

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire Et Cellulaire

Thème

**ETUDE DE L'HEPATOTOXICITE DE L'OXALIPLATINE
AU COURS DE LA CARCINOGENESE COLORECTAL.**

Membres de Jury

Président : Pr. RECHRECHE Hocine
Examinatrice : Dr. ZABAIYOU Nada
Encadrante : Dr. ABBES Arbia

Présenté par

BELKOUICEM Sarra
BOUDADI Somia

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre

(bibliothèque) :.....

Remerciements

« Quand on veut on peut, quand on peut on doit »

« Napoléon Bonaparte »

Ce travail laborieux n'aurait pas été réalisé sans la collaboration de plusieurs personnes

dont entiens aujourd'hui à leurs présenter nos sincères remerciements et

reconnaissance.

En premier lieu à notre promoteur, Dr ABBES Arbia, un grand merci pour son aide, sa

compréhension, sa patience et surtout sa confiance. Nous tenant à lui exprimer notre

reconnaissance et nos remerciements

Aux membres de jury de mémoire, Professeur RECHRECHE Hocine & Dr.Zabaiou

Nada pour

avoir accepté de consacrer du temps à examiner ce travail.

Nous adressons l'expression de notre profonde gratitude au Professeur RECHRECHE

Hocine pour

ses précieux conseils qui nous ont marqué le long de notre formation.

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie

Ma Mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son

Sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

A mon cher père qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de

Mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements.

A mes très chères sœurs Dr. Amel et Dr. Souhier

A mes très chers frères Mahmoud et Med. Oussama

A toute ma famille paternelle et maternelle

Surtout « ma chère grand-mère et mon cousin Cherif »

A mon Binôme « Somia » qui a partagée avec moi les moments difficiles

De ce travail.

A mes chères Amis

A tous mes professeurs de l'université de Fijel

Sans oublier mes braves Amies de la promotion 2019/2020 Master I.I Biologie

Moléculaire et cellulaire.

Sara

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie

Ma Mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son

Sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

A mon cher père qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de

Mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements.

A ma très chère sœur Sara.

A mes très chères frères Trek, Fares, Hymen et Islam

A toute ma famille, proche ou éloignée.

A mon Binôme « Sara » qui a partagée avec moi les moments difficiles

De ce travail.

A mes chères Amis

A tous mes professeurs de l'université de Fijel

Sans oublier mes braves Amis de la promotion 2019/2020 Master I.I Biologie

Moléculaire et cellulaire.

Scmia

Liste des abréviations.....	I
Liste des figures et des tableaux.....	II
Introduction.....	1
Chapitre I: cancer colorectal	
I. Généralités.....	2
I. 1. Epidémiologie.....	2
I. 2. Anatomie du colon.....	3
I. 3. Classification du polypes coliques	4
I. 4. Facteurs de risque.....	4
I. 4. 1. Facteur environnementaux	4
I. 4. 1. 1. Facteurs alimentaires et métaboliques.....	5
I. 4. 2. Facteur héréditaires et génétiques	5
I. 5. Carcinogénèse colorectal	6
I. 5. 1. Voies de signalisation	6
I. 5. 1. 1. Voie P53.....	6
I. 5.1. 2. Voie K-ras	7
I. 5.1. 3. Voie Wnt/ β -catenin	7
I. 5. 2. Mécanismes moléculaires	7
I. 5. 2. 1. Instabilité des microsatellites (MSI).....	7
I. 5. 2. 2. Instabilité chromosomique(CIN).....	8
I. 5. 2. 3. Hyperméthylation aberant.....	8
I. 6. Diagnostic.	8
I. 7. Traitement du cancer colorectal	8
I. 7. 1. Chirurgie.	9
I. 7. 2. Radiothérapie	9
I. 7. 4. Chimiothérapie	9
I. 7. 4. 1 Chimiothérapie adjuvante.....	9

