastro-intestinales/génito-urinaires. *Mol. Pharmacol.* 2014;85(3):408-19.
850. Booth L, Roberts JL, Cruickshanks N, Tavallai S, Webb T, Samuel P, et al. Les inhibiteurs de la PDE5 potentialisent l'effet cytotoxique du célecoxib dans plusieurs types de tumeurs. *J Cell Physiol.* 2015;230(5):1115-27.
851. Domvri K, Zarogoulidis K, Zogas N, Zarogoulidis P, Petanidis S, Porpodis K, et al. Potentiel Effet synergique des inhibiteurs de la phosphodiésterase avec la chimiothérapie dans le cancer du poumon. *J Cancer*. 2017;8(18):3648-56.
852. Dent P, Booth L, Roberts JL, Poklepovic A, Hancock JF. (Curcumine + sildénafil) améliore l'efficacité des thérapies par 5FU et anti-PD1 in vivo. *J Cell Physiol.* 2020;235(10):6862-74.
853. Tai LH, Alkayyal AA, Leslie AL, Sahi S, Bennett S, Tanese de SC, et al. L'inhibition de la phosphodiésterase-5 réduit les métastases postopératoires en ciblant les cellules myéloïdes induites par la chirurgie. Inhibition de la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles dépendante des cellules suppressives dérivées. *Oncoimmunologie*. 2018;7(6):e1431082.
854. Cruz-Burgos M, Losada-Garcia A, Cruz-Hernandez CD, Cortes-Ramirez SA, Camacho-Arroyo I, Gonzalez-Covarrubias V, et al. Nouvelles approches en oncologie pour le repositionnement des médicaments : le cas de l'inhibiteur de la PDE5, le sildénafil. *Front Oncol.* 2021;11:627229.
855. Serafini P, Meckel K, Kelso M, Noonan K, Califano J, Koch W et al. Phosphodiésterase-5 L'inhibition renforce l'immunité antitumorale endogène en réduisant la fonction des cellules suppressives d'origine myéloïde. *J Exp Med.* 2006;203(12):2691-702.
856. Klutzy S, Anurin A, Nicke B, Regan JL, Lange M, Schulze L et al. L'inhibition de la PDE5 élimine Cellules souches cancéreuses via l'induction de la signalisation PKA. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):192.

857. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW. L'association entre la phosphodiestérase-5 Inhibiteurs et cancer colorectal dans une cohorte nationale de patients. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020;11(6):e00173.
858. Weed DT, Vella JL, Reis IM, De la Fuente AC, Gomez C, Sargi Z, et al. Le tadalafil réduit les cellules suppressives d'origine myéloïde et les lymphocytes T régulateurs et favorise l'immunité antitumorale chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(1):39-48.
859. Califano JA, Khan Z, Noonan KA, Rudraraju L, Zhang Z, Wang H, et al. Le tadalafil augmente l'immunité spécifique de la tumeur chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(1):30-8.
860. Huang W, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Utilisation des inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 et risque de mortalité et de métastases chez les patients masculins atteints d'un cancer colorectal. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3191.
861. Danley KT, Tan A, Catalona WJ, Leikin R, Helenowski I, Jovanovic B, et al. L'association des inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 avec la survie sans récidive biochimique et la survie globale des patients atteints d'un cancer de la prostate après prostatectomie radicale. *Urol. Oncol.* 2022;40(2):57-.
862. Lu C, Li X, Ren Y, Zhang X. Disulfirame : un nouveau médicament repositionné pour le traitement du cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;87(2):159-72.
863. Liu P, Kumar IS, Brown S, Kannappan V, Tawari PE, Tang JZ et al. Le disulfirame cible les souches cancéreuses comme les cellules et inverse la résistance et la résistance croisée dans les cellules de cancer du sein triple négatif résistantes au paclitaxel acquises. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1876-85.
864. Kang X, Jadhav S, Annaji M, Huang CH, Amin R, Shen J, et al. Faire progresser la thérapie du cancer avec des nanomédicaments au cuivre/disulfirame et des systèmes d'administration de médicaments. *Pharmaceutics.* 2023;15(6).
865. Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, Cater MA. Cibler le cuivre dans le traitement du cancer : « Le cuivre Ce cancer'. *Métallomique.* 2015;7(11):1459-76.
866. Liu P, Wang Z, Brown S, Kannappan V, Tawari PE, Jiang W et al. Liposome encapsulé Le disulfirame inhibe la voie NFkB et cible les cellules souches du cancer du sein in vitro et in vivo. *Oncotarget.* 2014;5(17):7471-85.
867. Zha J, Chen F, Dong H, Shi P, Yao Y, Zhang Y, et al. Le disulfirame cible les lignées cellulaires lymphoïdes malignes via l'activation de ROS-JNK ainsi que l'inhibition des voies Nrf2 et NF-kB. *J Transl Med.* 2014;12:163.
868. Yip NC, Fombon IS, Liu P, Brown S, Kannappan V, Armesilla AL, et al. Le disulfirame module les ROS-Les voies MAPK et NFkB et les cellules cancéreuses du sein ciblées présentant des propriétés similaires à celles des cellules souches cancéreuses. *Br J Cancer.* 2011;104(10):1564-74.
869. Park YM, Go YY, Shin SH, Cho JG, Woo JS, Song JJ. Effets anticancéreux du disulfirame dans les cancers de la tête et du cou. Carcinome épidermoïde du cou via la mort cellulaire autophagique. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203069.
870. Triscott J, Lee C, Hu K, Fotovati A, Berns R, Pambid M, et al. Le disulfirame, un médicament largement utilisé pour contrôler l'alcoolisme, supprime l'auto-renouvellement du glioblastome et surmonte la résistance au témozolamide. *Oncotarget.* 2012;3(10):1112-23.
871. Liu P, Brown S, Goktug T, Channathodiyl P, Kannappan V, Hugnot JP, et al. Effet cytotoxique de Effets du disulfirame/cuivre sur les lignées cellulaires de glioblastome humain et les cellules souches cancéreuses ALDH-positives. *Br J Cancer.* 2012;107(9):1488-97.
872. Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Yoshinaga S, Okumura K, et al. Cibler FROUNT avec du disulfirame supprime l'accumulation de macrophages et ses propriétés pro-tumorales. *Nat Commun.* 2020;11(1):609.
873. Dufour P, Lang JM, Giron C, Duclos B, Haehnel P, Jaeck D, et al. Le dithiocarbe de sodium comme immunothérapie adjuvante pour le cancer du sein à haut risque : une étude randomisée. *Biotherapy.* 1993;6(1):9-12.
874. Nechushtan H, Hamamreh Y, Nidal S, Gotfried M, Baron A, Shalev YI et al. Un essai de phase IIb Évaluation de l'ajout de disulfirame à la chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique. *Oncologist.* 2015;20(4):366-7.

875. Huang J, Campian JL, Gujar AD, Tran DD, Lockhart AC, DeWees TA et al. Une phase pour laquelle j'étudie Réutilisation du disulfirame en association avec le témozolamide pour traiter le glioblastome nouvellement diagnostiqué après chimioradiothérapie. *J Neurooncol.* 2016;128(2):259-66.
876. Huang J, Campian JL, Gujar AD, Tsien C, Ansstas G, Tran DD et al. Résultats finaux d'une dose de phase I- Étude d'escalade de dose et d'expansion de dose de l'ajout de disulfirame avec ou sans cuivre au témozolamide adjuvant pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué. *J Neurooncol.* 2018;138(1):105-11.
877. Huang J, Chaudhary R, Cohen AL, Fink K, Goldlust S, Boockvar J, et al. Étude multicentrique de phase II du témozolamide associé au disulfirame et au cuivre pour le glioblastome récurrent résistant au témozolamide. *J Neurooncol.* 2019;142(3):537-44.
878. Dutta R, Khalil R, Green R, Mohapatra SS, Mohapatra S. Withania Somnifera (Ashwagandha) et Withaferin A : potentiel en oncologie intégrative. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21).
879. Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk M, Szustowski P, Nowak J, Pesta K et al. Ashwagandha (Withania somnifera) - Recherches actuelles sur les activités de promotion de la santé : une revue narrative. *Produits pharmaceutiques.* 2023;15(4).
880. Nagy Z, Cheung BB, Tsang W, Tan O, Herath M, Ciampa OC, et al. La withaférine A active TRIM16 pour son activité anticancéreuse dans le mélanome. *Sci Rep.* 2020;10(1):19724.
881. Jawarneh S, Talib WH. Association d'extrait aqueux d'ashwagandha et de jeûne intermittent comme thérapie pour surmonter la résistance au cisplatine dans le cancer du sein : une étude *in vitro* et *in vivo*. *Front Nutr.* 2022;9:863619.
882. Tang Q, Ren L, Liu J, Li W, Zheng X, Wang J, et al. La withaférine A induit un arrêt en phase G2/M et l'apoptose intrinsèque dans les cellules de glioblastome via l'axe ATF4-ATF3-CHOP. *Cell Prolif.* 2020;53(1):e12706.
883. Lee HE, Shin JA, Jeong JH, Jeon JG, Lee MH, Cho SD. Activité anticancéreuse de l'ashwagandha contre Lignées cellulaires de cancer de la tête et du cou chez l'homme. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):193-201.
884. Widodo N, Priyandoko D, Shah N, Wadhwa R, Kaul SC. Destruction sélective des cellules cancéreuses par L'extrait de feuilles d'ashwagandha et son composant Withanone sont impliqués dans la signalisation ROS. *PLoS One.* 2010;5(10):e13536.
885. Choi BY, Kim BW. La withaférine A inhibe la croissance des cellules cancéreuses du côlon en bloquant l'activité transcriptionnelle de STAT3. *J Cancer Prev.* 2015;20(3):185-92.
886. Sikandan A, Shinomiya T, Nagahara Y. L'extrait de racine d'Ashwagandha exerce un effet anti-inflammatoire Effets sur les cellules HaCaT par inhibition des voies MAPK/NF- κ B et par régulation des cytokines. *Int J Mol Med.* 2018;42(1):425-34.
887. Tsubamoto H, Ueda T, Inoue K, Sakata K, Shibahara H, Sonoda T. Réutilisation de l'itraconazole comme médicament agent anticancéreux. *Oncology Letters.* 2017;14(2):1240-6.
888. Ali T, Rahman SU, Hao Q, Li W, Liu Z, Ali Shah F, et al. La mélatonine prévient la neuroinflammation et soulage la dépression en atténuant l'altération de l'autophagie par la régulation de FOXO3a. *J Pineal Res.* 2020;69(2):e12667.
889. Pounds R, Leonard S, Dawson C, Kehoe S. Réutilisation de l'itraconazole pour le traitement du cancer. *Lettres d'oncologie.* 2017;14(3):2587-97.
890. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, et al. Essai de phase II ouvert et exploratoire de l'itraconazole oral pour le traitement du carcinome basocellulaire. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(8).
891. Kim J, Tang JY, Gong R, Kim J, Lee JJ, Clemons KV, et al. Itraconazole, un antifongique couramment utilisé qui inhibe l'activité de la voie Hedgehog et la croissance du cancer. *Cancerer Cell.* 2010;17:388-99.
892. Wang W, Dong X, Liu Y, Ni B, Sai N, You L, et al. L'itraconazole exerce un potentiel anti-cancer du foie via les voies Wnt, PI3K/AKT/mTOR et ROS. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;131.

893. Antonarakis ES, Heath EI, Smith DC, Rathkopf D, Blackford AL, Danila DC, et al. Réutilisation de l'itraconazole comme traitement du cancer de la prostate avancé : un essai randomisé de phase II non comparatif chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. *Oncologist*. 2013;18:163-73.
894. Chen C, Zhang W. L'itraconazole modifie les caractéristiques des cellules souches humaines A549 et NCI-H460. Cellules cancéreuses du poumon par suppression de la voie de signalisation Wnt. *Medical Science Monitor*. 2019;25:9509-16.
895. Chong CR, Xu J, Lu J, Bhat S, Sullivan DJ, Liu JO. Inhibition de l'angiogenèse par le médicament antigungal Itraconazole. *ACS Chem. Biol.* 2007;2(4):263-70.
896. Mamtani R, Yang YX, Scott FI, Lewis JD, Boursi B. Association de l'itraconazole, un inhibiteur de Hedgehog, et du cancer de la vessie. *Journal of Urology*. 2016;196(2):343-8.
897. Marastoni S, Madariaga A, Pesic A, Nair SN, Li ZJ, Salev Z, et al. Réutilisation de l'itraconazole et de l'hydroxychloroquine pour cibler l'homéostasie lysosomale dans le cancer épithelial de l'ovaire. *Cancer Research Communications*. 2022;4(5):293-306.
898. Nacev BA, Grassi P, Dell A, Haslam SM, Liu JO. L'itraconazole, un médicament antifongique, inhibe la glycosylation, le trafic et la signalisation du récepteur 2 du facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGFR2) dans les cellules endothéliales. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(51):44045-56.
899. Chen S, Zhuang K, Sun K, Yang Q, Ran X, Xu X, et al. L'itraconazole induit la régression de l'hémangiome infantile par la régulation négative de la voie de signalisation du facteur de croissance dérivé des plaquettes D/PI3K/Akt/mTOR. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(7):1574-82.
900. Head SA, Shi WQ, Yang EJ, Nacev BA, Hong SY, Pasunooti KK, et al. Le ciblage simultané de NPC1 et VDAC1 par l'itraconazole conduit à une inhibition synergique de la voie de signalisation mTOR et de l'angiogenèse. *ACS Chemical Biology*. 2017;12(1):174-82.
901. Zhang W, Bhagwath A, Ramzan Z, Williams TA, Subramaniyan I, Edpuganti V, et al. L'itraconazole exerce son effet antitumoral dans le cancer de l'œsophage en supprimant la signalisation HER2/AKT Voie. *Thérapeutiques moléculaires du cancer*. 2021;20(101904-1915).
902. Gerber DD, Putnam WC, Fattah FJ, Kernstine KH, Brekken R, A, Effets antivasculaires et , Pedrosa I, et al. Concentration-antitumoraux précoce dépendants de l'itraconazole dans le cancer du poumon non à petites cellules. *Clinical Cancer Research*. 2021.
903. Hiroshi T, Takashi S, Yamasaki M, Inoue K. Impact de la chimiothérapie combinée avec Itraconazole sur la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire réfractaire. *Anticancer Research*. 2014;34(5):2481-7.
904. Lan K, Yan R, Zhu K, Li W, Xu Z, Dang C, et al. L'itraconazole inhibe la prolifération des cellules gastriques Des cellules cancéreuses cultivées in vitro améliorent la survie des patients. *Oncology Letters*. 2018.
905. Rudin CM, Brahmer JR, Juergens RA, Hann CL, Ettinger DS, Sebree R, et al. Étude de phase 2 de Pémétrexed et itraconazole en traitement de deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde métastatique. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(5):619-23.
906. Shen PW, Chou YM, Li CL, Liao EC, Huang HS, Yin CH, et al. L'itraconazole améliore la survie Résultats chez les patients atteints de cancer du côlon en induisant la mort cellulaire autophagique et en inhibant l'expression de la transkétolase. *Oncology Letters*. 2021;22(5).
907. Tsubamoto H, Sonoda T, Ikuta S, Tani S, Inoue K, Yamanaka K. Chimiothérapie combinée avec l'itraconazole pour le traitement du cancer du pancréas métastatique en deuxième ligne ou en situation supplémentaire. Recherche anticancéreuse. 2015;35:4191-6.
908. Tsubamoto H, Sonoda T, Inoue K. Impact de l'itraconazole sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif fortement prétraitées. *Anticancer Research*. 2014;34:3839-44.
909. Tsubamoto H, Sonoda T, Yamasaki M, Inoue K. Impact de la chimiothérapie combinée avec Effets de l'itraconazole sur la survie des patientes atteintes d'un carcinome ovarien à cellules claires récidivant ou persistant. Recherche anticancer. 2014;34(4):2007-14.

910. Tsubamoto H, Sonoda T, Ikuta S, Tani S, Inoue K, Yamanaka N. Impact de l'itraconazole après chimiothérapie de première ligne sur la survie des patients atteints d'un cancer métastatique des voies biliaires. *Anticancer Res.* 2015;35(9):4923-7.
911. Rinshausen I, Feuerstacke Y, Krainz P, Hollander JD, Hermann K, Buck A, et al. Le traitement antifongique par l'itraconazole altère les effets anti-lymphome du rituximab en inhibant le recrutement du CD20 aux radeaux lipidiques de surface cellulaire. *Cancer Research.* 2010;70:4292-6.
912. Yang BR, Seong JM, Choi NK, Shin JY, Lee J, Kim YJ, et al. Co-médication par statines avec Médicaments contre-indiqués. *PLOS ONE.* 2015;10(5):e0125180.
913. Thronicke A, Schad F, Debus M, Grabowski J, Soldner G. Viscum album L. Thérapie en oncologie : une mise à jour des données actuelles. *Complement Med Res.* 2022;29(4):362-8.
914. Loef M, Walach H. Qualité de vie des patients atteints de cancer traités par le gui : une revue systématique et une méta-analyse. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):227.
915. Huber R, Rostock M, Goedl R, Lüdtke R, Urech K, Buck S, et al. Le traitement au gui induit la production de GM-CSF et d'IL-5 par les PBMC et augmente le nombre de granulocytes et d'éosinophiles dans le sang : une étude randomisée contrôlée par placebo chez des sujets sains. *Eur J Med Res.* 2005;10(10):411-8.
916. Oei SL, Thronicke A, Schad F. Le gui et l'immunomodulation : perspectives et implications pour Thérapies anticancéreuses. *Médecine complémentaire et alternative fondée sur des preuves.* 2019;2019:5893017.
917. Harmsma M, Grommé M, Ummelen M, Dignef W, Tusenius KJ, Ramaekers FC. Différentiel Effets de l'extrait de Viscum album IscadorQu sur la progression du cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules cancéreuses. *Int J Oncol.* 2004;25(6):1521-9.
918. Kwon YS, Chun SY, Kim MK, Nan HY, Lee C, Kim S. L'extrait de gui cible la voie STAT3-FOXM1 pour induire l'apoptose et inhiber les métastases dans les cellules cancéreuses du sein. *Am J Chin Med.* 2021;49(2):487-504.
919. Ben-Arye E, Lavie O, Samuels N, Khamaisie H, Schiff E, Raz OG et al. Sécurité de la phytothérapie Utilisation pendant la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire : une approche « du chevet du patient au laboratoire ». *Med Oncol.* 2017;34(4):54.
920. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. La thérapie par le gui en oncologie. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(2):Cd003297.
921. Kienle GS, Kiene H. Article de synthèse : Influence des extraits de Viscum album L (gui européen) sur la qualité de vie des patients atteints de cancer : une revue systématique des études cliniques contrôlées. *Integr Cancer Ther.* 2010 ;9(2) :142-57.
922. Loef M, Walach H. Survie des patients atteints de cancer traités avec un extrait de gui non fermenté : une revue systématique et une méta-analyse. *Integr Cancer Ther.* 2022;21:15347354221133561.
923. Pelzer F, Loef M, Martin DD, Baumgartner S. Fatigue liée au cancer chez les patients traités par Extraits de gui : revue systématique et méta-analyse. *Support Care Cancer.* 2022;30(8):6405-18.
924. Paller CJ, Wang L, Fu W, Kumar R, Durham JN, Azad NS, et al. Essai de phase I d'extrait de gui intraveineux dans le cancer avancé. *Cancer Res Commun.* 2023;3(2):338-46.
925. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Traitement intraveineux au gui dans le cadre d'une approche intégrative du cancer Soins : une étude qualitative explorant les procédures, les concepts et les observations des médecins experts. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:4628287.
926. Aponte-Lopez A, Fuentes-Pananá EM, Cortes-Muñoz D, Munoz-Cruz S. Mast Cell, le Un membre négligé du microenvironnement tumoral : rôle dans le cancer du sein. *J Immunol. Res.* 2018;2018:2584243.
927. Ibrahim SSA, El-Aal SAA, Reda AM, Achy SE, Shahine Y. Action antinéoplasique de Cimétidine/Vitamine C sur l'histamine et la voie PI3K/AKT/mTOR dans le cancer du sein d'Ehrlich. *Sci Rep.* 2022;12(1):11514.