I. 7. 4. 2. Chimiothérapie palliative	10
I. 8. Thérapie ciblée	10
I. 9. Immunothérapie.....	10
Chapitre II: oxaliplatine	
I. Oxaliplatine.....	11
I. 2. Administration.....	11
I.3. Pharmacocinétique.....	12
I.4. Mécanisme d'actions.....	12
II. Chimiothérapie à base de l'OXA	13
II. 1. Résistance à l'OXA	14
II. 2. Toxicité de l'OXA	14
II. 3. Hépatotoxicité a base de l'OXA.....	14
II. 3. 1. Syndrome d'obstruction sinusoidale.....	15
II. 3. 2. Hyperplasie nodulaire régénérative.....	16
II. 3. 3. Stéatose hépatique non alcoolique.....	16
Chapitre III : Synthèse revu	
III. 1. Epidémiologie descriptive du CCR.....	18
III. 2. Mécanismes d'action moléculaires de l'OXA dans les cellules de CCR.....	23
III. 3. Toxicité de l'OXA.....	25
III. 4. Effet hépatotoxique de l'OXA.....	26
III. 4. 1. Syndrome d'obstruction sinusoidal.....	27
III. 4. 2. Hyperplasie nodulaire régénérative.....	31
Conclusion.....	34
Références bibliographiques.....	35

ACE: Antigène carcino-embryonnaire
ADK: Adénocarcinome
ADN: Acide désoxyribonucléique
ALT: ALanine-Amino-Transferase
APC: Adénomatosi Polyposi Coli
ARN: Acide ribonucléique
AST: ASpartate-Amino-Transferase
CCR: Cancer colorectal
CIMP: Phénotype de méthylateur d'île CpG
DACH: Diaminocyclohexane
FAP: Polypose adénomateuse familiale
FCA: Foyers de cryptes aberrantes
FIT: tests immunochimiques fécaux
FOBT: occulte fécal test sanguin
H&E: hématoxyline et à l'éosine
HNPCC: Cancer colorectal héréditaire sans polypose
ITH: Hétérogénéité intratumorale
KRAS: Kirten Rat Sarcoma
MAPK: Mitogen-activated Protein Kinase
MetS: syndrome métabolique
MMR: Mismatch Repair
OXA: oxaliplatine
PAF: Polypose Adénomateuse Familiale
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase
RFA: Ablation par radiofréquence
TP53: Tumor protein 53

Liste des figures

Fig. 01. Classification de NICE pour les polypes coliques..... 3

Fig. 02. Anatomie du côlon 4

Fig. 03. La structure chimique de l’OXA..... 11

Fig. 04. Bioactivation de l’OXA..... 12

Fig. 05. Mécanisme de formation des adduits d’OXA sur l’ADN..... 13

Fig. 06. Incidence, Mortalité du CCR chez les deux sexes (GLOBOCAN, 2018)..... 19

Fig. 07. Taux d'incidence et de mortalité selon l'âge (dans le monde), 10 principaux cancers 20

Fig. 08. Evaluation de la prévalence (%) de CCR entre 2006 et 2016 en Algérie..... 20

Fig. 09. Répartition de CRC chez les patients en fonction de l’âge et le sexe en Algérie... 21

Fig. 10. Incidence des différents types de cancers diagnostiqués à l’Hôpital MEB de Jijel en 21
fonction du sex

Fig. 11. L'OXA a inhibé de manière significative la croissance des cellules HCT116..... 23

Fig. 12. Représentation schématique de mécanismes moléculaires attribuant à la sensibilité 25
des cellules cancéreuses du côlon p53 de type sauvage à OXA

Fig. 13. Résultats microscopiques représentatifs du syndrome d'obstruction sinusoidale..... 29

Fig. 14. IRM améliorée par Gd-EOB-DTPA montrant une distribution hépatique..... 30

Fig. 15. L’hyperplasie nodulaire régénérative..... 32

Liste des tableaux

Tableau 1: Résumé des principales études épidémiologiques..... 22

Tableau 2: Résultats des tests de corrélation de Spearman des résultats de laboratoire 31
chez des individus avec un grade élevé (≥ 2)

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus malins au monde (Cheng et *al.*, 2019). Des antécédents familiaux de CCR, une alimentation pauvre en fibres, l'âge et le tabagisme sont des facteurs de risque possibles de CCR. La plupart des patients atteints de CCR sont diagnostiqués à un stade avancé, alors que le taux de survie à 5 ans est seulement 25-39% à un stade avancé et le taux de récurrence est extrêmement élevé. À l'heure actuelle, la chimiothérapie est l'une des principales options pour le traitement du CCR (Cheng et *al.*, 2019).

Le choix du traitement pour un patient individuel atteint d'un CCR métastatique est basé sur des données d'essais cliniques. Le traitement standard du CCR métastatique consiste en une chimiothérapie cytotoxique à base de 5-fluorouracile (5-FU) associé à l'oxaliplatine (FOLFOX) ou à l'irinotécan (FOLFIRI), puis à un inhibiteur du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) tel que le bevacizumab ou à un inhibiteur de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épithélial) tel que le cetuximab ou panitumumab (Lu et *al.*, 2017).

L'oxaliplatine (OXA) est un médicament chimiothérapeutique à base de platine de troisième génération. Lorsqu'il est utilisé en association avec le fluorouracile (5-FU), la leucovorine et l'acide folinique, il est reconnu comme la stratégie de chimiothérapie de première intention du CCR (Sun et *al.*, 2019). L'activité cytotoxique de l'OXA est attribuée à la formation d'adduits d'ADN résultant des réticulations d'ADN intra- et inter-brins qui inhibent la réplication et la transcription de l'ADN, suivie de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des lésions d'ADN qui en résultent et du glutathion réduit épuisement. Parallèlement à ses valeurs pharmaceutiques en oncologie, (Cho et *al.*, 2016).

Malgré son efficacité thérapeutique, l'utilisation d'OXA entraîne des effets secondaires défavorables (Stojanovska et *al.*, 2018), liés à ses toxicités hématopoïétiques, gastro-intestinales et neuronales (Cho et *al.*, 2016). Ces effets secondaires sont des obstacles majeurs au traitement du cancer car ils entraînent des réductions de dose, une non-observance du traitement et un arrêt de se dernière (Stojanovska et *al.*, 2018).

Dans ce travail nous avons procédé à une analyse des articles scientifiques traitant l'effet hépatotoxique de l'OXA chez des patients atteints de CCR recevant de chimiothérapie à base de ce médicament.

**CHAPITRE I : CANCER
COLORECTAL**

I. Généralités

Le CCR (cancers combinés du côlon, rectum et l'anus) est par sa fréquence et sa gravité, constitue un problème important de santé publique dans les pays développés à population vieillissante (Belhamidi et al., 2018). Le CCR occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches.

Il est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon et encore plus rare en Afrique noire (Belhamidi et al., 2018). La plupart des CCR apparaissent après l'âge de 60 ans. Ils surviennent le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit pas d'une affection héréditaire que dans environ 5% des cas (Belhamidi et al., 2018). L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent. Les CCR se développent le plus souvent sur des adénomes préexistants, après une période de latence de plusieurs années, ce qui les rend accessibles au dépistage et la prévention secondaire (Belhamidi et al., 2018). Le CCR représente un problème de santé publique par sa fréquence et son mauvais pronostic quand il est diagnostiqué à des stades avancés (Imad et al., 2020). Alors que les modèles de lignées cellulaires ont éclairé notre compréhension globale de la biologie du CRC, la reconnaissance qu'ils ne représentent peut-être pas une tumeur spécifique dans son contexte génétique et microenvironnement particulier a incité les chercheurs à développer davantage des modèles réalistes qui récapitulent les différents stades précancéreux / malin du CCR. (Lawler et al., 2018).

Plus de 50% des patients atteints de CCR développeront des métastases au cours de la maladie. Pour la majorité de ces patients, le traitement systémique palliatif est la norme de soins, visant à réduire les symptômes liés aux tumeurs. (Kurk et al., 2018). Bien que la survie globale des patients atteints de CCR se soit nettement améliorée au cours de la dernière décennie, à ce jour, la médiane la survie sans progression n'était que de 9,3 mois et la survie globale médiane était de 20,5 mois au stade IV (Wang et al., 2020).