928. Liu FR, Jiang CG, Li YS, Li JB, Li F. La cimétidine inhibe l'adhérence des cellules cancéreuses gastriques
Expression de niveaux élevés de sialyl Lewis x dans les cellules endothéliales vasculaires humaines par blocage de
l'expression de la sélectine E. *Int. J Mol. Med.* 2011;27(4):537-44.
929. Kennedy L, Hodges K, Meng F, Alpini G, Francis H. Régulation des cancers gastro-intestinaux par l'histamine et ses récepteurs.
Transl. Gastrointest. Cancer. 2012;1(3):215-27.
930. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation par l'histamine et les récepteurs
de l'histamine. *J Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(6):1153-62.
931. Martin RK, Saleem SJ, Folgosa L, Zellner HB, Damle SR, Nguyen GK, et al. L'histamine des mastocytes favorise l'activité
immunorégulatrice des cellules suppressives d'origine myéloïde. *J Leukoc. Biol.* 2014;96(1):151-9.
932. Katoh J, Tsuchiya K, Osawa H, Sato W, Matsumura G, Iida Y et al. La cimétidine réduit
Altération de l'immunité cellulaire après une intervention cardiaque avec pontage cardiopulmonaire. *J Thorac.*
Cardiovasc. Surg. 1998;116(2):312-8.
933. TC vdPK, Snijders A, Boeije LC, De Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, et al. L'histamine inhibe
Production d'interleukine-12 par interaction avec les récepteurs H2. *J Clin. Invest.* 1998;102(10):1866-73.
934. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Bonnefoy JY, Pestel J, et al. L'histamine polarise les cellules dendritiques humaines en
cellules dendritiques effectrices favorisant les cellules Th2. *J Immunol.* 2001;167(7):3682-6.
935. Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, Fleisher TA, Chrousos GP, Wilder RL. L'histamine est un puissant agent antihistaminique.
supprime la production d'IL-12 humaine et stimule celle d'IL-10 via les récepteurs H2. *J Immunol.*
1998;161(5):2586-93.
936. Ghosh AK, Hirasawa N, Ohuchi K. Stimulation de la croissance endothéliale vasculaire par l'histamine
Production de facteurs dans le tissu de granulation via les récepteurs H(2). *Br. J Pharmacol.* 2001;134(7):1419-28.
937. Chihara Y, Fujimoto K, Miyake M, Hiasa Y, Hirao Y. Effet antitumoral de la cimétidine via l'inhibition des facteurs d'angiogenèse
dans la carcinogenèse vésicale induite par la N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine chez la souris et le rat. *Oncol. Rep.*
2009;22(1):23-8.
938. Borgstrom S, von Eyben FE, Flodgren P, Axelsson B, Sjogren HO. Interféron leucocytaire humain et cimétidine pour le mélanome
métastatique. *N. Engl. J Med.* 1982;307(17):1080-1.
939. Flodgren P, Borgstrom S, Jonsson PE, Lindstrom C, Sjogren HO. Mélanome malin métastatique : régression induite par un
traitement combiné avec l'interféron [HuIFN-alpha(Le)] et la cimétidine.
Int. J Cancer. 1983;32(6):657-65.
940. Tonnesen H, Knigge U, Bulow S, Damm P, Fischerman K, Hesselfeldt P, et al. Effet de la cimétidine sur la survie après un cancer
gastrique. *Lancet.* 1988;2(8618):990-2.
941. Matsumoto S, Imaeda Y, Umemoto S, Kobayashi K, Suzuki H, Okamoto T. La cimétidine augmente
Survie des patients atteints de cancer colorectal présentant des niveaux élevés d'expression des épitopes sialyl Lewis-X et
sialyl Lewis-A sur les cellules tumorales. *Br. J Cancer.* 2002;86(2):161-7.
942. Adams WJ, Lawson JA, Morris DL. La cimétidine inhibe la croissance in vivo du cancer du côlon humain et
inverse la croissance stimulée par l'histamine in vitro et in vivo. *Gut.* 1994;35(11):1632-6.
943. Kubota T, Fujiwara H, Ueda Y, Itoh T, Yamashita T, Yoshimura T, et al. La cimétidine module la
Capacité de présentation d'antigènes des cellules dendritiques de patients atteints de cancer colorectal. *Br. J Cancer.*
2002;86(8):1257-61.
944. Sarasola MP, Táquez Delgado MA, Nicoud MB, Medina VA. Histamine en immunologie et immunothérapie du cancer. État
actuel et nouvelles perspectives. *Pharmacol. Res Perspect.* 2021;9(5):e00778.
945. Breuer S, Maimon O, Appelbaum L, Peretz T, Hubert A. Traitement anti-angiogénique TL-118 dans
Cancer du pancréas : un rapport de cas. *Med Oncol.* 2013;30(2):585.

946. Niwa K, Onogi K, Wu Y, Mori H, Inoue Y, Tamaya T. Implications pronostiques de la cimétidine sur le carcinome séreux avancé de l'ovaire liées à l'expression de la cyclooxygénase-2. *Mol. Med Rep.* 2008;1(1):119-22.
947. Fukuda M, Kusama K, Sakashita H. La cimétidine inhibe l'adhérence des cellules tumorales des glandes salivaires aux cellules neurales et induit l'apoptose en bloquant l'expression de NCAM. *BMC Cancer.* 2008;8:376.
948. Kinouchi T, Saiki S, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Traitement du carcinome rénal avancé par une combinaison d'interféron-alpha lymphoblastoïde humain et de cimétidine. *J. Urol.* 1997;157:1604-7.
949. Tatokoro M, Fujii Y, Kawakami S, Saito K, Koga F, Matsuoka Y, et al. Essai de phase II d'un traitement combiné d'interféron alpha, de cimétidine, d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (thérapie I-CCA) pour le carcinome à cellules rénales avancé. *Cancer Sci.* 2011;102(1):137-43.
950. Bobek V, Boubelik M, Kovarčík J, Taltynov O. Inhibition de l'adhérence des cellules cancéreuses du sein par des anticoagulants et la cimétidine. *Neoplasma.* 2003;50(2):148-51.
951. Lefranc F, James S, Camby I, Gaussion JF, Darro F, Brotchi J, et al. Association de la cimétidine et Témozolomide, comparé au témozolomide seul : augmentations significatives de la survie chez les souris nues porteuses de xénogreffes orthotopiques de glioblastome multiforme humain U373. *J Neurosurg.* 2005;102(4):706-14.
952. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Monothérapie antiépileptique pour l'épilepsie : une méta-analyse en réseau des données individuelles des participants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;4(4):Cd011412.
953. Burton BS. Sur les dérivés propyliques et les produits de décomposition de l'acétoacétate d'éthyle. *Journal américain de chimie.* 1882;3:385-95.
954. Ridwansyah H, Wijaya I, Bashari MH, Kartamihardja AHS, Hernowo BS. Justification de l'utilisation de l'acide valproïque pour le lymphome non hodgkinien : une perspective biomoléculaire. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(23):7486-500.
955. De Souza C, Chatterji BP. Les inhibiteurs d'HDAC comme nouvelles thérapies anticancéreuses. *Recent Pat Découverte de médicaments anticancéreux.* 2015;10(2):145-62.
956. Brodie SA, Brandes JC. L'acide valproïque pourrait-il être un agent anticancéreux efficace ? Les données actuelles. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(10):1097-100.
957. Chelluri R, Caza T, Woodford MR, Reeder JE, Bratslavsky G, Byler T. Altérations de l'acide valproïque Expression des gènes angiogéniques et trophiques dans des modèles de cancer de la prostate humaine. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5079-86.
958. Xia Q, Zheng Y, Jiang W, Huang Z, Wang M, Rodriguez R, et al. L'acide valproïque induit l'autophagie en supprimant la voie Akt/mTOR dans les cellules cancéreuses de la prostate humaine. *Oncol Lett.* 2016;12(3):1826-32.
959. Ozman Z, Ozbek Iptec B, Sahin E, Guney Eskiler G, Deveci Ozkan A, Kaleli S. Régulation de l'EMT induite par l'acide valproïque par la voie de signalisation AKT/GSK3β/β-caténine dans le cancer du sein triple négatif. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1335-43.
960. Li Z, Yang L, Zhang S, Song J, Sun H, Shan C, et al. L'acide valproïque supprime les cellules cancéreuses du sein Croissance par déclenchement de l'effet Warburg médié par l'isoforme M2 de la pyruvate kinase. *Cellule Transplantation.* 2021;30:9636897211027524.
961. Shan Z, Feng-Nian R, Jie G, Ting Z. Effets de l'acide valproïque sur la prolifération, l'apoptose, Angiogenèse et métastase du cancer de l'ovaire in vitro et in vivo. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(8):3977-82.
962. Zhao Y, You W, Zheng J, Chi Y, Tang W, Du R. L'acide valproïque inhibe le potentiel angiogénique des cellules cancéreuses du col de l'utérus via les signaux HIF-1α/VEGF. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(11):1123-30.

963. Machado MC, Bellodi-Privato M, Kubrusly MS, Molan NA, Tharcisio T, Jr., de Oliveira ER, et al. L'acide valproïque inhibe la croissance des cellules cancéreuses hépatocellulaires humaines in vitro et in vivo. *J Exp Ther Oncol.* 2011;9(2):85-92.
964. Greenblatt DY, Cayo MA, Adler JT, Ning L, Haymart MR, Kunnumalaiyaan M et al. L'acide valproïque active la signalisation Notch1 et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses médullaires de la thyroïde. *Ann Surg.* 2008;247(6):1036-40.
965. Sami S, Höti N, Xu HM, Shen Z, Huang X. L'acide valproïque inhibe la croissance du cancer du col de l'utérus. *in vitro et in vivo. J Biochem.* 2008;144(3):357-62.
966. Yang ZY, Wang XH. L'acide valproïque inhibe le gliome et ses mécanismes. *J Healthc Eng.* 2022;2022:4985781.
967. Tran LNK, Kichenadasse G, Morel KL, Lavranos TC, Klebe S, Lower KM, et al. L'association de metformine et d'acide valproïque exerce un effet antitumoral supérieur sur la croissance du cancer de la prostate in vivo par rapport à chaque médicament pris isolément. *In Vivo.* 2019;33(1):99-108.
968. Tran LNK, Kichenadasse G, Butler LM, Centenera MM, Morel KL, Ormsby RJ et al. Le L'association de metformine et d'acide valproïque induit une apoptose synergique en présence de p53 et de signalisation androgénique dans le cancer de la prostate. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(12):2689-700.
969. Juengel E, Dauselt A, Makarević J, Wiesner C, Tsaur I, Bartsch G, et al. L'acétylation de l'histone H3 prévient le développement de la résistance induite par l'inhibition chronique de mTOR dans les cellules de carcinome rénal. *Cancer Lett.* 2012;324(1):83-90.
970. Juergens RA, Wrangle J, Vendetti FP, Murphy SC, Zhao M, Coleman B, et al. Combinaison La thérapie épigénétique s'avère efficace chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé et réfractaire. *Cancer Discov.* 2011;1(7):598-607.
971. Munster P, Marchion D, Bicaku E, Lacevic M, Kim J, Centeno B, et al. Clinique et biologique Effets de l'acide valproïque en tant qu'inhibiteur de l'histone désacétylase sur les tissus tumoraux et de substitution : essai de phase I/II de l'acide valproïque et de l'épirubicine/FEC. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2488-96.
972. Scherpereel A, Berghmans T, Lafitte JJ, Colinet B, Richez M, Bonduelle Y, et al. Valproate-Doxorubicine : traitement prometteur du mésothéliome progressif. Étude de phase II. *Eur Respir J.* 2011 ;37(1) :129-35.
973. Daud AI, Dawson J, DeConti RC, Bicaku E, Marchion D, Bastien S, et al. Potentialisation d'un Inhibiteur de la topoisomérase I, la karénitecine, par l'inhibiteur de l'histone désacétylase, l'acide valproïque, dans le mélanome : étude translationnelle et essai clinique de phase I/II. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2479-87.
974. Coronel J, Cetina L, Pacheco I, Trejo-Becerril C, González-Fierro A, de la Cruz-Hernandez E, et al. Essai de phase III randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, évaluant l'association chimiothérapie-thérapie épigénétique par valproate d'hydralazine dans le traitement du cancer du col de l'utérus avancé. Résultats préliminaires. *Med Oncol.* 2011;28 Suppl 1:S540-6.
975. Yuan Y, Xiang W, Qing M, Yanhui L, Jiewen L, Yunhe M. Analyse de survie de l'utilisation de l'acide valproïque dans le glioblastome multiforme de l'adulte : une méta-analyse des données individuelles des patients et une revue systématique. *Seizure.* 2014;23(10):830-5.
976. Wang G, Guan S, Yang X, Sun S, Huang B, Li X. L'administration d'acide valproïque améliore la survie des patients atteints de gliome traités par radiothérapie postopératoire. *Oncol Res Treat.* 2022;45(11):650-9.
977. Drott K, Hagberg H, Papworth K, Relander T, Jerkeman M. Valproate en combinaison avec Rituximab et CHOP en première ligne de traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (VALFRID). *Blood Adv.* 2018;2(12):1386-92.
978. Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strupp C, Hildebrandt B, Steidl C et al. Résultats d'une étude de phase 2 sur Acide valproïque seul ou en association avec l'acide rétinoïque tout-trans chez 75 patients atteints de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë en rechute ou réfractaire. *Ann Hematol.* 2005;84 Suppl 1:61-6.

979. Poloni A, Costantini B, Mariani M, Leoni P. Acide valproïque pour le traitement des infections à faible risque Syndromes myélodysplasiques : un rapport de cas et une revue de la littérature. *Leuk Res Rep.* 2013;2(2):44-6.
980. Raffoux E, Cras A, Recher C, Boëlle PY, de Labarthe A, Turlure P, et al. Essai clinique de phase 2 de 5-Azacitidine, acide valproïque et acide rétinoïque tout-trans chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë à haut risque ou de syndrome myélodysplasique. *Oncotarget.* 2010;1(1):34-42.
981. Kuendgen A, Gattermann N. Acide valproïque pour le traitement des hémopathies myéloïdes. *Cancer.* 2007;110(5):943-54.
982. Omidkhoda N, Mahdiani S, Samadi S, Rahimi H, Mohammadpour AH. Efficacité et sécurité de l'acide valproïque dans le syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde aiguë : une revue narrative. *Drug Res (Stuttg).* 2023;73(7):378-87.
983. Issa JP, Garcia-Manero G, Huang X, Cortes J, Ravandi F, Jabbour E, et al. Résultats d'une étude randomisée de phase 2 sur la décitabine à faible dose avec ou sans acide valproïque chez des patients atteints de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë. *Cancer.* 2015;121(4):556-61.
984. Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D. La fréquence du parkinsonisme réversible et déclin cognitif associé au traitement par valproate : une étude portant sur 364 patients atteints de différents types d'épilepsie. *Epilepsia.* 2006;47(12):2183-5.
985. Cimino C, Charneski L, Kumar L. Hépatotoxicité idiosyncrasique induite par l'acide valproïque chez un patient drépanocytaire Cellule Patient. *J Pharm Technol.* 2015;31(1):43-6.
986. Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique induite par l'acide valproïque chez un patient atteint de glioblastome traité par témozolomide. *Acta Neurol Belg.* 2008;108(4):131-4.
987. Dupuis RE, Lichtman SN, Pollack GM. Surdosage aigu d'acide valproïque. Évolution clinique et Disposition pharmacocinétique de l'acide valproïque et de ses métabolites. *Drug Saf.* 1990;5(1):65-71.
988. Powell-Jackson PR, Treder JM, Williams R. Hépatotoxicité du valproate de sodium : une revue. *Gut.* 1984;25(6):673-81.
989. Schmid MM, Freudenmann RW, Keller F, Connemann BJ, Hiemke C, Gahr M et al. Non mortel et Insuffisance hépatique fatale associée à l'acide valproïque. *Pharmacopsychiatrie.* 2013;46(2):63-8.
990. Evans RJ, Miranda RN, Jordan J, Krolkowski FJ. Pancréatite aiguë fatale causée par l'acide valproïque. Je suis J Forensic Med Pathol. 1995;16(1):62-5.
991. Liu WM, Dalglish AG. La naltrexone à faibles doses (LDN) et sa pertinence dans le traitement du cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2022;22(3):269-74.
992. Zagon IS, McLaughlin PJ. La naltrexone module la réponse tumorale chez les souris atteintes de neuroblastome. Science. 1983;221(4611):671-3.
993. Parkitny L, Younger J. Réduction des cytokines pro-inflammatoires après huit semaines de naltrexone à faible dose pour la fibromyalgie. *Biomedicines.* 2017;5(2).
994. Cant R, Dalglish AG, Allen RL. La naltrexone inhibe la production d'IL-6 et de TNF α dans des sous-ensembles de cellules immunitaires humaines après stimulation par des ligands des récepteurs Toll-like intracellulaires. *Front Immunol.* 2017;8:809.
995. Meng J, Meng Y, Plotnikoff NP, Youkilis G, Griffin N, Shan F. La naltrexone à faible dose (LDN) améliore la maturation des cellules dendritiques de la moelle osseuse (BMDC). *Int Immunopharmacol.* 2013;17(4):1084-9.
996. Lennon FE, Mirzapozova T, Mambetsarieva B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. La surexpression du récepteur μ -opioïde dans le cancer du poumon non à petites cellules humain favorise l'activation d'Akt et de mTOR, la croissance tumorale et les métastases. *Anesthesiology.* 2012;116(4):857-67.
997. Liu N, Yan L, Shan F, Wang X, Qu N, Handley MK, et al. La naltrexone à faible dose joue un rôle antinéoplasique dans la progression du cancer du col de l'utérus en supprimant la voie PI3K/AKT/mTOR. *Transl Oncol.* 2021;14(4):101028.