I. 1. Epidémiologie

Le CCR est l'un des néoplasmes malins diagnostiqués les plus courants, considéré comme le troisième cancer parmi tous les cancers en termes d'incidence dans le monde, après le cancer du poumon et du sein, il est en deuxième position en termes de mortalité après le cancer du poumon (Vekic et al., 2020). Avec environ 1 849 518 nouveaux cas et 880792 décès rien qu'en 2018, le CCR a un impact important sur le fardeau mondial du cancer (Negrichi et al., 2020). Dans les pays méditerranéens, 192.232 nouveaux cas et 89095 décès

ont été enregistré en 2018, Selon les données GLOBOCAN 2018, L'Algérie est le plus grand pays d'Afrique et parmi les pays méditerranéens. Il a une population de plus de 43 millions de personnes (Negrichi et *al.*, 2020). En 2014, l'incidence du CCR était environ 4800 nouveaux cas. En 2018, Les taux de CCR classent l'Algérie à la première place parmi les pays Nord africains, avec environ 3000 morts et plus de 5500 nouveaux cas. Néanmoins, l'incidence du CCR dans L'Algérie est inférieure à celle de nombreux pays méditerranéens en Europe du Sud (Negrichi et *al.*, 2020).

I. 2. Anatomie du côlon

Le côlon fait suite à l'iléon et se prolonge vers le rectum, il mesure en moyenne **1.5 m**, sa circonférence diminue entre le caecum (**28cm**) jusqu'au côlon pelvien (**14cm**), il est parcouru par **03** bandelettes longitudinales blanches (condensation de la couche musculaire longitudinale) et des bosselures. Des appendices épiploïques sont appendus sur les bords du côlon (principalement à gauche) qui peuvent se tordre lorsqu'ils sont longs avec une base étroite (Zeitoun et *al.*, 2017). Plusieurs segments peuvent être décrits. Cette division repose sur l'alternance de segments coliques mobiles ou fixes. On distingue successivement : le caecum, le colon ascendant, l'angle colique (ou courbure colique) droit, le côlon transverse, l'angle descendant, le colon sigmoïde puis le rectum (Zeitoun et *al.*, 2017). La principale fonction du côlon droit est la résorption hy-drique (donc diarrhée aqueuse les premiers mois a la suite d'une colectomie droite (Zeitoun et *al.*, 2017).

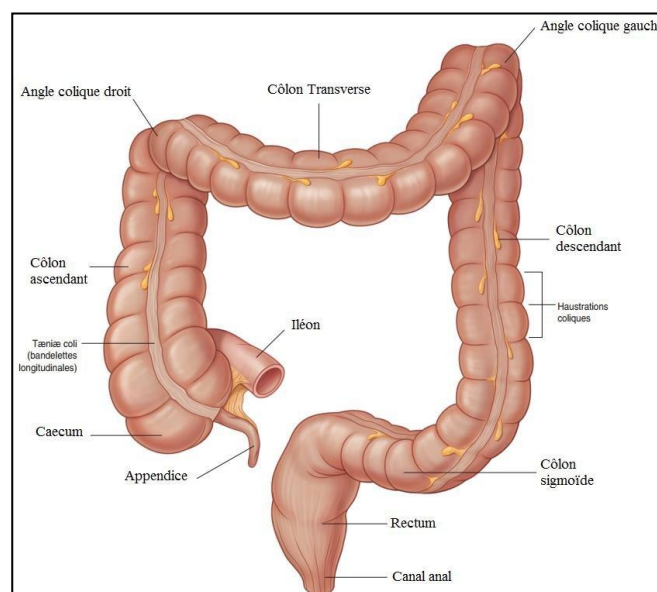


Fig. 01. Anatomie du côlon (Beaugeri et *al.*, 2014).

I. 3. Classification des polypes coliques

La transformation maligne est un processus en plusieurs étapes dans lequel plusieurs entités moléculaires deviennent dérégulées et entraînent un dysfonctionnement dans la régulation de la prolifération cellulaire (Presta et *al.*, 2020), Le CCR est le néoplasie gastro-intestinale la plus courante (Campos et *al.*, 2017). La coloscopie peut détecter efficacement les polypes colorectaux de divers sous-types histologiques, notamment hyperplasiques, adénomateux, et les polypes malins. Les polypes précancéreux, tels que l'adénome doivent être réséqués par voie endoscopique pour empêcher leur développement en CRC (Fig. 01). (Song et *al.*, 2020).