998. Tripolt S, Neubauer HA, Knab VM, Elmer DP, Berger F, Moriggl R, et al. Les opioïdes favorisent la métastase du cancer du sein via le récepteur δ-opioïde et l'oncogène STAT3. *Neoplasia*. 2021;23(2):270-9.
999. Ma M, Wang X, Liu N, Shan F, Feng Y. La naltrexone à faible dose inhibe la progression du cancer colorectal et favorise l'apoptose en augmentant le nombre de macrophages de type M1 et en activant la voie Bax/Bcl-2/caspase-3/PARP. *Int. Immunopharmacol.* 2020;83:106388.
1000. Couto RD, Fernandes BJD. Faibles doses de naltrexone : effets bénéfiques potentiels de son utilisation dans les patients atteints de cancer. *Curr. Drug Res Rev.* 2021;13(2):86-9.
1001. Miskoff JA, Chaudhri M. Naltrexone à faible dose et cancer du poumon : un rapport de cas et une discussion. *Cureus*. 2018;10(7):e2924.
1002. Berkson BM, Calvo Riera F. Survie à long terme d'un patient atteint d'un cancer du rein de stade IV. Carcinome après une approche de traitement intégrative comprenant le protocole d'acide α-lipoïque intraveineux/naltrexone à faible dose. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(3):986-93.
1003. Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. Survie à long terme d'un patient atteint d'un cancer du pancréas avec métastases hépatiques après traitement par le protocole d'acide alpha-lipoïque intraveineux/naltrexone à faible dose. *Integr Cancer Ther.* 2006;5(1):83-9.
1004. Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. Réversion des signes et symptômes d'un lymphome à cellules B chez un patient utilisant uniquement de faibles doses de naltrexone. *Integr Cancer Ther.* 2007;6(3):293-6.
1005. Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. Réexamen de l'ALA/N (acide alpha-lipoïque/faible dose) Protocole de naltrexone pour les personnes atteintes d'un cancer du pancréas métastatique et non métastatique : rapport de 3 nouveaux cas. *Integr Cancer Ther.* 2009;8(4):416-22.
1006. Khan A. Rémission à long terme du carcinome adénoïde kystique de la langue avec de faibles doses de naltrexone et de vitamine D3 - un rapport de cas. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(3):721-4.
1007. Lissoni P, Malugani F, Bordin V, Conti A, Maestroni G, Tancini G. Une nouvelle stratégie neuroimmunothérapeutique d'interleukine-2 à faible dose sous-cutanée associée à l'antagoniste opioïde à longue durée d'action naltrexone chez les patients atteints d'un cancer métastatique progressant sous interleukine-2 seule. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23(3):255-8.
1008. Rok J, Rzepka Z, Kowalska J, Banach K, Beberok A, Wrzesniok D. Le potentiel anticancéreux de Doxycycline et minocycline - Une étude comparative sur les lignées cellulaires de mélanome amélanotique. *Int. J Mol. Sci.* 2022;23(2).
1009. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galvez J. Minocycline : bien au-delà d'un antibiotique. *Frère. J Pharmacol.* 2013;169(2):337-52.
1010. Rok J, Rzepka Z, Beberok A, Pawlik J, Wrzesniok D. Aspects cellulaires et moléculaires des anti-Effet de la minocycline sur le mélanome - Une étude de la cytotoxicité et de l'apoptose sur les cellules de mélanome mélanotique humain. *Int. J Mol. Sci.* 2020;21(18).
1011. Rok J, Karkoszka M, Rzepka Z, Respondek M, Banach K, Beberok A et al. Cytotoxique et Effet proapoptotique de la doxycycline - Une étude *in vitro* sur des cellules de mélanome cutané humain. *Toxicol. In Vitro.* 2020;65:104790.
1012. Weiler J, Dittmar T. La minocycline altère la fusion cellulaire induite par le TNF-α des cellules M13SV1-Cre avec les cellules MDA-MB-435-pFDR1 en supprimant l'activité transcriptionnelle de NF-κB et son induction de l'expression des gènes cibles des facteurs pertinents pour la fusion. *Cell Commun. Signal.* 2019;17(1):71.
1013. Lokeshwar BL. Les tétracyclines non antimicrobiennes chimiquement modifiées sont des médicaments multifonctionnels contre les cancers avancés. *Pharmacol. Res.* 2011;63(2):146-50.
1014. Niu G, Liao Z, Cai L, Wei R, Sun L. Effets combinés du célecoxib et de la minocycline Effet du chlorhydrate sur l'inhibition des métastases osseuses du cancer du sein chez la souris nude. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2008;23(4):469-76.

1015. Gilbertson-Beadling S, Powers EA, Stamp-Cole M, Scott PS, Wallace TL, Copeland J, et al. Les analogues de la tétracycline, la minocycline et la doxycycline, inhibent l'angiogenèse in vitro par un mécanisme non dépendant des métalloprotéinases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1995;36(5):418-24.
1016. Liu FY, Wu YH, Zhou SJ, Deng YL, Zhang ZY, Zhang EL, et al. La minocycline et le cisplatine exercent une suppression synergique de la croissance du carcinome hépatocellulaire par induction d'un arrêt en phase S et d'une apoptose. *Oncol. Rep.* 2014;32(2):835-44.
1017. Masumori N, Tsukamoto T, Miyao N, Kumamoto Y, Saiki I, Yoneda J. Effet inhibiteur de la minocycline sur l'invasion in vitro et la métastase expérimentale de l'adénocarcinome rénal de souris. *J Urol.* 1994;151(5):1400-4.
1018. Markovic DS, Vinnakota K, van RN, Kiwit J, Synowitz M, Glass R, et al. La minocycline réduit l'expansion et l'invasion du gliome par atténuation de l'expression de MT1-MMP microgliale. *Brain Behav. Immun.* 2011;25(4):624-8.
1019. Carlos-Escalante JA, de Jesús-Sánchez M, Rivas-Castro A, Pichardo-Rojas PS, Arce C, Wegman-Ostrosky T. L'utilisation de médicaments antihypertenseurs comme traitement coadjuvant du cancer. *Oncol avant.* 2021;11:660943.
1020. Shahar OD, Kalousi A, Eini L, Fisher B, Weiss A, Darr J, et al. Un criblage chimique à haut débit utilisant des médicaments approuvés par la FDA révèle que l'antihypertenseur spironolactone altère la survie des cellules cancéreuses en inhibant la réparation dirigée par homologie. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(9):5689-701.
1021. Ueda M, Matsuura K, Kawai H, Wakasugi M, Matsunaga T. XPB induit par la spironolactone. La dégradation dépend de la kinase CDK7 et de la ligase E3 SCF(FBXL18). *Genes Cells.* 2019;24(4):284-96.
1022. Mohammadi Z, Mostakhdem Hashemi M, Saghaei Jazi M. La spironolactone induit l'apoptose. Mort cellulaire dans les cellules cancéreuses du glioblastome humain U87-MG. *International Journal of Cancer Gestion.* 2022;15(10).
1023. Chauhan AK, Li P, Sun Y, Wani G, Zhu Q, Wani AA. Dégradation du XPB induite par la spironolactone nécessite l'intégrité de TFIIH et la ségrégase sélective de l'ubiquitine VCP/p97. *Cell Cycle.* 2021;20(1):81-95.
1024. Gabbard RD, Hoopes RR, Kemp MG. Spironolactone et XPB : un vieux médicament avec une nouvelle cible moléculaire. *Biomolecules.* 2020;10(5).
1025. Leung WH, Vong QP, Lin W, Janke L, Chen T, Leung W. Modulation de l'expression du ligand NKG2D et des métastases tumorales par la spironolactone via l'activation de RXR γ . *Journal of Experimental Medicine.* 2013;210(12):2675-92.
1026. Vela D, Vela-Gaxha Z. Régulation différentielle de l/hepcidine dans les tissus cancéreux et non cancéreux et ses implications cliniques. *Experimental & Molecular Medicine.* 2018;50(2):e436-e.
1027. Mleczko-Sanecka K, Da Silva AR, Call D, Neves J, Schmeer N, Damm G et al. Imatinib et la spironolactone supprime l'expression de l/hepcidine. *Haematologica.* 2017;102(7):1173-84.
1028. Areloegbe SE, Peter MU, Oyeleke MB, Olaniyi KS. La spironolactone à faible dose améliore l'inflammation et l'apoptose du tissu adipeux dans un modèle de rat SOPK induit par le létrazole. *BMC Endocrine Disorders.* 2022;22(1).
1029. Sanomachi T, Suzuki S, Togashi K, Sugai A, Seino S, Okada M, et al. La spironolactone, un classique diurétique épargneur de potassium, réduit l'expression de la survivine et chimiosensibilise les cellules cancéreuses aux médicaments anticancéreux non endommageant l'ADN. *Cancers.* 2019;11(10):1550.
1030. Hiebert BM, Janzen BW, Sanjanwala RM, Ong AD, Feldman RD, Kim JO. Impact de l'exposition à la spironolactone sur l'incidence du cancer de la prostate chez les hommes souffrant d'insuffisance cardiaque : une étude pharmacoépidémiologique. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;87(4):1801-13.
1031. Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, Thompson AM, Macdonald TM. Utilisation de la spironolactone et risque de cancers incidents : une étude de cohorte rétrospective appariée. *British Journal of Clinical Pharmacologie.* 2017;83(3):653-63.

1032. Bommareddy K, Hamade H, Lopez-Olivo MA, Wehner M, Tosh T, Barbieri JS. Association entre l'utilisation de la spironolactone et le risque de cancer : revue systématique et méta-analyse. *JAMA Dermatol.* 2022;158(3):275-82.
1033. Schemiedek P, Sadee W, Baethmann A. Absorption cérébrale d'un composé spiro lactone marqué au 3H chez le chien. *Eur J Pharmacol.* 1973;21.
1034. Achterberg C, Astrup A, Bier DM, King JC, Krauss RM, Teicholz N. Une analyse des récentes mesures américaines Processus d'élaboration des recommandations diététiques à la lumière de son mandat fédéral et d'un rapport des Académies nationales. *PNAS Nexus.* 2022;1:1-12.
1035. Jazi SMH, Tayebi F, Teimouri-Jervekani Z, Mokarian F, Mehrzad V, Sadeghi A. Comparatif Évaluation de l'effet du captopril, de la spironolactone et du carvédilol sur la fonction endothéliale chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et sous chimiothérapie. *Adv Biomed Res.* 2023;15(12):116.
1036. Tome-Carneiro J, Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Tomas-Barberan FA, Garcia-Conesa MT, Espin JC. Resvératrol et essais cliniques : à la croisée des études in vitro et des preuves humaines. *Curr. Pharm Des.* 2013;19(34):6064-93.
1037. Kundu JK, Surh YJ. Potentiel chimopréventif et thérapeutique du resvératrol contre le cancer : perspectives mécanistiques. *Cancer Lett.* 2008;269(2):243-61.
1038. Harikumar KB, Kunnumakkara AB, Sethi G, Diagaradjane P, Anand P, Pandey MK et al. Le resvératrol, un agent à cibles multiples, peut potentialiser l'activité antitumorale de la gemcitabine in vitro et dans un modèle murin orthotopique de cancer du pancréas humain. *Int. J Cancer.* 2010;127(2):257-68.
1039. Benitez DA, Pozo-Guisado E, Alvarez-Barrientos A, Fernandez-Salguero PM, Castellon EA. Mécanismes impliqués dans l'apoptose induite par le resvératrol et l'arrêt du cycle cellulaire dans les lignées cellulaires dérivées du cancer de la prostate. *J Androl.* 2007;28(2):282-93.
1040. Hsieh TC, Wong C, John BD, Wu JM. Régulation de p53 et de la prolifération cellulaire par le resvératrol et ses dérivés dans les cellules cancéreuses du sein : une approche in silico et biochimique ciblant l'intégrine avB3. *Int. J Cancer.* 2011;129(11):2732-43.
1041. Aziz MH, Nihal M, Fu VX, Jarrard DF, Ahmad N. L'apoptose des cellules LNCaP du carcinome prostatique humain induite par le resvératrol est médiaée par la modulation de la voie phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt et des protéines de la famille Bcl-2. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5(5):1335-41.
1042. Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, Bueso-Ramos C, Takada Y, Gaur U, et al. Le resvératrol inhibe la prolifération, induit l'apoptose et surmonte la chimiorésistance par la régulation négative des produits des gènes anti-apoptotiques et de survie cellulaire régulés par STAT3 et le facteur nucléaire kappa B. cellules de myélome multiple humain. *Blood.* 2007;109(6):2293-302.
1043. Zhang L, Wen X, Li M, Li S, Zhao H. Ciblage des cellules souches cancéreuses et des voies de signalisation par Resvératrol et ptérostilbène. *Biofactors.* 2018;44(1):61-8.
1044. Vergara D, Valente CM, Tinelli A, Siciliano C, Lorusso V, Acierno R, et al. Le resvératrol inhibe la transition épithélio-mésenchymateuse induite par le facteur de croissance épidermique dans les cellules MCF-7. *Cancer Lett.* 2011;310(1):1-8.
1045. Li K, Dias SJ, Rimando AM, Dhar S, Mizuno CS, Penman AD et al. Le ptérostilbène agit par La protéine 1 associée aux métastases inhibe la croissance tumorale, la progression et la métastase dans le cancer de la prostate. *PLoS One.* 2013;8(3):e57542.
1046. Chen RJ, Kuo HC, Cheng LH, Lee YH, Chang WT, Wang BJ, et al. Activités apoptotiques et non apoptotiques du ptérostilbène contre le cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1).
1047. Lee YH, Chen YY, Yeh YL, Wang YJ, Chen RJ. Les composés stilbènes inhibent la croissance tumorale par l'induction de la sénescence cellulaire et l'inhibition de l'activité télomérase. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11).
1048. Wang D, Guo H, Yang H, Wang D, Gao P, Wei W. Le ptérostilbène, un constituant actif de Les myrtilles suppriment le potentiel de prolifération du cholangiocarcinome humain en augmentant le flux autophagique. *Front Pharmacol.* 2019;10:1238.

1049. Gore RD, Palaskar SJ, Bartake AR. L'herbe de blé : le sang vert peut aider à combattre le cancer. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):Zc40-zc2.
1050. Bar-Sela G, Cohen M, Ben-Arye E, Epelbaum R. L'utilisation médicale du jus d'herbe de blé : revue de la littérature Écart entre les applications fondamentales et cliniques. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(12):1002-10.
1051. Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh A, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahán Z, et al. Un complément alimentaire a une valeur de soutien dans le traitement du cancer colorectal. *Br J Cancer.* 2003;89(3):465-9.
1052. Avisar A, Cohen M, Katz R, Shentzer Kutiel T, Aharon A, Bar-Sela G. Jus d'herbe de blé Administration et mesures immunitaires pendant la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints de cancer du côlon : résultats préliminaires. *Pharmaceuticals (Bâle).* 2020;13(6).
1053. Bar-Sela G, Tsalic M, Fried G, Goldberg H. Le jus d'herbe de blé pourrait améliorer la toxicité hématologique liée à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein : une étude pilote. *Nutr Cancer.* 2007;58(1):43-8.
1054. Attoub S, Gaben AM, Al-Salam S, Al Sultan MA, John A, Nicholls MG, et al. Captopril comme Inhibiteur potentiel de la croissance et de la métastase des tumeurs pulmonaires. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1138:65-72.
1055. Radin DP, Krebs A, Maqsudlu A, Patel P. Notre ACE dans le TROU : Justifier l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme adjuvants à la chimiothérapie standard. *Anticancer Res.* 2018;38(1):45-9.
1056. Ronquist G, Rodríguez LA, Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Frithz G, et al. Association entre le captopril, d'autres médicaments antihypertenseurs et le risque de cancer de la prostate. *Prostate.* 2004;58(1):50-6.
1057. Liu H, Naxerova K, Pinter M, Incio J, Lee H, Shigeta K, et al. L'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine est associée à une activation immunitaire et à une survie plus longue dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique non métastatique. *Clin Cancer Res.* 2017;23(19):5959-69.
1058. Riddiough GE, Fifis T, Walsh KA, Muralidharan V, Christophi C, Tran BM, et al. Le captopril, un inhibiteur du système rénine-angiotensine, atténue les caractéristiques de l'invasion tumorale et diminue l'expression de C-Myc dans un modèle murin de métastase hépatique du cancer colorectal. *Cancers (Bâle).* 2021;13(11).
1059. Pinheiro L, Perdomo-Pantoja A, Casaos J, Huq S, Paldor I, Vigilar V et al. Le captopril inhibe la Matrix Metalloproteinase-2 et prolonge la survie en tant qu'adjvant témozolomide dans un modèle de gliosarcome intracrânien. *Clin Neurol Neurochirurgie.* 2021;207:106771.
1060. Kast RE, Halatsch ME. Métalloprotéinases matricielles 2 et 9 dans le glioblastome : trois anciens médicaments – le captopril, le disulfirame et le nelfinavir – sont des inhibiteurs potentiels en tant que traitements adjuvants du glioblastome. *Arch Med Res.* 2012;43(3):243-7.
1061. Crouchet E, Li S, Sojoodi M, Bandiera S, Fujiwara N, El Saghir H, et al. Chimioprévention du carcinome hépatocellulaire par ciblage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la transactivation de l'EGFR. *JCI Insight.* 2022;7(13).
1062. Van Nuffel AM, Sukhatme V, Pantziarka P, Meheus L, Sukhatme VP, Bouche G. Réutilisation des médicaments en oncologie (ReDO) -clarithromycine comme agent anticancéreux. *Écancermédecine science.* 2015;9:513.
1063. Hamada K, Mikasa K, Yunou Y, Kurioka T, Majima T, Narita N, et al. Effet adjuvant de Utilisation de la clarithromycine dans la chimiothérapie du cancer du poumon murin. *Chimiothérapie.* 2000;46(1):49-61.
1064. Yatsunami J, Fukuno Y, Nagata M, Tominaga M, Aoki S, Tsuruta N et al. Effets antiangiogéniques et antitumoraux des macrolides en anneau à 14 chaînons sur les cellules de mélanome B16 de souris. *Métastase Clin Exp.* 1999;17(4):361-7.
1065. Ohara T, Morishita T, Suzuki H, Masaoka T, Ishii H, Hibi T. Les antibiotiques induisent directement l'apoptose chez Cellules de lymphome à cellules B dérivées de souris BALB/c. *Anticancer Res.* 2004;24(6):3723-30.
1066. Yatsunami J, Turuta N, Wakamatsu K, Hara N, Hayashi S. La clarithromycine est un puissant inhibiteur de l'angiogenèse induite par les tumeurs. *Res Exp Med (Berl).* 1997;197(4):189-97.

1067. Petroni G, Stefanini M, Pilozzi S, Crociani O, Becchetti A, Arcangeli A. Données décrivant les effets de l'antibiotique macrolide clarithromycine sur des modèles murins précliniques de cancer colorectal. Note de données. 2019;26:104406.
1068. Yatsunami J, Fukuno Y, Nagata M, Tsuruta N, Aoki S, Tominaga M et al. Roxithromycine et La clarithromycine, un macrolide à cycle de 14 chaînons, potentialise l'activité antitumorale d'agents cytotoxiques contre les cellules de mélanome B16 de souris. Cancer Lett. 1999;147(1-2):17-24.
1069. Zhou B, Xia M, Wang B, Thapa N, Gan L, Sun C, et al. La clarithromycine agit en synergie avec le cisplatine pour inhiber la croissance du cancer de l'ovaire in vitro et in vivo. J Ovarian Res. 2019;12(1):107.
1070. Coleman M, Leonard J, Lyons L, Pekle K, Nahum K, Pearse R, et al. BLT-D (clarithromycine [Baxin], thalidomide à faible dose et dexaméthasone) pour le traitement du myélome et de la macroglobulinémie de Waldenström. Leuk Lymphoma. 2002;43(9):1777-82.
1071. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S et al. BiRD (Baxine L'association thérapeutique de clarithromycine, de léanalidomide et de dexaméthasone (Revlimid) induit des taux élevés de réponse complète et de réponse globale chez les patients atteints d'un myélome multiple symptomatique n'ayant jamais reçu de traitement. Blood. 2008;111(3):1101-9.
1072. Carella AM, Beltrami G, Pica G, Carella A, Catania G. La clarithromycine potentialise le traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique résistante. Leuk Lymphoma. 2012;53(7):1409-11.
1073. Raderer M, Kiesewetter B. Comment je traite le lymphome MALT : « une interprétation subjective de l'évangile selon Isaacson... ». ESMO Open. 2020;5(4).
1074. Pirosa MC, Sassone M, Kiesewetter B, Guillermo AL, Devizzi L, Domènech ED, et al. Essai de phase II IELSG40/CLEO de la clarithromycine et du léanalidomide dans le lymphome de la zone marginale extranodale récidivant/réfractaire. Haematologica. 2023;108(6):1671-5.
1075. Mikasa K, Sawaki M, Kita E, Hamada K, Teramoto S, Sakamoto M, et al. Bénéfice significatif de survie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé grâce au traitement par clarithromycine. Chimiothérapie. 1997;43(4):288-96.
1076. Fisher M, Knappertz V. La dose d'aspirine pour la prévention des maladies cardiovasculaires et Événements cérébrovasculaires. Curr. Med Res Opin. 2006;22(7):1239-48.
1077. Tao DL, Tassi YS, Williams CD, McCarty OJT. Aspirine et traitements antiplaquettaires dans le cancer. Blood. 2021;137(23):3201-11.
1078. Negi RR, Rana SV, Gupta V, Gupta R, Chadha VD, Prasad KK, et al. Surexpression de Cyclooxygénase-2 chez les patients atteints de cancer colorectal. Asian Pac. J Cancer Prev. 2019;20(6):1675-81.
1079. Wilson AJ, Fadare O, Beeghly-Fadiel A, Son DS, Liu Q, Zhao S, et al. La surexpression aberrante de COX-1 intersecte de multiples voies pro-tumorales dans le cancer de l'ovaire séreux de haut grade. Oncotarget. 2015;6(25):21353-68.
1080. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mécanismes sous-jacents aux médicaments non stéroïdiens Apoptose induite par les médicaments anti-inflammatoires. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1998;95(2):681-6.
1081. McCarty MF, Block KI. La préadministration de salicylates à forte dose, inhibiteurs de l'activation de NF-κB, pourrait augmenter la chimiosensibilité de nombreux cancers : un exemple de thérapie par modulation de signaux pro-apoptotiques. Integr Cancer Ther. 2006;5(3):252-68.
1082. Pan MR, Chang HC, Hung WC. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens suppriment la voie de signalisation ERK. voie de signalisation via le blocage de l'interaction Ras/c-Raf et l'activation des phosphatases MAP kinase. Cellule Signal. 2008;20(6):1134-41.
1083. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW, Jr. Utilisation d'aspirine et réduction du risque de cancer du côlon mortel. N. Anglais. J Med. 1991;325(23):1593-6.
1084. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. Essai randomisé de l'aspirine pour prévenir les adénomes colorectaux. N. Engl. J Med. 2003;348(10):891-9.

1085. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. Essai randomisé de l'aspirine pour la prévention des adénomes colorectaux chez les patients ayant des antécédents de cancer colorectal. *N. Engl. J Med.* 2003;348(10):883-90.
1086. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Aspirine à faible dose et incidence de Tumeurs colorectales dans un essai randomisé. *J Natl. Cancer Inst.* 1993;85(15):1220-4.
1087. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. L'aspirine à faible dose dans le Prévention primaire du cancer : l'étude sur la santé des femmes : un essai contrôlé randomisé. *JAMA.* 2005;294(1):47-55.
1088. Aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens en routine pour la prévention primaire du cancer colorectal : recommandation du Groupe de travail des services de prévention des États-Unis. *Ann. Intern Med.* 2007;146(5):361-4.
1089. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Effet à long terme de Effets de l'aspirine sur l'incidence et la mortalité du cancer colorectal : suivi sur 20 ans de cinq essais randomisés. *Lancet.* 2010;376(9754):1741-50.
1090. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DS, et al. L'aspirine pour la prévention de l'incidence et de la mortalité du cancer : revues systématiques des données probantes aux États-Unis Groupe de travail sur les services préventifs. *Ann. Intern Med.* 2016;164(12):814-25.
1091. Chan AT, Ladabaum U. Où en sommes-nous avec l'aspirine pour la prévention du cancer colorectal ? Cancer ? Les recommandations de l'USPSTF. *Gastroenterology.* 2016;150(1):14-8.
1092. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effet de l'aspirine sur l'ensemble des Causes de mortalité chez les personnes âgées en bonne santé. *N. Engl. J Med.* 2018;379(16):1519-28.
1093. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effet de l'aspirine sur la survie sans handicap chez les personnes âgées en bonne santé. *N. Engl. J Med.* 2018;379(16):1499-508.
1094. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Utilisation de l'aspirine pour prévenir Maladies cardiovasculaires et cancer colorectal : rapport de synthèse actualisé et revue systématique pour le Groupe de travail des services de prévention des États-Unis. *JAMA.* 2022;327(16):1585-97.
1095. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association de l'aspirine avec le carcinome hépatocellulaire et la mortalité liée au foie. *N. Engl. J Med.* 2020;382(11):1018-28.
1096. Risch HA, Lu L, Streicher SA, Wang J, Zhang W, Ni Q et al. Utilisation d'aspirine et risque réduit de Cancer du pancréas. Épidémiologie du cancer. Prévention des biomarqueurs. 2017;26(1):68-74.
1097. Wu D, Zhou B, Yang J, Qiu FB, Hu SY, Zhan HX. L'utilisation d'aspirine peut-elle réduire le risque de pancréatite ? Cancer : revue systématique et méta-analyse actualisées. *Journal of Pancreatology.* 2020 ;3 :201-10.
1098. Elwood PC, Morgan G, Delon C, Protty M, Galante J, Pickering J, et al. Aspirine et survie au cancer : une revue systématique et des méta-analyses de 118 études observationnelles sur l'aspirine et 18 cancers. *Ecancermedicalscience.* 2021;15:1258.
1099. Wang X, Luo Y, Chen T, Zhang K. Utilisation d'aspirine à faible dose et mortalité spécifique au cancer : une méta-analyse d'études de cohorte. *J Public Health (Oxf).* 2021;43(2):308-15.
1100. Lebeau B, Chastang C, Muir JF, Vincent J, Massin F, Fabre C. Aucun effet d'un antiagrégant Traitement par aspirine du cancer du poumon à petites cellules traité par chimiothérapie CCAVP16. Résultats d'un essai clinique randomisé portant sur 303 patients. Groupe « Petites Cellules ». *Cancer.* 1993 ;71(5) :1741-5.
1101. Chen WY, Winder EP, Ballman KV, Winer EP, Openshaw TH, Hahn OM, et al. Essai randomisé de phase III, en double aveugle, contrôlé par placebo, de l'aspirine comme traitement adjuvant du cancer du sein (A011502) : Essai sur l'aspirine après un cancer du sein (ABC) [résumé]. *J. Clin. Oncol.* 2022;40 (suppl):360922.
1102. Chen WY, Ballman KV, Partridge AH, Hahn OM, Briccetti FM, Irvin WJ, et al. Aspirine versus placebo en tant que traitement adjuvant du cancer du sein : l'essai randomisé Alliance A011502. *Jama.* 2024.

1103. Pantziarka P, Sukhatme V, Bouche G, Meheus L, Sukhatme VP. Réutilisation de médicaments en oncologie (reDO)- le diclofénac comme agent anticancéreux. *écancer*. 2023;10:610.
1104. Giuliano F, Warner TD. Essai ex vivo pour déterminer la sélectivité de la cyclooxygénase de non-Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens. *Br. J Pharmacol.* 1999;126(8):1824-30.
1105. Nakanishi M, Rosenberg DW. Rôles multiples de la PGE2 dans l'inflammation et le cancer. *Semin. Immunopathol.* 2013;35(2):123-37.
1106. Tinsley HN, Gary BD, Keeton AB, Lu W, Li Y, Piazza GA. Inhibition de la PDE5 par le sulfure de sulindac induit sélectivement l'apoptose et atténue la transcription oncogénique médiée par Wnt/B-caténine dans les cellules tumorales mammaires humaines. *Cancer Prev. Res (Phila)*. 2011;4(8):1275-84.
1107. Seed MP, Brown JR, Freemantle CN, Papworth JL, Colville-Nash PR, Willis D, et al. Inhibition du développement de l'adénocarcinome colon-26 et de l'angiogenèse par le diclofénac topique dans l'hyaluronane à 2,5 %. *Cancer Res.* 1997;57(9):1625-9.
1108. Amano H, Hayashi I, Endo H, Kitasato H, Yamashina S, Maruyama T, et al. La signalisation de la prostaglandine E(2)-EP3 de l'hôte régule l'angiogenèse associée à la tumeur et la croissance tumorale. *J Exp Med.* 2003;197(2):221-32.
1109. Kalinski P. Régulation des réponses immunitaires par la prostaglandine E2. *J Immunol.* 2012;188(1):21-8.
1110. Obermajer N, Muthuswamy R, Odunsi K, Edwards RP, Kalinski P. CXCL12 induit par la PGE (2) La production et l'expression de CXCR4 contrôlent l'accumulation des MDSC humaines dans le microenvironnement du cancer de l'ovaire. *Cancer Res.* 2011;71(24):7463-70.
1111. Talmadge JE, Hood KC, Zobel LC, Shafer LR, Coles M, Toth B. Chimioprévention par L'inhibition de la cyclooxygénase-2 réduit l'expansion des cellules myéloïdes suppressives immatures. *Int. Immunopharmacol.* 2007;7(2):140-51.
1112. Chesney JA, Mitchell RA, Yaddanapudi K. Cellules suppressives d'origine myéloïde : une nouvelle cible thérapeutique pour surmonter la résistance à l'immunothérapie du cancer. *J Leukoc. Biol.* 2017;102(3):727-40.
1113. Fujita M, Kohanbash G, Fellows-Mayle W, Hamilton RL, Komohara Y, Decker SA et al. COX-2 Le blocage supprime la gliomagénèse en inhibant les cellules suppressives d'origine myéloïde. *Cancer Res.* 2011;71(7):2664-74.
1114. Yaqub S, Henjum K, Mahic M, JahnSEN FL, Aandahl EM, Bjørnbeth BA, et al. Les cellules T régulatrices chez les patients atteints de cancer colorectal suppriment l'activité immunitaire antitumorale de manière dépendante de la COX-2. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008;57(6):813-21.
1115. Chirasani SR, Leukel P, Gottfried E, Hochrein J, Stadler K, Neumann B, et al. Le diclofénac inhibe la formation de lactate et contrecarre efficacement l'immunosuppression locale dans un modèle murin de gliome. *Int. J Cancer.* 2013;132(4):843-53.
1116. Inoue A, Muranaka S, Fujita H, Kanno T, Tamai H, Utsumi K. Mécanisme moléculaire de l'apoptose induite par le diclofénac dans la leucémie promyélocyttaire : dépendance aux espèces réactives de l'oxygène, à Akt, à Bid, au cytochrome et à la voie des caspases. *Free Radic. Biol Med.* 2004;37(8):1290-9.
1117. Gottfried E, Lang SA, Renner K, Bosserhoff A, Gronwald W, Rehli M, et al. Nouveaux aspects d'un vieux Le diclofénac, un médicament, cible MYC et le métabolisme du glucose dans les cellules tumorales. *PloS ONE.* 2013;8(7):e66987.
1118. Sareddy GR, Kesanakurti D, Kirti PB, Babu PP. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens diclofénac et célecoxib atténuent la voie de signalisation Wntb-caténine/Tcf dans les cellules de glioblastome humain. *Neurochem. Res.* 2013;38(11):2313-22.
1119. Gerhofer V, Kreutz M, Renner K, Jachnik B, Dettmer K, Oefner P, et al. Modulation combinée du métabolisme tumoral par la metformine et le diclofénac dans le gliome. *Int. J Mol. Sci.* 2018;19(9).
1120. Yi T, Cho SG, Yi Z, Pang X, Rodriguez M, Wang Y et al. La thymoquinone inhibe la tumeur angiogenèse et croissance tumorale par la suppression des voies de signalisation AKT et ERK. *Mol. Thérapie du cancer.* 2008;7:1789-96.

1121. Kundu J, Chun KS, Aruoma OI, Kundu JK. Perspectives mécanistiques sur les effets chimiopréventifs/ chimiothérapeutiques du cancer de la thymoquinone. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2014;768:22-34.
1122. Rahim MA, Shoukat A, Khalid W, Ejaz A, Itrat N, Majeed I, et al. Revue narrative des différentes méthodes d'extraction d'huile, des procédés d'encapsulation, des profils d'acides gras, de la stabilité oxydative et des propriétés médicinales de la graine de nigelle (*Nigella sativa*). *Foods*. 2022;11:2826.
1123. Mostofa AG, Hossain K, Basak D, Sayeed MS. La thymoquinone comme traitement adjuvant potentiel pour le traitement du cancer : données issues d'études précliniques. *Front. Pharmacol.* 2017;8:295.
1124. Darakhshan S, Pou AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone et ses thérapeutiques potentiels. *Recherche pharmacologique*. 2015;95:138-58.
1125. Wei J, Wang B, Chen V, Wang Q, Ahmed AF, Zhang Y, et al. Effets immunomodulateurs des principes actifs de *Nigella sativa* sur les cellules RAW264.7 via les voies de signalisation NF-KB/MAPK. *Front. Nutr.* 2022;9:899797.
1126. Majdalawich AF, Fayyad MW, Nasrallah GK. Propriétés anticancéreuses et mécanismes d'action de la thymoquinone, principal ingrédient actif de *Nigella sativa*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;57:3911-28.
1127. Zhao Z, Liu L, Li S, Hou X, Yang J. Progrès de la recherche sur la relation entre la thymoquinone et le cancer du pancréas. *Front. Oncol.* 2023;12:1092020.
1128. Majdalawieh AF, Fayyad MW. Progrès récents concernant les propriétés anticancéreuses de *Nigella sativa*, un additif alimentaire largement utilisé. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2016;7:173-80.
1129. Johnson-Ajinwo OR, Ullah I, Mbye H, Richardson A, Horrocks P, Li WW. La synthèse et l'évaluation d'analogues de la thymoquinone comme agents anticancéreux de l'ovaire et antipaludiques. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28:1219-22.
1130. Ha JH, Ayaraman M, Adhakrishnan R, Omathinayagam R, An M, Ong YS. Effets différentiels de la thymoquinone sur les voies oncogéniques induites par l'acide lysophosphatidique dans les cellules ovariennes. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2020;10:207-18.
1131. El-Mahdy MA, Zhu Q, Wang QE, Wani G, Wani AA. La thymoquinone induit l'apoptose par l'activation de la caspase-8 et d'événements mitochondriaux dans les cellules HL-60 de la leucémie myéloblastique p53-null. *Int. J. Cancer*. 2005;117:409-17.
1132. Shariare MH, Khan A, Al-Masum A, Khan JH, Uddin J, Kazi M. Développement d'un système d'administration de médicament liposomal stable de thymoquinone et ses études anticancéreuses *in vitro* utilisant des lignées cellulaires de cancer du sein et du col de l'utérus. *Molecules*. 2022;27:6744.
1133. Ng WK, Yazan LS, Ismail M. La thymoquinone extraite de *Nigella sativa* s'est avérée plus efficace que le cisplatine pour éliminer les cellules SiHa par apoptose avec régulation négative de la protéine Bcl-2. *Toxicology in Vitro*. 2011;25:1392-8.
1134. Alsanosi S, Sheikh RA, Sonbul S, Altayb HN, Batubara AS, Hosawani S et al. Le rôle potentiel de l'huile de graines de *Nigella sativa* comme thérapie épigénétique du cancer. *Molecules*. 2022;27:2779.
1135. Elkady AI, Hussein RA, El-Assouli SM. Mécanisme d'action de *Nigella sativa* sur les cellules cancéreuses du côlon humain : suppression des facteurs de transcription AP-1 et NF-κB et induction de gènes cytoprotecteurs. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16:7943-57.
1136. El-Far AH, Godugu K, Noreldin AE, Saddiq AA, Almaghrabi OA, Al Jaouni SK, et al. La thymoquinone et le costunolide induisent l'apoptose des cellules cancéreuses du côlon et du sein prolifératives et sénescentes induites par la doxorubine. *Thérapies intégratives contre le cancer*. 2021;30:1-20.
1137. Abdualmajid RJ, Sergi CM. Dysfonctionnement mitochondrial et induction de l'apoptose dans les lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome par la thymoquinone. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:14669.
1138. Thabrew MI, Mitry RR, Morsy MA, Hughes RD. Effets cytotoxiques d'une décoction de *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* et *Smalax glabra* sur les cellules d'hépatome humain HepG2. *Life Sci.* 2005;77:1319-30.