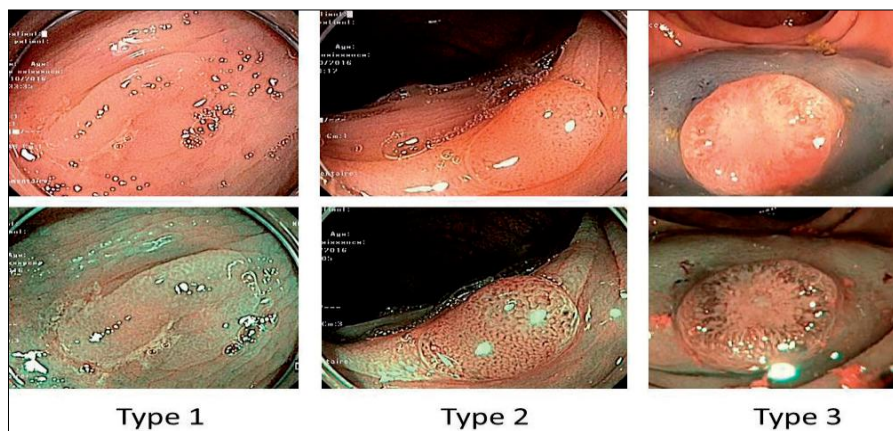


Fig. 02. Classification de NICE pour les polypes coliques avec l'utilisation du NBI sans grossissement optique. **Type 1 (polype hyperplasique)** : couleur clair, absence de vaisseau, surface blanche homogène. **Type 2 (polype adénomateux)** : couleur plus brune que la muqueuse, vaisseaux encerclant des structures blanchâtres, surface avec des structures blanches ovalaires ou branchées. **Type 3 (cancer)** : couleur brune ou noire, vaisseaux irréguliers qui disparaissent au centre de la lésion, surface irrégulière (Rahmi et *al.*, 2017).

I. 4. Facteurs de risque

I. 4. 1. Facteur environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans l'apparition du CCR (Tian et *al.*, 2019). Les mutations germinales dues à certaines anomalies génétiques liées au cancer, représentent environ 2 à 5% des cancers colorectaux (Tian et *al.*, 2019). Les causes des 20 à 30% restants de CCR héréditaires ne sont pas complètement comprises. Le CCR a tendance à courir dans les familles, peut-être en raison d'une prédisposition génétique héréditaire, de facteurs environnementaux partagés ou de la combinaison des deux (Tian et *al.*, 2019).

I. 4. 1. 1. Facteurs alimentaires et métaboliques

Les régimes alimentaires occidentaux, caractérisés par un apport plus élevé de viandes rouges et transformées, de sucre ajouté et de grains raffinés, ont été fortement liés au cancer colorectal dans de nombreuses études observationnelles ainsi que dans une revue systématique et une méta-analyse (Mehta et *al.*, 2017). L'obésité pourrait être associée à des cancers comme le CCR. Le tissu adipeux produit de nombreux types d'hormones et de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 6, le facteur α de nécrose tumorale, la leptine et l'adiponectine fournissent des conditions de microenvironnement inflammatoire souhaitables pour les cellules cancéreuses (Soltani et *al.*, 2019). Il a été signalé que la consommation de fruits, de légumes et de produits laitiers réduit le risque de développer un cancer du rectum. Le syndrome métabolique et les facteurs alimentaires ont été signalés de diverses manières. Un apport calorique élevé et un apport élevé en graisses augmentent le risque de syndrome métabolique en augmentant le stress oxydatif. Il a été recommandé de remplacer les graisses saturées par des acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés, ainsi que de réduire la quantité totale de graisses (Lim et *al.*, 2017).

Une étude antérieure en Chine a évalué le rôle d'alcool sur le fardeau du cancer en 2005 et a montré que les fraction attribuable à la population du CCR étaient de 2,06% chez les hommes et 0,15% chez les femmes sur la base des habitudes de consommation d'alcool de 1991, tandis que les fraction attribuable à la population correspondants étaient de 2,32% chez les hommes et 0,27% chez les femmes sur la base de la prévalence en 2002 (Gu et *al.*, 2018). Il a été démontré que le tabagisme conduit au développement de CCR car il est significativement lié à la mortalité et à la récurrence du CCR (Chen et *al.*, 2018).

I. 4. 2. Facteur héréditaires et génétiques

Les facteurs héréditaires représentent environ 35% du risque de CCR. La quantification du risque de cancer gastro-intestinal d'une personne à vie peut intégrer des données cliniques et moléculaires et dépend d'une évaluation phénotypique et d'un diagnostic génétique précis. (Monahan et *al.*, 2020). Historiquement, les polypes colorectaux ont été classés en deux grandes catégories pour prise en charge, définie par la présence d'une dysplasie nucléaire au sein du polype. Les polypes avec dysplasie nucléaire étaient considérés comme des adénomes et pertinents pour la prise en charge clinique. Les polypes sans dysplasie nucléaire étaient considérés comme hyperplasiques et de peu d'importance clinique. Les adénomes, selon la définition large et historique des polypes avec dysplasie nucléaire, sont des lésions précurseur

établies du cancer colorectal. En général, peu d'adénomes évoluent vers un cancer, mais des adénomes ≥ 10 mm de diamètre, avec histologie villositaire, ou avec une dysplasie de haut grade sont considérés comme des adénomes avancés et présentent un risque plus élevé de se développer en tumeurs malignes. Ainsi, les adénomes, en particulier les adénomes avancés, ont été historiquement les principales cibles du dépistage du cancer colorectal (Burnett-Hartman et al., 2019).

I. 5. Carcinogénèse colorectal

La pathogenèse du CRC est illustrée comme un processus par étapes, impliquant l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques qui contribuent à la transformation de la muqueuse normale en adénome et à la progression ultérieure vers un stade plus malin. L'acquisition de mutations inactivées par APC évolue en premier, puis des mutations se produisent dans KRAS, suivies de mutations supplémentaires dans des éléments de TP53, PI3K, TGF- β et d'autres voies. De plus en plus, il est devenu clair que la réponse hétérogène à diverses modalités thérapeutiques dans le CRC est largement due à diverses différences génotypiques et phénotypiques qui existent chez les patients atteints de CRC. Une vue typique est que l'adénome à la progression du carcinome se manifeste à travers trois phénotypes majeurs: l'instabilité des microsatellites (MSI) l'instabilité chromosomique (CIN) et le phénotype de méthylateur de l'îlot CpG (CIMP) (Wang et al., 2019).

I. 5. 1. Voies de signalisation

La progression du tissu normal au cancer colorectal peut être classée en deux voies, qui sont la voie traditionnelle et la voie alternative. Comme pour la voie traditionnelle, la cellule normale a développé des adénomes tubulaires suivis du développement d'un cancer colorectal via la voie de signalisation Wnt, la voie des protéines kinases activées par des mitogènes (MAPK), la voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), la Voie de signalisation (TGF β) et voie de signalisation p53. La voie alternative implique les polypes dentelés sessiles et leur progression vers le cancer colorectal par la même voie séquentielle que la voie traditionnelle (Intarajak et al., 2019).

I. 5. 1. 1. Voie P53

P53 est un contrôleur maître de l'apoptose et du cycle cellulaire et joue un rôle de premier plan dans d'autres fonctions biologiques. Dans le cancer colorectal, les mutations sur p53 peuvent entraîner une perte de la fonction p53 qui diminue l'apoptose et favorise un

phénotype métastatique plus important. Ainsi, la signalisation Wnt et p53 contrôlent les aspects cruciaux de l'initiation et de la progression du cancer colorectal (Cheng et al., 2018).