1139. Mbarek LA, Mouse HA, Elabbadi N, Bensalah M, Gamouh A, Aboufatima R, et al. Propriétés antitumorales des extraits de graines noires (*Nigella sativa* L.). *Journal brésilien de recherche médicale et biologique*. 2007;40 : 839-47.
1140. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. Effets antimutagènes d'extraits éthanoliques de plantes médicinales palestiniennes sélectionnées. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;127:319-24.
1141. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M et al. Androgène Thérapie par thymoquinone ciblant les récepteurs et E2F-1 pour le cancer de la prostate hormono-résistant. *Cancer Res*. 2007;67:7782-8.
1142. Shahraki S, Mohebbati R, Shafei MN, Mahmoudi M, Hosseiniyan S, Parhizgar S, et al. Induction de l'apoptose et inhibition de la croissance par la thymoquinone dans les lignées cellulaires ACHN et GP-293, comparable à celle du cisplatine. *Journal of Pharmacopuncture*. 2019;22:176-83.
1143. Chehi N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Effets anti-inflammatoires de la *Nigella Sativa* Extrait de graines, thymoquinone, dans les cellules cancéreuses du pancréas. *HPB*. 2009;11:373-81.
1144. Al-Sheddi ES, Farshori NN, Al-Oqail MM, Musarrat J, Al-Khedhairy AA, Siddiqui MA. Cytotoxicité de l'huile de graines de *Nigella Sativa* et de son extrait contre la lignée cellulaire du cancer du poumon humain. *Pac asiatique. J. Cancer*. Précédemment 2023;15:983-7.
1145. Kia ZA, Bizaki ST, Tapeh EA, Harijani SM, Katal N, Bazary RG. Récupérer le Équilibre angiogénique/angiostatique dans le carcinome pulmonaire induit par le NNK après 12 semaines de natation sous-maximale et administration de nanocapsules de *Nigella sativa*. *Toxicology Reports*. 2022;9:1452-60.
1146. Ayeka PA. Potentiel des composés fongiques comme immunomodulateurs dans le cancer Immunothérapie : une revue. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2018;2018:7271509.
1147. Park HJ. Utilisations actuelles des champignons dans le traitement du cancer et leurs mécanismes anticancéreux. *Int. J Mol. Sci.* 2022;23(18).
1148. Dixon A, Elyaguov J, Choudhury M, Konno S. Effet anticancéreux d'un extrait de champignon médicinal sur le carcinome à cellules rénales : implications thérapeutiques alternatives. *World J. Nephrol. Urol.* 2022;11:1-9.
1149. Liu MM, Liu T, Yeung S, Wang Z, Andresen B, Parsa C, et al. Activité inhibitrice de médicaments Effets du champignon *Ganoderma lucidum* sur le cancer colorectal par atténuation de l'inflammation. *Précis. Clin. Med.* 2021;4(4):231-45.
1150. Cao Y, Xu X, Liu S, Huang L, Gu J. *Ganoderma* : revue de l'immunothérapie du cancer. *Front Pharmacol.* 2018;9:1217.
1151. Placido AI, Roque F, Morgado M. Le rôle prometteur des champignons comme adjuvant thérapeutique de thérapies conventionnelles contre le cancer. *Produits biologiques*. 2022;2:58-68.
1152. Jin X, Ruiz Beguerie J, Size D, Chan GC. *Ganoderma lucidum* (champignon Reishi) contre le cancer traitement (Revue). Base de données Cochrane des revues systématiques. 2016;4:CD007731.
1153. Zhong C, Li Y, Li W, Lian S, Li Y, Wu C, et al. L'extrait de *Ganoderma lucidum* favorise la pyroptose des cellules tumorales et inhibe les métastases dans le cancer du sein. *Food Chem Toxicol.* 2023;174:113654.
1154. Kumagai Y, Akira S. Identification et fonctions des récepteurs de reconnaissance de motifs. *J Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(5):985-92.
1155. Wasser SP. Science des champignons médicinaux : perspectives actuelles, avancées, preuves et défis. *Biomed J*. 2014;37(6):345-56.
1156. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptose : mécanismes et maladies. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021;6(1):128.
1157. Oka S, Tanaka S, Yoshida S, Hiyama T, Ueno Y, Ito M, et al. Un extrait hydrosoluble du milieu de culture du mycélium de *Ganoderma lucidum* supprime le développement des adénomes colorectaux. *Hiroshima J Med Sci.* 2010;59(1):1-6.
1158. Chen X, Hu ZP, Yang XX, Huang M, Gao Y, Tang W et al. Surveillance des réponses immunitaires à un Immunomodulateur à base de plantes chez les patients atteints d'un cancer colorectal avancé. *Int. Immunopharmacol.* 2006;6(3):499-508.

1159. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effets du ganopoly (un Ganoderma lucidum) effet d'un extrait de polysaccharide sur les fonctions immunitaires chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé. *Immunol. Invest.* 2003;32(3):201-15.
1160. Jeitler M, Michalsen A, Frings D, Hübner M, Fischer M, Koppold-Liebscher DA et al. Importance des champignons médicinaux en oncologie intégrative : une revue narrative. *Front Pharmacol.* 2020;11:580656.
1161. Nowakowski P, Markiewicz-Å»ukowska R, Bielecka J, Mielcarek K, Grobia M, Socha K. Trésors de la forêt : évaluation d'extraits de champignons comme agents anticancéreux. *Pharmacother Biomed.* 2021;143:112106.
1162. Klupp NL, Chang D, Hawke F, Kiat H, Cao H, Grant SJ, et al. Le champignon Ganoderma lucidum pour le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(2):CD007259.
1163. Spano D, Marshall JC, Marino N, De MD, Romano A, Scopettuolo MN, et al. Le dipyridamole prévient la progression du cancer du sein triple négatif. *Clin. Exp Metastasis.* 2013;30(1):47-68.
1164. Gresele P, Momi S, Malvestiti M, Sebastian M. Traitements pharmacologiques ciblant les plaquettes thérapie anticancéreuse. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):331-55.
1165. Tsuruo T, Fujita N. Agrégation plaquettaire dans la formation de métastases tumorales. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol Sci.* 2008;84(6):189-98.
1166. Gao J, Zhou C, Zhong Y, Shi L, Luo X, Su H, et al. Le dipyridamole interagit avec l'extrémité N-terminale domaine de HSP90 et antagonise la fonction de la chaperonne dans de multiples lignées cellulaires cancéreuses. *Biochimie Pharmacol.* 2023;207:115376.
1167. Budd GT, Herzog P, Bukowski RM. Essai de phase I/II du dipyridamole, du 5-fluorouracile, de la leucovorine et Mitoxantrone dans le cancer du sein métastatique. *Invest New Drugs.* 1994;12(4):283-7.
1168. Kohnoe S, Maehara Y, Takahashi I, Emi Y, Baba H, Sugimachi K. Traitement du cancer gastrique avancé par le 5-fluorouracile et le cisplatine en association avec le dipyridamole. *Int. J Oncol.* 1998;13(6):1203-6.
1169. Raschko JW, Synold TW, Chow W, Coluzzi P, Hamasaki V, Leong LA, et al. Étude de phase I de carboplatine et étoposide administrés en association avec le dipyridamole, la prochlorpérazine et la cyclosporine A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000;46(5):403-10.
1170. Fleming RA, Capizzi RL, Muss HB, Smith S, Fernandes DJ, Homesley H, et al. Étude de phase I de N-(phosphonacétyl)-L-aspartate avec fluorouracile et avec ou sans dipyridamole chez les patients atteints d'un cancer avancé. *Clin. Cancer Res.* 1996;2(7):1107-14.
1171. Zasowska-Nowak A, Nowak PJ, Cialkowska-Rysz A. Vitamine C à haute dose dans les stades avancés Patients atteints de cancer. *Nutriments.* 2021;13(3).
1172. Cameron E, Pauling L. Acide ascorbique et glycosaminoglycans. Une approche orthomoléculaire de cancer et autres maladies. *Oncologie.* 1973;27(2):181-92.
1173. Cameron E, Pauling L. L'ascorbate en supplémentation dans le traitement de soutien du cancer : Prolongation de la durée de survie dans le cancer humain en phase terminale. *Actes de l'Académie nationale des sciences des États-Unis d'Amérique.* 1976;73(10):3685-9.
1174. Creagan ET, Moertel C, O'Fallon JR, Schuitt AJ, Rubin J, Frytak S. Échec de la vitamine C à haute dose L'efficacité de la thérapie à l'acide ascorbique chez les patients atteints d'un cancer avancé. *Essai contrôlé. New England Journal of Medicine.* 1979;301(13):687-90.
1175. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. Vitamine C à haute dose versus placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer avancé n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Une étude randomisée en double aveugle. *New England Journal of Medicine.* 1985;312(3):137-41.
1176. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A et al. Pharmacocinétique de la vitamine C : Implications pour l'utilisation orale et intraveineuse. *Annals of Internal Medicine.* 2004;140(7):533-7.

1177. Padayatty SJ, Levine M. Réévaluation de l'ascorbate dans le traitement du cancer : nouvelles données, ouverture d'esprit et sérendipité. *J Am. Coll. Nutr.* 2000;19(4):423-5.
1178. Leung PY, Miyashita K, Young M, Tsao CS. Effet cytotoxique de l'ascorbate et de ses dérivés sur des lignées cellulaires malignes et non malignes cultivées. *Anticancer Res.* 1993;13(2):475-80.
1179. Makino Y, Sakagami H, Takeda M. Induction de la mort cellulaire par les dérivés de l'acide ascorbique chez l'homme lignées cellulaires de carcinome rénal et de glioblastome. *Anticancer Res.* 1999;19(4B):3125-32.
1180. Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S. Effet de la vitamine C sur les cellules cancéreuses de la prostate *in vitro* : effet sur le nombre de cellules, la viabilité et la synthèse d'ADN. *Prostate.* 1997;32(3):188-95.
1181. Davis JL, Paris HL, Beals JW, Binns SE, Giordano GR, Scalzo RL, et al. Acide ascorbique encapsulé dans des liposomes : influence sur la biodisponibilité de la vitamine C et capacité à protéger contre les lésions d'ischémie-reperfusion. *Nutrition and Metabolic Insights.* 2016 ;9 :25-30.
1182. Hickey S, Roberts HJ, Miller NJ. Pharmacocinétique de la vitamine C orale. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine.* 2008;17:169-77.
1183. Mikirova N, Levy T, Hunningshake R. Taux d'acide ascorbique dans le sang et les cellules mononucléaires après supplémentation orale en vitamine C encapsulée dans des liposomes et en vitamine C non encapsulée, avec ou sans hydrocortisone IV. *J. Orthomol. Med.* 2019;34.
1184. Mikirova NA. Concentrations d'acide ascorbique et d'acide déhydroascorbique dans le plasma et les cellules mononucléaires du sang périphérique après administration orale d'acide ascorbique encapsulé dans des liposomes ou par voie intraveineuse. *J. Orthomol. Med.* 2017;32:1-9.
1185. Lee B, Oh SW, Myung SK. Efficacité des suppléments de vitamine C dans la prévention du cancer : une méta-analyse. Analyse des essais contrôlés randomisés. *Korean J Fam Med.* 2015;36(6):278-85.
1186. Benade L, Howard T, Burk D. Destruction synergique des cellules du carcinome ascitique d'Ehrlich par l'ascorbate et le 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology.* 1969;23(1):33-43.
1187. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K et al. La vitamine C tue sélectivement KRAS et Cellules cancéreuses colorectales mutantes BRAF en ciblant GAPDH. *Science.* 2015;350(6266):1391-6.
1188. Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, Casciari JJ, Hunninghake R, Gonzalez MJ, et al. Vitamine C intraveineuse comme agent de chimiothérapie : rapport de cas cliniques. *PR Health Sci J.* 2004 ;23(2) :115- 8.
1189. Gonzalez MJ, Berdiel MJ, Cintron AV. Vitamine C IV à haute dose et cancer du sein métastatique : un rapport de cas. *J. Orthomol. Med.* 2017;32:1.
1190. Garcia KM, De Jesus C, Berdiel MJ, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ. Vitamine C intraveineuse et correction métabolique comme traitement adjuvant du cancer de la prostate : un rapport de cas. *J. Cancer Prev. Curr. Rés.* 2016;5:00164.
1191. Nielsen TK, Hojgaard M, Andersen JT, Jorgensen NR, Zerah B, Kristensen B et al. Hebdomadaire Perfusion d'acide ascorbique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration : un essai de phase II à un seul bras. Trad. Androl Urol. 2017;6(3):517-28.
1192. Wilson MK, Baguley BC, Wall C, Jameson MB, Findlay MP. Revue des perfusions intraveineuses à haute dose La vitamine C comme agent anticancéreux. *Asia Pac. J Clin. Oncol.* 2014;10(1):22-37.
1193. Carr AC, Cook J. Vitamine C intraveineuse pour le traitement du cancer - Identifier les lacunes actuelles dans notre Connaissance. *Front Physiol.* 2018;9:1182.
1194. Jacobs C, Hutton B, Ng T, Shorr R, Clemons M. L'ascorbate par voie orale ou intraveineuse a-t-il un rôle à jouer ? (vitamine C) dans le traitement des patients atteints de cancer ? Une revue systématique. *Oncologist.* 2015;20(2):210-23.
1195. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Meinychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. Vitamine C intraveineuse à haute dose associée à une chimiothérapie cytotoxique chez des patients atteints d'un cancer avancé : un essai clinique de phase I-II. *PloS ONE.* 2015;10(4):e0120228.
1196. Wang F, He MM, Xiao J, Zhang YQ, Yuan XL, Fang WJ, et al. Une étude randomisée, ouverte, Étude multicentrique de phase 3 comparant l'association vitamine C à haute dose + FOLFOX ± béravizumab au FOLFOX ±

- Bévacizumab dans le cancer colorectal métastatique non résécable non traité (étude VITALITY). Clin. Cancer Res. 2022;28(19):4232-9.
1197. Stacpoole PW. Ciblage thérapeutique de l'axe complexe pyruvate déshydrogénase/pyruvate déshydrogénase kinase (PDC/PDK) dans le cancer. J Natl. Cancer Inst. 2017;109(11).
1198. Abdel-Wahab AF, Mahmoud W, Al-Harizy RM. Cibler le métabolisme du glucose pour supprimer la progression du cancer : perspectives de la thérapie anticancéreuse antiglycolytique. Pharmacol. Res. 2019;150:104511.
1199. Albayrak G, Konac E, Dere UA, Emmez H. Ciblage du métabolisme des cellules cancéreuses avec la metformine, le dichloroacétate et la mémantine dans le glioblastome (GBM). Turk. Neurosurg. 2021;31(2):233-7.
1200. Powell SF, Mazurczak M, Dib EG, Bleeker JS, Geeraerts LH, Tinguely M et al. Étude de phase II sur Le dichloroacétate, un inhibiteur de la pyruvate déshydrogénase, en association avec une chimioradiothérapie pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé et non réséqué. Investir dans les nouveaux médicaments. 2022;40(3):622-33.
1201. Strum SB, Adalsteinsson O, Black RR, Segal D, Peress NL, Waldenfels J. Rapport de cas : Sodium Inhibition de l'« effet Warburg » par le dichloroacétate (DCA) chez un patient atteint de cancer : réponse complète dans le lymphome non hodgkinien après progression de la maladie sous rituximab-CHOP. J Bioenerg. Biomembr. 2013;45(3):307-15.
1202. Khan A, Andrews D, Blackburn AC. Stabilisation à long terme du cancer du côlon de stade 4 par le sodium Traitemet par dichloroacétate. World J Clin. Cases. 2016;4(10):336-43.
1203. Khan A, Andrews D, Shainhouse J, Blackburn AC. Stabilisation à long terme du mélanome métastatique avec le dichloroacétate de sodium. World J Clin. Oncol. 2017;8(4):371-7.
1204. Brandsma D, Dorlo TP, Haanen JH, Beijnen JH, Boogerd W. Encéphalopathie sévère et polyneuropathie induite par le dichloroacétate. J Neurol. 2010;257(12):2099-100.
1205. Sukhatme V, Bouche G, Meheus L, Sukhatme VP, Pantziarka P. Réutilisation des médicaments en oncologie (ReDO)-nitroglycérine comme agent anticancéreux. Ecancermedicalscience. 2015;9:568.
1206. Ko JC, Chen JC, Yen TC, Chen TY, Ma PF, Lin YC, et al. La nitroglycérine potentialise la cytotoxicité induite par le cisplatine via l'inactivation d'AKT et la régulation négative de la thymidylate synthase dans les cellules cancéreuses pulmonaires humaines. Pharmacology. 2020;105(3-4):209-24.
1207. Yasuda H, Nakayama K, Watanabe M, Suzuki S, Fuji H, Okinaga S, et al. Traitement à la nitroglycérine pourrait améliorer la chimiosensibilité au docétaxel et au carboplatine chez les patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire. Clin Cancer Res. 2006;12(22):6748-57.
1208. Siemens DR, Heaton JP, Adams MA, Kawakami J, Graham CH. Étude de phase II d'un donneur d'oxyde nitrique chez les hommes présentant une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique après une chirurgie ou une radiothérapie pour un cancer de la prostate. Urology. 2009;74(4):878-83.
1209. Fukumura D, Kashiwagi S, Jain RK. Le rôle de l'oxyde nitrique dans la progression tumorale. Nat Rev Cancer. 2006;6(7):521-34.
1210. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, Gadbaill AR, Joshi V. Oxyde nitrique et cancer : une revue. World J Surg Oncol. 2013;11:118.
1211. Burke AJ, Sullivan FJ, Giles FJ, Glynn SA. Le yin et le yang de l'oxyde nitrique dans la progression du cancer. Carcinogenèse. 2013;34(3):503-12.
1212. Postovit LM, Adams MA, Lash GE, Heaton JP, Graham CH. Régulation de la tumeur par l'oxygène Invasivité cellulaire. Implication d'une voie de signalisation de l'oxyde nitrique. J Biol Chem. 2002;277(38):35730-7.
1213. Postovit LM, Adams MA, Lash GE, Heaton JP, Graham CH. Régulation de la β -lactamase par l'oxyde nitrique Métastase du mélanome B16F10 induite par l'hypoxie. Int J Cancer. 2004;108(1):47-53.
1214. Siemens DR, Hu N, Sheikhi AK, Chung E, Frederiksen LJ, Pross H et al. L'hypoxie augmente la tumeur Excrétion cellulaire de la molécule apparentée à la chaîne MHC de classe I : rôle de l'oxyde nitrique. Cancer Res. 2008;68(12):4746-53.