I. 5. 1. 2. Voie K-ras

K-ras est l'oncogène le plus souvent muté dans le cancer humain, avec une mutation particulièrement élevée dans les cancers du pancréas, les cancers colorectaux et les cancers du poumon. La forte prévalence des mutations K-ras et son rôle essentiel dans de nombreux cancers en font une cible médicamenteuse potentiellement attrayante (Feng et al., 2019). L'activation des mutations somatiques K-Ras est associée à > 15% de toutes les tumeurs humaines et jusqu'à 90% des types de tumeurs spécifiques tels que le cancer du pancréas. Inhiber avec succès la signalisation anormale de K-Ras serait donc un changeur de jeu dans la thérapie du cancer (Gorfe et al., 2019).

I. 5. 1. 3. Voie Wnt/ β -caténine

La voie de signalisation Wnt / β -caténine joue un rôle important dans le développement normal des tissus; à l'inverse, la dérégulation de la signalisation Wnt contribue à la tumorigenèse. La liaison Wnt stabilise le facteur de transcription β -caténine, qui pénètre dans le noyau pour réguler les gènes cibles de la voie Wnt tels que Axin2, c-Myc et cycline D1. Plus de 90% des CCR contiennent une mutation dans APC ou β -caténine, et ces mutations stabilisent la β -caténine et activent la signalisation Wnt. L'interception et le blocage de la voie Wnt à divers points de la cascade de signalisation offre une approche intéressante pour la chimioprévention du CCR (Wang et al., 2018).

I. 5. 2. Mécanismes moléculaires

Le développement du CCR est un processus complexe et hétérogène. La transformation du tissu normal du côlon en une séquence CCR est connue pour être causée par plusieurs aberrations génétiques, telles que des mutations qui inactivent la fonction du gène suppresseur de tumeur, l'instabilité chromosomique et l'altération de la méthylation de l'ADN (Intarajak et al., 2019).

I. 5. 2. 1. Instabilité des microsatellites (MSI)

Le MSI indique l'inactivation des gènes de réparation des mésappariements (MMR) et est fréquemment associé au phénotype méthylateur de l'îlot CpG, tandis que le microsatellite stable (MSS) est associé à l'instabilité chromosomique (CIN). Les CCR MSI sont divisés en

sous-ensembles MSI-High (MSI-H) ou MSI-Low (MSI-L), en fonction de l'étendue de l'instabilité. 15% des patients atteints de CCR présentent un MSI tandis que les autres sont caractérisés par un MSS. De plus plus 80% des patients atteints de CCR avec le syndrome de Lynch, une maladie héréditaire associée au CCR de premier rang (Yu et *al.*, 2019).

I. 5. 2. 2. Instabilité chromosomique(CIN)

Le plus souvent, les tumeurs solides présentent une instabilité chromosomique avec un taux élevé de grandes aberrations chromosomiques, telles que des altérations du nombre de copies somatiques et des aneuploïdies, Des mutations dans un certain nombre de différentes voies impliquées dans le CIN (Raynes et *al.*, 2019). De nombreuses mutations géniques qui surviennent fréquemment dans le cancer du côlon, telles que les mutations dans TP53, APC et FBXW7, peuvent provoquer la CIN, suggérant un lien étroit entre l'initiation et la progression de la cancérogenèse colique et la CIN (Rao et *al.*, 2016).

I. 5. 2. 3. Hyperméthylation aberante

Des anomalies de la régulation épigénétique telles que les altérations de la méthylation de l'ADN peuvent contribuer à la transition maligne. Il est bien connu que l'hypométhylation globale et l'hyperméthylation du promoteur de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs sont caractéristiques des cancers. Les études font allusion au rôle important des altérations de la méthylation dans les régions transcrites des gènes (région du corps du gène) avec une proportion remarquable de sites CpG différenciellement méthylés situés à cet endroit et influençant la régulation de l'expression des gènes (Galamb et *al.*, 2016).

I. 6. Diagnostic

Au moment du diagnostic, 14% à 17% des patients atteints de CCR présentent des métastases hépatiques synchrones. Ceci est considéré comme un mauvais facteur pronostique avec moins de 5% du taux de survie à 5 ans dans les années 90, le taux de survie global dépasse maintenant 40% ,en raison demis en œuvre des approches multidisciplinaires et des schémas de chimiothérapie qui ont conduit à une augmentation du nombre de patients susceptibles d'être opérés à des fins curatives (Raoux et *al.*, 2020).