1215. Seki T, Fang J, Maeda H. Amélioration de l'administration de médicaments antitumoraux macromoléculaires aux tumeurs par Application de la nitroglycérine. *Cancer Sci.* 2009;100(12):2426-30.
1216. Nagai H, Yasuda H, Hatachi Y, Xue D, Sasaki T, Yamaya M, et al. L'oxyde nitrique (NO) potentialise la cytotoxicité du pémétrexed via la voie de signalisation NO-GMPc dans les cellules d'adénocarcinome pulmonaire in vitro et in vivo. *Int J Oncol.* 2012;41(1):24-30.
1217. Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Sasaki T, Ebihara S, Kanda A, et al. Essai randomisé de phase II comparant la nitroglycérine associée à la vinorelbine et au cisplatine à la vinorelbine et au cisplatine seuls chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIB/IV non traité antérieurement. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):688-94.
1218. Reinmuth N, Meyer A, Hartwigsen D, Schaeper C, Huebner G, Skock-Löber R, et al. Étude randomisée en double aveugle de phase II pour comparer la nitroglycérine plus vinorelbine orale plus cisplatine avec la vinorelbine orale plus cisplatine seule chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IIIB/IV. *Cancer du poumon.* 2014;83(3):363-8.
1219. Han JY, Nam BH, Kim HY, Yoon SJ, Kim HT, Lee JS. Étude randomisée de phase II comparant l'irinotécan associé au cisplatine à l'irinotécan associé à la capécitabine, avec ou sans isosorbide-5-mononitrate, dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2925-30.
1220. Davidson A, Veillard AS, Tognella A, Chan MM, Hughes BG, Boyer M, et al. Essai randomisé de phase III sur l'ajout de nitroglycérine topique à la chimiothérapie de première ligne pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé : l'essai NITRO du groupe d'essais sur le cancer du poumon australasien. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2280-6.
1221. Bayat Mokhtari R, Baluch N, Homayouni TS, Morgatskaya E, Kumar S, Kazemi P et al. Le rôle du Sulforaphane dans la chimioprévention du cancer et ses bienfaits pour la santé : une mini-revue. *Signal de communication cellulaire J.* 2018;12(1):91-101.
1222. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Prévention multimodale du cancer par le sulforaphane. *Cancer Lett.* 2008;269(2):291-304.
1223. Li Y, Zhang T. Cibler les cellules souches cancéreuses avec le sulforaphane, un composant alimentaire du brocoli et des germes de brocoli. *Future Oncol.* 2013;9(8):1097-103.
1224. Li Y, Zhang T, Korkaya H, Liu S, Lee HF, Newman B, et al. Le sulforaphane, un composant alimentaire de Le brocoli/les germes de brocoli inhibent les cellules souches du cancer du sein. *Clin Cancer Res.* 2010;16(9):2580-90.
1225. Rodova M, Fu J, Watkins DN, Srivastava RK, Shankar S. Inhibition de la signalisation Sonic hedgehog Cette étude offre des perspectives de thérapie ciblée par le sulforaphane dans la régulation de l'auto-renouvellement des cellules souches du cancer du pancréas. *PLoS One.* 2012;7(9):e46083.
1226. Ge M, Zhang L, Cao L, Xie C, Li X, Li Y, et al. Le sulforaphane inhibe les cellules souches du cancer gastrique via Suppression de la voie Sonic Hedgehog. *Int J Food Sci Nutr.* 2019;70(5):570-8.
1227. Burnett JP, Lim G, Li Y, Shah RB, Lim R, Paholak AJ, et al. Le sulforaphane potentialise l'activité anticancéreuse des taxanes contre le cancer du sein triple négatif en détruisant les cellules souches cancéreuses. *Cancer Lett.* 2017;394:52-64.
1228. Castro NP, Rangel MC, Merchant AS, MacKinnon G, Cuttitta F, Salomon DS, et al. Le sulforaphane supprime la croissance des cellules souches du cancer du sein triple négatif in vitro et in vivo. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(3):147-58.
1229. Srivastava RK, Tang SN, Zhu W, Meeker D, Shankar S. Le sulforaphane agit en synergie avec la quercétine pour Inhiber la capacité d'auto-renouvellement des cellules souches cancéreuses du pancréas. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3(2):515-28.
1230. Chen H, Landen CN, Li Y, Alvarez RD, Tollesbol TO. Le traitement combiné d'épigallocatéchine gallate et de sulforaphane induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses ovariennes résistantes au paclitaxel par la régulation négative de hTERT et de Bcl-2. *Exp Cell Res.* 2013;319(5):697-706.
1231. Cipolla BG, Mandron E, Lefort JM, Coadou Y, Della Negra E, Corbel L, et al. Effet du sulforaphane chez les hommes présentant une récidive biochimique après une prostatectomie radicale. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(8):712-9.

1232. Alumkal JJ, Slottke R, Schwartzman J, Cherala G, Munar M, Graff JN, et al. Étude de phase II d'extraits de germes de brocoli riches en sulforaphane chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate récurrent. *Invest New Drugs*. 2015;33(2):480-9.
1233. Clarke JD, Hsu A, Riedl K, Bella D, Stevens JF, Ho E. Biodisponibilité et interconversion de Sulforaphane et érucine chez des sujets humains consommant des germes de brocoli ou un supplément de brocoli dans le cadre d'une étude croisée. *Pharmacol. Res.* 2011;64:456-63.
1234. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri MM. Les effets du Gingembre sur Glycémie à jeun, hémoglobine A1c, apolipoprotéine B, apolipoprotéine A-1 et malondialdéhyde chez les patients diabétiques de type 2. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;14:131-40.
1235. Das AK. Effet anticancéreux des composés antipaludiques de l'artémisinine. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(2):93-102.
1236. Li P, Yang S, Dou M, Chen Y, Zhang J, Zhao X. Effets synergiques de l'artémisinine et du resvératrol dans cellules cancéreuses. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(12):2065-75.
1237. Nandakumar DN, Nagaraj VA, Vathsala PG, Rangarajan P, Padmanaban G. Thérapie combinée curcumine-artémisinine pour le paludisme. *Agents antimicrobiens Chimother*. 2006;50(5):1859-60.
1238. Gerhardt T, Jones R, Park J, Lu R, Chan HW, Fang Q, et al. Effets des antioxydants et des pro-
Effets des oxydants sur la cytotoxicité de la dihydroartémisinine sur les cellules leucémiques humaines Molt-4. *Anticancer Res*. 2015;35(4):1867-71.
1239. Kwok JC, Richardson DR. Le métabolisme du fer des cellules néoplasiques : altérations qui facilitent prolifération ? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;42(1):65-78.
1240. Obrador-Hevia A, Fernández de Mattos S, Villalonga P, Rodríguez J. Biologie moléculaire du lymphome à cellules du manteau : des études de profilage aux nouvelles stratégies thérapeutiques. *Sang Rév*. 2009;23(5):205-16.
1241. Yang ND, Tan SH, Ng S, Shi Y, Zhou J, Tan KS et al. L'artésunate provoque la mort cellulaire chez l'homme cellules cancéreuses via l'amélioration de la fonction lysosomale et de la dégradation lysosomale de la ferritine. *J Biol Chem*. 2014;289(48):33425-41.
1242. Strik H, Efferth T, Kaina B. L'artésunate dans le traitement du glioblastome : rapports de cas et revue de la littérature études cliniques. *Phytomedicine*. 2024;123:155274.
1243. von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, Storch-Hagenlocher B, Sertel S, Elsässer M et al. Traitement d'appoint à long terme (usage compassionnel) par artésunate oral chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique après participation à une étude de phase I (ARTIC M33/2). *Phytomedicine*. 2019;54:140-8.
1244. von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, Osburg J, Storch-Hagenlocher B, Sertel S et al. Étude prospective ouverte non contrôlée de phase I visant à définir une dose bien tolérée d'artésunate oral en traitement d'appoint chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (ARTIC M33/2). *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(2):359-69.
1245. Deeken JF, Wang H, Hartley M, Cheema AK, Smaglo B, Hwang JJ, et al. Étude de phase I de Artésunate intraveineux chez les patients atteints de tumeurs solides malignes avancées. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(3):587-96.
1246. Berger TG, Dieckmann D, Efferth T, Schultz ES, Funk JO, Baur A et al. L'artésunate dans le Traitement du mélanome uvéal métastatique - premières expériences. *Oncol Rep*. 2005;14(6):1599-603.
1247. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, et al. Une étude pilote randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur le traitement oral à l'artésunate du cancer colorectal. *EBioMedicine*. 2015;2(1):82-90.
1248. Abrams DI. Cannabis, cannabinoïdes et médicaments à base de cannabis dans les soins contre le cancer. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:15347354221081772.

1249. Abu-Amna M, Salti T, Khoury M, Cohen I, Bar-Sela G. Cannabis médical en oncologie : un remède précieux et méconnu ou un risque indésirable ? *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(2):16.
1250. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. Un nouvel antiémétique cannabinoïde efficace en oncologie pédiatrique. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2097-102.
1251. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettoli S. Cannabinoides pour les nausées et vomissements chez les adultes atteints de cancer recevant une chimiothérapie. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):Cd009464.
1252. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlike K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. Antiémétiques : ASCO Mise à jour des lignes directrices. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782-97.
1253. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols pour les patients cancéreux traités par opioïdes et présentant une douleur chronique mal contrôlée : un essai randomisé, contrôlé par placebo et à doses croissantes. *J Pain.* 2012;13(5):438-49.
1254. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Spray oromucosal Sativex comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer avancé et souffrant de douleurs chroniques non soulagées par un traitement opioïde optimisé : deux études de phase 3 en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo. *Br J Pain.* 2017;11(3):119-33.
1255. Guggisberg J, Schumacher M, Gilmore G, Zylla DM. Le cannabis comme agent anticancéreux : revue des données cliniques et évaluation des rapports de cas. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(1):24-33.
1256. Likar R, Koestenberger M, Stultschinig M, Nahler G. Traitement concomitant du cerveau malin Tumeurs associées au CBD - Série de cas et revue de la littérature. *Anticancer Res.* 2019;39(10):5797-801.
1257. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. Étude clinique pilote du delta9-tétrahydrocannabinol chez des patients atteints de glioblastome multiforme récurrent. *Br J Cancer.* 2006;95(2):197-203.
1258. Twelves C, Sabel M, Checketts D, Miller S, Tayo B, Jove M, et al. Une étude randomisée de phase 1b, Essai contrôlé par placebo du spray oromucosal cannabinoïde nabiximols associé au témozolamide chez des patients atteints de glioblastome récurrent. *Br J Cancer.* 2021;124(8):1379-87.
1259. Lian X, Wang G, Zhou H, Zheng Z, Fu Y, Cai L. Propriétés anticancéreuses du fénofibrate : A Utilisation de repositionnement. *J Cancer.* 2018;9(9):1527-37.
1260. Li T, Zhang Q, Zhang J, Yang G, Shao Z, Luo J, et al. Le fénofibrate induit l'apoptose des cellules cancéreuses du sein triple négatif via l'activation de la voie NF-κB. *BMC Cancer.* 2014;14:96.
1261. Jiao HL, Zhao BL. Effet cytotoxique du fénofibrate, un proliférateur de peroxysomes, sur la lignée cellulaire d'hépatome humain HepG2 et mécanismes associés. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;185(3):172-9.
1262. Binello E, Mormone E, Emdad L, Kothari H, Germano IM. Caractérisation du fénofibrate-Effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques médiés sur les gliomes de haut grade et effets anti-invasifs sur les cellules souches du gliome. *J Neurooncol.* 2014;117(2):225-34.
1263. Han DF, Zhang JX, Wei WJ, Tao T, Hu Q, Wang YY, et al. Le fénofibrate induit un arrêt en phase G0/G1 en modulant la voie PPARα/FoxO1/p27 kip dans les cellules de glioblastome humain. *Tumour Biol.* 2015;36(5):3823-9.
1264. Zhao H, Zhu C, Qin C, Tao T, Li J, Cheng G, et al. Le fénofibrate diminue l'expression du récepteur des androgènes (RA) et des gènes cibles du RA et induit un stress oxydatif dans le cancer de la prostate lignée cellulaire LNCaP. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;432(2):320-5.
1265. Chen W, Mook RA, Jr., Premont RT, Wang J. Niclosamide : Au-delà d'un médicament antihelminthique. Signal cellulaire. 2018;41:89-96.
1266. Figarola JL, Singhal J, Singhal S, Kusari J, Riggs A. Modulation bioénergétique par les mitochondries Les décupleurs SR4 et niclosamide préviennent la prolifération et la croissance des mélanomes naïfs de traitement et résistants au vémurafenib. *Oncotarget.* 2018;9(97):36945-65.

1267. Kumar R, Coronel L, Somalanka B, Raju A, Aning OA, An O, et al. Le découplage mitochondrial révèle une nouvelle opportunité thérapeutique pour les cancers présentant un défaut de p53. *Nat Commun.* 2018;9(1):3931.
1268. Wang J, Ren XR, Piao H, Zhao S, Osada T, Premont RT, et al. L'inhibition de la voie de signalisation Wnt induite par le niclosamide dans le cancer colorectal est médierée par l'autophagie. *Biochem J.* 2019;476(3):535-46.
1269. Park SY, Kim JY, Choi JH, Kim JH, Lee CJ, Singh P, et al. L'inhibition de DCLK1 médierée par LEF1 par le niclosamide atténue la capacité de cellules souches du cancer colorectal. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1415-29.
1270. Li Y, Li PK, Roberts MJ, Arend RC, Samant RS, Buchsbaum DJ. Thérapie multi-cible du cancer par niclosamide : une nouvelle application pour un vieux médicament. *Cancer Lett.* 2014;349(1):8-14.
1271. Chen M, Wang J, Lu J, Bond MC, Ren XR, Lyerly HK, et al. L'anthelmintique niclosamide inhibe Signalisation Wnt/Frizzled1. *Biochimie.* 2009;48(43):10267-74.
1272. Deng Y, Wang Z, Zhang F, Qiao M, Yan Z, Wei Q, et al. Un blocage de la signalisation de l'IGF sensibilise Cellules cancéreuses ovariennes humaines sensibles à l'effet antiprolifératif induit par l'anthelmintique niclosamide et Activités anticancéreuses. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(3):871-88.
1273. Yo YT, Lin YW, Wang YC, Balch C, Huang RL, Chan MW, et al. Inhibition de la croissance des cellules initiatrices de tumeurs ovariennes par le niclosamide. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(8):1703-12.
1274. Pu J, Guardia CM, Keren-Kaplan T, Bonifacino JS. Mécanismes et fonctions des lysosomes positionnement. *J Cell Sci.* 2016;129(23):4329-39.
1275. Circu ML, Dykes SS, Carroll J, Kelly K, Galiano F, Greer A, et al. Un nouveau criblage basé sur l'imagerie à haut contenu identifie le niclosamide, un antihelmintique, comme inhibiteur du trafic antérograde des lysosomes et de l'invasion des cellules cancéreuses de la prostate. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146931.
1276. Beljanski M, Crochet S. Les agents anticancéreux sélectifs PB-100 et BG-8 sont actifs contre les cellules de mélanome humain, mais n'affectent pas les fibroblastes non malins. *Int J Oncol.* 1996;8(6):1143-8.
1277. Beljanski M, Crochet S. L'agent anticancéreux sélectif pb-100 inhibe l'augmentation de la prolifération des cellules de glioblastome induite par l'interleukine-6 in vitro. *Int J Oncol.* 1994;5(4):873-9.
1278. Chang C, Zhao W, Xie B, Deng Y, Han T, Cui Y et al. L'extrait de Pao Pereira supprime la castration-Croissance, survie et invasion des cellules cancéreuses de la prostate résistantes par inhibition de la voie de signalisation NFkB. *Integr Cancer Ther.* 2014;13(3):249-58.
1279. Chen P, Dong R, Chen Q. Les extraits des plantes médicinales Pao Pereira et Rauwolfia vomitoria inhibent les cellules souches du cancer de l'ovaire in vitro. *Integr Cancer Ther.* 2022;21:15347354221123019.
1280. Dong R, Chen P, Chen Q. L'extrait de la plante médicinale Pao Pereira inhibe le cancer du pancréas Cellules souches in vitro et in vivo. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1204-15.
1281. Bemis DL, Capodice JL, Desai M, Katz AE, Butyan R. Extrait enrichi en alcaloïdes bêta-carbolines L'arbre Pao Pereira, originaire de la forêt amazonienne, supprime les cellules cancéreuses de la prostate. *J Soc Integr Oncol.* 2009;7(2):59-65.
1282. Yu J, Chen Q. L'extrait de plante de Pao pereira potentialise les effets du carboplatine contre le cancer de l'ovaire cancer. *Pharm Biol.* 2014;52(1):36-43.
1283. Yu J, Drisko J, Chen Q. Inhibition du cancer du pancréas et potentialisation des effets de la gemcitabine par l'extrait de Pao Pereira. *Oncol Rep.* 2013;30(1):149-56.
1284. Fan M, Zhang X, Song H, Zhang Y. Pissenlit (genre Taraxacum) : revue des constituants chimiques et des effets pharmacologiques. *Molecules.* 2023;28(13).
1285. Li Y, Deng Y, Zhang X, Fu H, Han X, Guo W, et al. L'extrait de graines de pissenlit a un effet sur les tumeurs Progression et augmentation de la sensibilité au cisplatine dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage. *Front Pharmacol.* 2022;13:897465.
1286. Ovadje P, Ammar S, Guerro JA, Arnason JT, Pandey S. L'extrait de racine de pissenlit affecte la prolifération et la survie du cancer colorectal par l'activation de multiples voies de signalisation de la mort. *Oncotarget.* 2016;45:73080-100.

1287. Zhu H, Zhao H, Zhang L, Xu J, Zhu C, Zhao H. L'extrait de racine de pissenlit a supprimé le cancer gastrique Prolifération et migration cellulaires par ciblage de l'IncRNA-CCAT1. Biomédecine et Pharmacothérapie. 2017;93:1010-7.
1288. Deng XX, Jiao YN, Hao HF, Xue D, Bai CC, Han SY. Extrait de Taraxacum mongolicum inhibé Phénotype malin des cellules du cancer du sein triple négatif dans le microenvironnement des macrophages associés à la tumeur par la suppression des voies de signalisation IL-10 / STAT3 / PD-L1. J Ethnopharmacol. 2021;274:113978.
1289. Wang S, Hao HF, Fu JL, Guo ZW, Guo Y, Yuan Y, et al. L'extrait de pissenlit inhibe la prolifération des cellules cancéreuses du sein triple négatif en interférant avec le métabolisme des glycérophospholipides et des acides gras insaturés. Front. Pharmacol. 2022;13:942996.
1290. Lin CJ, Chen JT, Yeh LJ, Yang RC, Huang SM, Chen TW. Caractéristiques de la cytotoxicité de Taraxacum mongolicum et Taraxacum formosanum dans les cellules cancéreuses du sein humain. Int J Mol Sci. 2022;23(19).
1291. Ilango S, Sahoo DK, Paital B, Kathirvel K, Gabriel JI, Subramaniam K, et al. Une revue sur Annona muricata et son activité anticancéreuse. Cancers (Bâle). 2022;14(18).
1292. Foster K, Younger N, Aiken W, Brady-West D, Delgoda R. Recours à la phytothérapie chez les patients atteints de cancer en Jamaïque. Cancer Causes Control. 2017;28(11):1349-56.
1293. Clement YN, Mahase V, Jagroop A, Kissoon K, Maharaj A, Mathura P, et al. Remèdes à base de plantes et aliments fonctionnels utilisés par les patients atteints de cancer fréquentant des cliniques d'oncologie spécialisées à Trinité-et-Tobago. BMC Complement Altern Med. 2016;16(1):399.
1294. Qazi AK, Siddiqui JA, Jahan R, Chaudhary S, Walker LA, Sayed Z, et al. Potentiel thérapeutique émergent du graviola et de ses constituants dans les cancers. Carcinogenesis. 2018;39(4):522-33.
1295. Prasad SK, Pradeep S, Shimavallu C, Kollur SP, Syed A, Marraiki N et al. Évaluation d'Annona Les acétogénines de *C. muricata* comme agents potentiels anti-SARS-CoV-2 grâce à des approches informatiques. Front Chem. 2020;8:624716.
1296. Antony P, Vijayan R. Les acétogénines d'Annona muricata comme inhibiteurs potentiels de l'anti-apoptotique Protéines : une étude de modélisation moléculaire. Drug Des Devel Ther. 2016;10:1399-410.
1297. Zorofchian Moghadamtousi S, Rouhollahi E, Karimian H, Fadaeinab M, Firoozinia M, Ameen Abdulla M et al. L'effet chimiototentiel des feuilles d'Annona muricata contre les foyers de cryptes aberrantes du côlon induits par l'azoxyméthane chez le rat et l'effet apoptotique de l'acétogénine annomuricine E dans les cellules HT-29 : une approche guidée par des essais biologiques. PLoS Un. 2015;10(4):e0122288.
1298. Torres MP, Rachagani S, Purohit V, Pandey P, Joshi S, Moore ED et al. Graviola : un roman Médicament prometteur d'origine naturelle qui inhibe la tumorigénérité et la métastase des cellules cancéreuses du pancréas in vitro et in vivo en modifiant le métabolisme cellulaire. Cancer Lett. 2012;323(1):29-40.
1299. Macha MA, Krishn SR, Jahan R, Banerjee K, Batra SK, Jain M. Potentiel émergent des ressources naturelles Produits ciblant les mucines pour le traitement de l'inflammation et du cancer. Cancer Treat Rev. 2015;41(3):277-88.
1300. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, et al. Parkinsonisme guadeloupéen : un groupe de tauopathies de type paralysie supranucléaire progressive. Brain. 2002;125(Pt 4):801-11.
1301. Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Relation possible du parkinsonisme atypique dans l'Ouest français Indes consommant des plantes tropicales : une étude cas-témoins. Groupe d'étude sur le parkinsonisme des Caraïbes. Lancet. 1999;354(9175):281-6.
1302. Escobar-Khondiker M, Höllerhage M, Muriel MP, Champy P, Bach A, Depienne C, et al. L'annonacine, un inhibiteur naturel du complexe I mitochondrial, provoque une pathologie tau dans les neurones en culture. J Neurosci. 2007;27(29):7827-37.

1303. Indrawati L, Ascobat P, Bela B, Abdullah M, Surono IS. L'effet d'une feuille d'*Annona muricata*
 Extrait sur l'état nutritionnel et la cytotoxicité dans le cancer colorectal : un essai contrôlé randomisé.
Asia Pac J Clin Nutr. 2017;26(4):606-12.
1304. Surono IS, Lienggonegoro LA, Indrawati L, Wibowo H. Réponse inflammatoire d'*Annona*
 Extrait de feuilles de Muricata Linn chez les patients atteints de cancer colorectal. *Journal of Global Pharma Technology.* 2017;7:150-7.
1305. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Diminution de l'homocystéine avec
 Acide folique et vitamines B dans les maladies vasculaires. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1567-77.
1306. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Acide folique pour le
 Prévention des adénomes colorectaux : un essai clinique randomisé. *Jama.* 2007;297(21):2351-9.
1307. Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE et al. Mortalité et
 Événements cardiovasculaires chez les patients traités par des vitamines B abaissant l'homocystéine après une
 coronarographie : un essai contrôlé randomisé. *Jama.* 2008;300(7):795-804.
1308. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Baisse de l'homocystéine et événements
 cardiovasculaires après un infarctus aigu du myocarde. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1578-
 88.
1309. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE et al. Incidence du cancer et mortalité après
 traitement à l'acide folique et à la vitamine B12. *Jama.* 2009;302(19):2119-26.
1310. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamine E et risque de cancer de la
 prostate : l'essai de prévention du cancer par le sélénium et la vitamine E (SELECT). *Jama.* 2011;306(14):1549-56.
1311. Dhyani P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri DC, et al. Potentiel anticancéreux des alcaloïdes : un
 accent particulier sur la colchicine, la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine et la vincamine. *Cancer Cell International.* 2022;22(1).
1312. Kumar A, Sharma PR, Mondhe DM. Rôle anticancéreux potentiel des dérivés de la colchicine : une étude
 aperçu. *Médicaments anticancéreux.* 2017;28(3):250-62.
1313. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine
 Pharmacocinétique et mécanisme d'action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659-63.
1314. Marzo-Mas A, Conesa-Milián L, Noppen S, Liekens S, Falomir E, Murga J et al. Les colchicines N-alpha-
 aminoacyl comme agents anticancéreux prometteurs. *Méd. Chim.* 2021;17(1):21-32.
1315. Cheng Z, Lu X, Feng B. Synthèse des progrès de la recherche sur les médicaments antitumoraux à base de tubuline
 cibles. *Recherche translationnelle sur le cancer.* 2020;9(6):4020-7.
1316. Jordan MA. Mécanisme d'action des médicaments antitumoraux qui interagissent avec les microtubules et la tubuline.
Curr. Med. Chem- Anti-Cancer Agents. 2002;2:1-17.
1317. Karahalil B, Yardim-Akaydin S, Baytas SN. Aperçu des agents ciblant les microtubules pour
 thérapie contre le cancer. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2019;70(3):160-72.
1318. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine — Mise à jour sur les mécanismes d'action et les aspects thérapeutiques
 utilisations. Séminaires sur l'arthrite et le rhumatisme. 2015;45(3):341-50.
1319. Charpentier MS, Whipple RA, Vitolo MI, Boggs AE, Slovic J, Thompson KN, et al. La curcumine cible les cellules souches
 cancéreuses du sein dotées de microtentacules qui persistent dans les mammosphères et favorisent la réadhérence.
Cancer Res. 2014;74(4):1250-60.
1320. Ganguly A, Yang H, Zhang H, Cabral F, Patel KD. La dynamique des microtubules contrôle la rétraction de la queue dans
 Cellules endothéliales vasculaires migrantes. *Thérapeutiques moléculaires du cancer.* 2013;12(12):2837-46.
1321. Chen Xm, Liu J, Wang T, Shang J. Apoptose induite par la colchicine dans les cellules hépatiques humaines normales L-02
 par des voies mitochondrielles. *Toxicology in Vitro.* 2012;26:649-55.
1322. Acuna-Castroviejo D. Mélatonine, gènes d'horloge et mitochondries dans la septicémie. *Cellular & Molecular Life Sciences.*
 2017;74(21):3965-87.

1323. Huang Z, Xu Y, Peng W. La colchicine induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon humain HT-29 via le Voies de signalisation AKT et c-Jun N-terminal kinase. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(4):5939-44.
1324. Zhang T, Chen W, Jiang X, Liu L, Wei K, Du H, et al. Effets anticancéreux et mécanisme sous-jacent de la colchicine sur des lignées cellulaires de cancer gastrique humain in vitro et in vivo. *Bioscience Reports*. 2019;39.
1325. Singh B, Kumar A, Joshi P, Guru S, Kumar S, Wani Z, et al. Dérivés de la colchicine présentant une puissante activité anticancéreuse et une faible propension à induire la glycoprotéine P. *Org Biomol Chem*. 2015;13(20):5674-89.
1326. Abouaitah K, Hassan HA, Swiderska-Sroda A, Gohar L, Shaker OG, Wojnarowicz J, et al. Ciblage de la colchicine comme nanomédicament contre les cellules cancéreuses du côlon au moyen de nanoparticules de silice mésoporeuses. *Cancers*. 2020;12(1):144.
1327. Bakar-Ateş F, Özmen N, Kaya-Sezginer E, Kurt E. Effets de la colchicine sur l'arrêt du cycle cellulaire et l'expression de l'ARNm de la MMP-2 dans les cellules d'adénocarcinome mammaire MCF-7. *2018(75):239-44*.
1328. Larocque K, Ovadje P, Djurdjevic S, Mehdi M, Green J, Pandey S. Un nouvel analogue de la colchicine induit une autophagie pro-apoptotique sélective et une nécrose dans les cellules cancéreuses humaines. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87064.
1329. Lin ZY, Kuo CH, Wu DC, Chuang WL. Effets anticancéreux de la colchicine à dose cliniquement acceptable concentrations sur les lignées cellulaires du cancer gastrique humain. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2016;32(2):68-73.
1330. Kuo MC, Chang SJ, Hsieh MC. La colchicine réduit significativement l'incidence du cancer chez les patients masculins atteints de goutte. *Medicine*. 2015;94(50).
1331. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G et al. Colchicine Intoxication : le côté obscur d'une drogue ancienne. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(5):407-14.
1332. Vatansever G, Karadeniz C, Kendirli T. Un danger insidieux chez les enfants atteints de troubles familiaux Fièvre méditerranéenne : intoxication à la colchicine. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(9):652-3.
1333. Cassileth B. Essiac. *Oncologie (Williston Park)*. 2011;25(11):1098-9.
1334. Tamayo C, Richardson MA, Diamond S, Skoda I. La chimie et l'activité biologique des plantes médicinales utilisé dans le tonique à base de plantes Flor-Essence et Essiac. *Phytother Res*. 2000;14(1):1-14.
1335. Ulbricht C, Weissner W, Hashmi S, Rae Abrams T, Dacey C, Giese N, et al. Essiac : revue systématique par la collaboration de recherche Natural Standard. *J Soc Integr Oncol*. 2009;7(2):73-80.
1336. Boon H, Stewart M, Kennard MA, Gray R, Sawka C, Brown JB, et al. Utilisation de Médecine complémentaire/alternative chez les survivantes du cancer du sein en Ontario : prévalence et perceptions. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2515-21.
1337. Seely D, Kennedy DA, Myers SP, Cheras PA, Lin D, Li R, et al. Analyse in vitro de l'extrait de plante composé Essiac. *Anticancer Res*. 2007;27(6b):3875-82.
1338. Leonard SS, Keil D, Mehlman T, Proper S, Shi X, Harris GK. Thé Essiac : piégeage des espèces réactives de l'oxygène et effets sur les dommages à l'ADN. *J Ethnopharmacol*. 2006 ;103(2) :288-96.
1339. Tai J, Cheung S, Wong S, Lowe C. Comparaison in vitro d'Essiac et de Flor-Essence sur des tumeurs humaines lignées cellulaires. *Oncol Rep*. 2004;11(2):471-6.
1340. Kulp KS, Montgomery JL, Nelson DO, Cutter B, Latham ER, Shattuck DL, et al. Essiac et Flor-Les toniques à base de plantes Essence stimulent la croissance in vitro des cellules cancéreuses du sein humain. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):249-59.
1341. Eberding A, Madera C, Xie S, Wood CA, Brown PN, Guns ES. Évaluation des effets antiprolifératifs de l'Essiac sur des modèles in vitro et in vivo de cancer de la prostate comparés à ceux du paclitaxel. *Nutr Cancer*. 2007;58(2):188-96.
1342. Ottenweller J, Putt K, Blumenthal EJ, Dhawale S, Dhawale SW. Inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate par Essiac. *J Altern Complement Med*. 2004;10(4):687-91.

1343. Zick SM, Sen A, Feng Y, Green J, Olatunde S, Boon H. Essai de l'Essiac pour déterminer son effet sur les femmes atteintes d'un cancer du sein (TEA-BC). *J Altern Complement Med.* 2006;12(10):971-80.
1344. Kaegi E. Thérapies non conventionnelles contre le cancer : 1. Essiac. Groupe de travail sur les thérapies alternatives de l'Initiative canadienne de recherche sur le cancer du sein. *Cmaj.* 1998;158(7):897-902.
1345. Pdq Integrative A, Thérapies complémentaires Éditorial B. Essiac/Flor Essence (PDQ®) : Version pour les professionnels de la santé. Résumés d'information sur le cancer PDQ. Bethesda (MD) : National Cancer Institute (États-Unis) ; 2002.
1346. Bennett LM, Montgomery JL, Steinberg SM, Kulp KS. La tisane tonique Flor-Essence n'inhibe pas le développement de tumeurs mammaires chez les rats Sprague Dawley. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88(1):87- 93.
1347. Ernst E. Cartilage de requin contre le cancer ? *Lancet.* 1998;351(9098):298.
1348. Ostrander GK, Cheng KC, Wolf JC, Wolfe MJ. Cartilage de requin, cancer et menace croissante de pseudoscience. *Cancer Res.* 2004;64(23):8485-91.
1349. González RP, Leyva A, Moraes MO. Le cartilage de requin comme source de composés anti-angiogéniques : à partir de la recherche fondamentale à la recherche clinique. *Biol Pharm Bull.* 2001;24(10):1097-101.
1350. Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, Granick JL, Richardson D. Essai de phase I/II sur la sécurité et l'efficacité du cartilage de requin dans le traitement du cancer avancé. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3649- 55.
1351. Loprinzi CL, Levitt R, Barton DL, Sloan JA, Atherton PJ, Smith DJ, et al. Évaluation du cartilage de requin chez les patients atteints d'un cancer avancé : un essai du North Central Cancer Treatment Group. *Cancer.* 2005;104(1):176-82.
1352. Jaszczałk-Wilke E, Polkowska Ż, Koprowski M, Owsianik K, Mitchell AE, Bałczewski P. Amygdaline : toxicité, activité anticancéreuse et procédures analytiques pour sa détermination dans les graines de plantes. *Molécules.* 2021;26(8).
1353. Shi J, Chen Q, Xu M, Xia Q, Zheng T, Teng J, et al. Mises à jour récentes et perspectives d'avenir concernant l'amygdaline en tant qu'agent anticancéreux potentiel : une revue. *Cancer Med.* 2019;8(6):3004-11.
1354. Song Z, Xu X. Recherches avancées sur les effets antitumoraux de l'amygdaline. *J Cancer Res Ther.* 2014;10 Suppl 1:3-7.
1355. Chang HK, Shin MS, Yang HY, Lee JW, Kim YS, Lee MH et al. L'amygdaline induit l'apoptose par la régulation de l'expression de Bax et Bcl-2 dans les cellules cancéreuses de la prostate humaines DU145 et LNCaP. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(8):1597-602.
1356. Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetile pour le cancer : une revue systématique des preuves cliniques. *Support Care Cancer.* 2007;15(6):583-95.
1357. Chen Y, Ma J, Wang F, Hu J, Cui A, Wei C, et al. L'amygdaline induit l'apoptose dans le col de l'utérus humain Lignée cellulaire cancéreuse HeLa. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(1):43-51.
1358. Stock CC, Martin DS, Sugiura K, Fugmann RA, Mountain IM, Stockert E, et al. Tests antitumoraux de l'amygdaline dans les systèmes tumoraux animaux spontanés. *J Surg Oncol.* 1978;10(2):89-123.
1359. Dorr RT, Paxinos J. L'état actuel du laétrile. *Ann Intern Med.* 1978;89(3):389-97.
1360. Ellison NM, Byar DP, Newell GR. Rapport spécial sur le laétrile : l'examen du laétrile par le NCI. Résultats de l'analyse rétrospective du laétrile par l'Institut national du cancer. *N Engl J Med.* 1978;299(10):549- 52.
1361. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, Kvols LK, Sarna G, Koch R et al. Un essai clinique sur l'amygdaline (Laétrile) dans le traitement du cancer humain. *N Engl J Med.* 1982;306(4):201-6.
1362. Milazzo S, Horneber M. Traitement du cancer par le laétrile. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):Cd005476.
1363. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Le Dr William Coley et la régression tumorale : un lieu dans l'histoire ou dans le futur. *Postgrad Med J.* 2003;79(938):672-80.

1364. Rao W, Deng ZS, Liu J. Revue de l'hyperthermie combinée à la radiothérapie/chimiothérapie sur les tumeurs malignes. Crit Rev Biomed Eng. 2010;38(1):101-16.
1365. Baronzio G, Parmar G, Ballerini M, Szasz A, Baronzio M. Un bref aperçu de l'hyperthermie dans Traitement du cancer. Oncologie intégrative. 2014;3:115.
1366. Warren SL. Étude préliminaire des effets de la fièvre artificielle sur les cas de tumeurs incurables. Am J Roentgenol Radium Ther. 1935;33:75-87.
1367. Fiorentini G, Sarti D, Gadaleta CD, Ballerini M, Fiorentini C, Garfagno T, et al. Une revue narrative de l'hyperthermie régionale : mises à jour de 2010 à 2019. Integr Cancer Ther. 2020;19:1534735420932648.
1368. Hu Y, Li Z, Mi DH, Cao N, Zu SW, Wen ZZ, et al. Chémoradiothérapie combinée à une irradiation régionale Hyperthermie pour le cancer de l'œsophage avancé : revue systématique et méta-analyse. J Clin Pharm Ther. 2017;42(2):155-64.
1369. Huigol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermie associée à l'irradiation dans le traitement des tumeurs localement Cancer avancé de la tête et du cou : rapport d'un essai randomisé. J Cancer Res Ther. 2010 ;6(4) :492-6.
1370. Lukácsi S, Munkácsy G, Győrffy B. Exploiter l'hyperthermie : connaissances moléculaires, cellulaires et immunologiques pour des thérapies anticancéreuses améliorées. Intégrer Cancer Ther. 2024;23:15347354241242094.
1371. Datta NR, Ordóñez SG, Gaip US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, et al. Hyperthermie locale combinée à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie : progrès récents et perspectives d'avenir. Cancer Treat Rev. 2015;41(9):742-53.
1372. Horsman MR, Overgaard J. Hyperthermie : un puissant potentialisateur de la radiothérapie. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007;19(6):418-26.
1373. Li Z, Deng J, Sun J, Ma Y. L'hyperthermie ciblant le microenvironnement tumoral facilite les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Front Immunol. 2020;11:595207.
1374. Liebl CM, Kutschchan S, Dörfler J, Käsmann L, Hübner J. Revue systématique de l'hyperthermie médicale complémentaire en oncologie. Clin Exp Med. 2022;22(4):519-65.
1375. Yea JW, Park JW, Oh SA, Park J. Chimioradiothérapie avec hyperthermie versus Chimioradiothérapie seule dans le cancer du col de l'utérus localement avancé : revue systématique et méta-analyse. Int J Hyperthermia. 2021;38(1):1333-40.
1376. Shimp WS. Chimiothérapie et hutte de sudation. J Clin Oncol. 2011;29(13):1795-7.
1377. Laukkonen JA, Mäkipallio TH, Khan H, Laukkonen T, Kauhanen J, Kunutsor SK. sauna finlandais Se baigner n'augmente ni ne diminue le risque de cancer chez l'homme : une étude de cohorte prospective. Eur J Cancer. 2019;121:184-91.
1378. Mourguet C, Gerbaud L, Léger S, Auclair C, Peyrol F, Blanquet M, et al. Positif et coût-Effet de la cure thermale sur la reprise des activités professionnelles et non professionnelles chez les femmes en rémission d'un cancer du sein : un essai contrôlé randomisé multicentrique français. Eur J Oncol Nurs. 2014;18(5):505-11.
1379. Kaur P, Aliru ML, Chadha AS, Asea A, Krishnan S. Hyperthermie utilisant des nanoparticules : des promesses et les pièges. Int J Hyperthermia. 2016;32(1):76-88.
1380. Thirumurugan S, Ramanathan S, Muthiah KS, Lin YC, Hsiao M, Dhawan U et al. Inorganique nanoparticules pour le traitement photothermique du cancer. J Mater Chem B. 2024;12(15):3569-93.
1381. Pietrangeli P, Mondovi B. Sur les bases biochimiques des lésions tumorales induites par l'hyperthermie. Dans : Baronzio G, Hager ED, eds. Hyperthermie dans le traitement du cancer : un guide : LandesBioScience ; 2006.
1382. Ahmed K, Tabuchi Y, Kondo T. Hyperthermie : une stratégie efficace pour induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses. Apoptosis. 2015;20(11):1411-9.

1383. Muthana M, Multhoff G, Pockley AG. Cellules hôtes infiltrant la tumeur et leur importance pour la hyperthermie. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(3):247-55.
1384. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique dans le cancer de l'ovaire. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-40.
1385. Lyikesici MS, Slocum AK, Winters N, Kalamian M, Seyfried TN. Soutien métabolique : Chimiothérapie pour la prise en charge du cancer du sein en phase terminale : une réponse complète et durable. *Cureus*. 2021;13(4):e14686.
1386. Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. Association entre le bain de sauna et la mort : Mortalité cardiovasculaire et mortalité toutes causes confondues. *JAMA Intern. Med.* 2015;175:542-8.
1387. Kinzel A, Ambrogi M, Varshaver M, Kirson ED. Champs de traitement tumoral pour le glioblastome : Traitement : Satisfaction et observance des patients avec l'Optune® de deuxième génération System. *Clin. Med Insights Oncol.* 2019;13:1179554918825449.
1388. Moser JC, Salvador E, Deniz K, Swanson K, Tuszyński J, Carlson KW, et al. Les mécanismes d'action des champs de traitement des tumeurs. *Cancer Res.* 2022;82(20):3650-8.
1389. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B et al. Effet du traitement des tumeurs : Fields Plus Maintenance Temozolamide versus Maintenance Temozolamide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306-16.
1390. Kim CY, Paek SH, Nam DH, Chang JH, Hong YK, Kim JH et al. Champs de traitement des tumeurs plus Témozolamide pour le glioblastome nouvellement diagnostiquée : une analyse de sous-groupe de patients coréens dans l'essai de phase 3 EF-14. *J Neurooncol.* 2020;146(3):399-406.
1391. Ghiaseddin AP, Shin D, Melnick K, Tran DD. Champs de traitement des tumeurs dans la prise en charge de Patients atteints de gliomes malins. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2020;21(9):76.
1392. Yanovsky RL, Bartenstein DW, Rogers GS, Isakoff SJ, Chen ST. Thérapie photodynamique pour les tumeurs solides : Tumeurs : revue de la littérature. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2019 ;35(5) :295-303.
1393. Dos Santos AF, de Almeida DR, Terra LF, Baptista M, Labriola L. Thérapie photodynamique dans le traitement du cancer - une revue actualisée. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:25.
1394. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. La mélatonine dans les mitochondries : atténuer les dangers clairs et présents. Physiologie. 2020;35:86-95.
1395. Zimmerman S, Reiter RJ. La mélatonine et l'optique du corps humain. *Melatonin Res.* 2019;2:138-60.
1396. Moore CM, Nathan TR, Lees WR, Mosse CA, Freeman A, Emberton M et al. Photodynamique : Thérapie utilisant la méso tétrahydroxyphénylchlorine (mTHPC) dans le cancer de la prostate à un stade précoce. *Lasers Surg. Med.* 2006;38(5):356-63.
1397. Dos Santos AF, Terra LF, Wailemann RA, Oliveira TC, Gomes VM, Mineiro MF, et al. La thérapie photodynamique au bleu de méthylène induit une mort cellulaire sélective et massive dans les cellules cancéreuses du sein humain. *BMC Cancer.* 2017;17(1):194.
1398. Kostron H. Diagnostic et thérapie photodynamiques et le cerveau. Dans : Gomer CJ, éd. *Photodynamique : Thérapie. Méthodes et protocoles* : Humana Press ; 2010 : 261-80.
1399. Windahl T, Andersson SO, Lofgren L. Thérapie photodynamique du cancer de la prostate localisé. *Lancet.* 1990;336(8723):1139.
1400. Bredell MG, Besic E, Maake C, Walt H. Application et défis de la PD-PDT clinique dans la région de la tête et du cou : une brève revue. *J Photochem. Photobiol. B.* 2010;101(3):185-90.
1401. Moen I, Stuhr LE. Oxygénotherapie hyperbare et cancer : une revue. *Target Oncol.* 2012 ;7(4):233- 42.

1402. Raa A, Stansberg C, Steen VM, Bjerkvig R, Reed RK, Stuhr LE. L'hyperoxyie retarde la croissance et induit l'apoptose et la perte des glandes et des vaisseaux sanguins dans les tumeurs mammaires induites par le DMBA chez le rat. *BMC Cancer.* 2007;7:23.
1403. Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K et al. L'hyperoxyie retarde la croissance et l'induction de l'apoptose, ainsi que des modifications de la densité vasculaire et de l'expression génique dans les gliomes transplantés chez le rat nu. *J Neurooncol.* 2007;85(2):191-202.
1404. Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Détection de l'hyperoxyie : des mécanismes moléculaires à la signification dans la maladie. *J Immunotoxicol.* 2010;7(4):239-54.
1405. Moen I, Oyan AM, Kalland KH, Tronstad KJ, Akslen LA, Chekenya M et al. Le traitement hyperoxique induit une transition mésenchymateuse vers épithéliale dans un modèle d'adénocarcinome de rat. *PIOS UN.* 2009;4(7):e6381.
1406. Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP. Le régime céto-gène et l'oxygénothérapie hyperbare prolongent la survie chez les souris atteintes d'un cancer métastatique systémique. *PloS ONE.* 2013;8(6):e65522.
1407. Yuen CM, Tsai HP, Tseng TT, Tseng YL, Lieu AS, Kwan AL, et al. Oxygénothérapie hyperbare Chimiothérapie et radiothérapie adjuvantes par inhibition des cellules souches dans le glioblastome. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(10):8309-20.
1408. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Oxygénothérapie hyperbare pour la sensibilisation tumorale à radiothérapie. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;4(4):CD005007.
1409. Cazzaniga ME, Cordani N, Capici S, Cogliati V, Riva F, Cerrito MG. Chimiothérapie métronomique. *Cancers (Bâle).* 2021;13(9).
1410. Wichmann V, Eigeliene N, Saarenheimo J, Jekunen A. Preuves cliniques récentes sur la métronomie Posologie dans les essais cliniques contrôlés : une revue systématique de la littérature. *Acta Oncol.* 2020;59(7):775-85.
1411. Liu Y, Gu F, Liang J, Dai X, Wan C, Hong X, et al. Profil d'efficacité et de toxicité de la chimiothérapie métronomique pour le cancer du sein métastatique : une méta-analyse. *PloS ONE.* 2017;12(3):e0173693.
1412. DeVita VT, Jr., Chu E. Une histoire de la chimiothérapie anticancéreuse. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
1413. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mécanismes de résistance multidrogue en chimiothérapie anticancéreuse. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
1414. Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey JL, Fleury-Souverain S. Analyse des médicaments anticancéreux : une revoir. *Talante.* 2011;85(5):2265-89.
1415. Jones R. Chimiothérapie cytotoxique : aspects cliniques. *Médecine.* 2015;44:25-9.
1416. Fernando J, Jones R. Les principes du traitement du cancer par chimiothérapie. *Chirurgie.* 2015;33:131- 5.
1417. McDivitt RW, Stone KR, Craig RB, Palmer JO, Meyer JS, Bauer WC. Proposition d'une classification du cancer du sein basée sur des informations cinétiques : dérivée d'une comparaison des facteurs de risque dans 168 cancers du sein primaires opérables. *Cancer.* 1986;57(2):269-76.
1418. Savage P. Chimiothérapie curable et cellules souches cancéreuses : revue biologique et hypothèse. *BMC Cancer.* 2016;16(1):906.
1419. Savage P, Stebbing J, Bower M, Crook T. Pourquoi la chimiothérapie cytotoxique ne guérit-elle que certains patients ? cancers ? *Nat Clin Pract Oncol.* 2009;6(1):43-52.
1420. Goldberg GS, Airley R. Chimiothérapie du cancer. De la science fondamentale à la clinique. 2e éd. Hoboken, NJ : Wiley Blackwell ; 2020.
1421. Arai T, Kuroishi T, Saito Y, Kurita Y, Naruke T, Kaneko M. Temps de doublement tumoral et pronostic chez les patients atteints de cancer du poumon : évaluation à partir de radiographies thoraciques et d'une étude de suivi clinique. Groupe de recherche japonais sur le dépistage du cancer du poumon. *Jpn J Clin Oncol.* 1994 ;24(4) :199-204.
1422. Harris K, Khachaturova I, Azab B, Maniatis T, Murukutla S, Chalhoub M et al. Poumon à petites cellules Temps de doublement du cancer et son effet sur la présentation clinique : une revue concise. *Clin Med Insights Oncol.* 2012;6:199-203.

1423. Wang JC, Sone S, Feng L, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y et al. Petit en croissance rapide Cancers du poumon périphériques détectés par tomodensitométrie de dépistage : corrélation entre l'aspect radiologique et les caractéristiques pathologiques. *Br J Radiol.* 2000;73(873):930-7.
1424. Dahan M, Hequet D, Bonneau C, Paoletti X, Rouzier R. Le temps de doublement tumoral dans le cancer du sein a-t-il changé au cours des 80 dernières années ? Une revue systématique. *Cancer Med.* 2021;10(15):5203-17.
1425. Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbes dans la mucite buccale. *J Clin Diagn Rés.* 2017;11(3):Ze05-ze11.
1426. Nagi R, Patil DJ, Rakesh N, Jain S, Sahu S. Agents naturels dans la prise en charge de la mucite buccale chez Patients atteints de cancer - revue systématique. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2018;8(3):245-54.
1427. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. L'effet topique Application de miel pur sur la mucite radio-induite : un essai clinique randomisé. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(3):40-7.
1428. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. Essai randomisé contrôlé par placebo sur le manuka Miel pour la mucite orale radio-induite. *Support Care Cancer.* 2014;22(3):751-61.
1429. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Étude randomisée en double aveugle de phase II comparant l'aloë vera par voie orale à un placebo pour la prévention des mucites radio-induites chez les patients atteints de tumeurs de la tête et du cou. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):171-7.
1430. Alkhouri M, Laflouf M, Alhaddad M. Efficacité de l'utilisation de l'aloë vera pour la prévention de la mucite buccale induite par la chimiothérapie chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë : un essai clinique contrôlé randomisé. *Compr Child Adolesc Nurs.* 2021;44(1):49-62.
1431. Ahmadi A. Prévention potentielle : un bain de bouche à l'aloë vera pourrait réduire la mucite orale radio-induite chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. *Chin J Integr Med.* 2012;18(8):635-40.
1432. Elhadad MA, El-Negoumy E, Taalab MR, Ibrahim RS, Elsaka RO. Effet de la camomille topique dans la prévention de la mucite buccale induite par la chimiothérapie : un essai clinique randomisé. *Oral Dis.* 2022;28(1):164-72.
1433. Maleki M, Mardani A, Manouchehri M, Ashghali Farahani M, Vaismoradi M, Glarcher M. Effet de la camomille sur les complications du cancer : une revue systématique. *Integr Cancer Ther.* 2023;22:15347354231164600.
1434. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. Les retards et Atténue la mucite orale radio-induite chez les patients traités pour un cancer de la tête et du cou : une étude expérimentale. *Integr Cancer Ther.* 2014;13(3):201-10.
1435. Francis M, Williams S. Efficacité de la poudre de curcuma indien avec du miel comme thérapie complémentaire sur la mucite buccale : une perspective infirmière auprès des patients atteints de cancer à Mysore. *Nurs J India.* 2014;105(6):258-60.
1436. Steinmann D, Babadağ Savaş B, Felber S, Joy S, Mertens I, Cramer H, et al. Procédures infirmières pour la prévention et le traitement de la mucite induite par les thérapies anticancéreuses : ligne directrice de pratique clinique basée sur un processus de consensus interdisciplinaire et une recherche documentaire systématique. *Integr Cancer Ther.* 2021;20:1534735420940412.
1437. Schöönknecht K, Surdacka A, Rudenko L. Efficacité d'un extrait de plantes composé dans le traitement de la gingivite et de la muqueuse buccale et pharyngée - Revue des études. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1737-49.
1438. Eita AAB. Chardon-Marie (*Silybum marianum* (L.)Gaertn.) : Un aperçu de sa pharmacologie et Utilisations médicinales, notamment dans le traitement des maladies buccales. *J Oral Biosci.* 2022;64(1):71-6.
1439. Mutluay Yayla E, Izgu N, Ozdemir L, Aslan Erdem S, Kartal M. Thé à la sauge, thym et menthe poivrée Un bain de bouche hydrosol réduit la mucite buccale induite par la chimiothérapie : une étude pilote randomisée et contrôlée. *Complement Ther Med.* 2016;27:58-64.
1440. Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. En double aveugle étude randomisée de phase III comparant un mélange d'agents naturels à un placebo dans le

- Prévention de la mucite aiguë pendant la chimioradiothérapie pour le cancer de la tête et du cou. Tête et Cou. 2017;39(9):1761-9.
1441. Borges DO, Freitas K, Minicucci EM, Popim RC. Bienfaits du gingembre dans le contrôle de Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Rev Bras Enferm. 2020;73(2):e20180903.
1442. Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D et al. Gingembre-Mécanisme d'action dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : une revue. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(1):141-6.
1443. Saneei Totmaj A, Emamat H, Jarrahi F, Zarrati M. L'effet du gingembre (*Zingiber officinale*) sur Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein : une revue systématique de la littérature sur les essais contrôlés randomisés. Phytother Res. 2019;33(8):1957-65.
1444. Kim SD, Kwag EB, Yang MX, Yoo HS. Efficacité et innocuité du gingembre sur les effets secondaires de Chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein : revue systématique et méta-analyse. Int J Mol Sci. 2022;23(19).
1445. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effet du gingembre et de la camomille sur les nausées et Vomissements provoqués par la chimiothérapie chez les femmes iraniennes atteintes d'un cancer du sein. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(8):4125-9.
1446. Molassiotis A, Zhao IY, Crichton M, Olver I, Fleury M, Giusti R, et al. Effets des interventions alimentaires dans la prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimioradiothérapie : une revue systématique. Support Care Cancer. 2023;31(7):413.
1447. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, et al. Cannabinoïdes oraux pour la prophylaxie des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : revue systématique et méta-analyse. Support Care Cancer. 2020;28(5):2095-103.
1448. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Utilisation thérapeutique du Cannabis sativa sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer : revue systématique et méta-analyse. Eur J Cancer Care (anglais). 2008;17(5):431-43.
1449. Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. Le ginseng comme traitement de la fatigue : une revue systématique. J Altern Complement Med. 2018;24(7):624-33.
1450. Sadeghian M, Rahmani S, Zendehdel M, Hosseini SA, Zare Javid A. Ginseng et cancer Fatigue : une revue systématique des essais cliniques. Nutr Cancer. 2021;73(8):1270-81.
1451. Valdés-González JA, Sánchez M, Moratilla-Rivera I, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires et anticancéreuses du ginseng : une étude Mise à jour pharmacologique. Molécules. 2023;28(9).
1452. Wang CZ, Anderson S, Du W, He TC, Yuan CS. Ginseng rouge et traitement du cancer. Chin J Nat Med. 2016;14(1):7-16.
1453. Remenapp A, Coyle K, Orange T, Lynch T, Hooper D, Hooper S, et al. Efficacité de *Withania* Effets de la supplémentation en somnifera sur la cognition et l'humeur chez l'adulte. J Ayurveda Integr Med. 2022;13(2):100510.
1454. Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effets de *Withania somnifera* (Ashwagandha) sur le stress et les troubles neuropsychiatriques liés au stress : anxiété, dépression et insomnie. Curr Neuropharmacol. 2021;19(9):1468-95.
1455. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, et al. Impact d'un traitement complémentaire à base d'extrait de gui sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein, de l'ovaire ou d'un cancer du poumon non à petites cellules. Essai clinique prospectif randomisé contrôlé. Anticancer Res. 2004;24(1):303-9.
1456. Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Traitement adjuvant par extraits de gui chez les patientes atteintes d'un cancer du sein comparé à la thérapie anticancéreuse conventionnelle seule : efficacité et innocuité, coûts et rapport coût-efficacité, patients et aspects sociaux aspects et évaluation éthique. Ger Med Sci. 2022;20:Doc10.

1457. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effets de la lavande sur l'anxiété : une revue systématique et une méta-analyse. Phytomedicine. 2019;65:153099.