I. 7. Traitement du CCR

En général, le traitement du CCR est la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie adjuvante, et chirurgie, Le taux de réponse du médicament de première intention utilisé au

stade métastatique est 20%, de plus, le médicament de deuxième intention qui ciblait le RAS de type sauvage a une réponse plus élevée taux mais les effets secondaires peuvent être nocifs pour les patients et affecter leur qualité de vie. Des études récentes ont révélé le mécanisme des nouvelles cibles thérapeutiques impliquées dans la prolifération Cellulaire, la progression la tumeur, apoptose, la résistance aux médicaments et l'autophagie (Intarajak et *al.*, 2019).

I. 7. 1. Chirurgie

La prise en charge des métastases péritonéales colorectales est basée sur la chirurgie combinée radicale excisionnelle (cytoréductrice), la chimiothérapie systémique et, dans une moindre mesure, la voie intrapéritonéale de chimiothérapie (Abboud et *al.*, 2019). La chirurgie du CCR a été associée à une phase d'hyperinflammation suivie d'une immunité relative (Sørensen et *al.*, 2020). Malgré l'efficacité de la résection chirurgicale, de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement du CCR IV sans stade, la maladie peut

I. 7. 2. Radiothérapie

Le but de la radiothérapie est de soulager des symptômes tels que les symptômes des nerfs crâniens et les symptômes d'hypertension intracrânienne, et de prolonger la durée de survie en réduire les rechutes locorégionales. La radiothérapie est envisagée chez les patients présentant des métastases non résécables (Ishida et *al.*, 2018).

I. 7. 3. Chimiothérapie

Une chimiothérapie adjuvante a été réalisée après résection radicale du CCR en fonction de l'état des patients. Lorsque les oligométastases du CCR ont été confirmées, la chimiothérapie systémique, la thérapie ciblée et la thérapie locale, y compris la résection chirurgicale. La thérapie concomitante avec la radiothérapie des métastases comprenait la chimiothérapie et la thérapie ciblée avec le cetuximab. Les schémas de chimiothérapie les plus courants étaient le 5-Fu + leucovorine + OXA (FOLFOX), Xeloda + OXA (XELOX), 5-Fu + leucovorin + irinotécan (FOLFIRI), Xeloda et S-1 (He et *al.*, 2018).

I. 7. 3. 1. Chimiothérapie adjuvante : après résection chirurgicale comme traitement standard pour les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III, en raison des avantages de la chimiothérapie pour réduire la risque de récurrence et de mort par éradication des micrométastases (Gao et *al.*, 2018).

I. 7. 3. 2. Chimiothérapie palliative : est indiquée pour les patients atteints d'un cancer en phase terminale dans le but de soulager les symptômes potentiellement mortels plutôt que de guérir, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Cette approche peut être bénéfique ou nocive selon le moment de l'utilisation et / ou le type de médicament anticancéreux. Cependant, les oncologues ont tendance à recommander une chimiothérapie palliative continue pour les patients atteints d'un cancer en phase terminale dont les taux de réponse ne sont pas clairs (Jang et *al.*, 2018).

I. 8. Thérapie ciblée

Cela se fait en traitant les cellules cancéreuses avec les médicaments anticorps monoclonaux qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses relève de thérapies ciblées. Ces médicaments ont été développés au cours des dernières années et ciblent les voies de signalisation pour contrôler la division cellulaire et l'angiogenèse tumorale. Des inhibiteurs de l'angiogenèse, en particulier l'anticorps monoclonal anti-VEGF, l'évacizumab, ont également été développés ces dernières années. Le panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'EGFR et a été utilisé en association avec les meilleurs soins de soutien pour le traitement métastatique du CCR. La combinaison de certains de ces traitements ciblés avec la chimiothérapie a montré une survie médiane de plus de 2 ans. (Gulbake et *al.*, 2016).

I. 9. Immunothérapie

Actuellement, il existe diverses immunothérapies qui sont soumises à des essais cliniques dans le CRC humain. Diverses approches d'immunothérapie employées dans le CRC sont la thérapie par anticorps monoclonaux, la thérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, les vaccins contre le cancer, la thérapie cellulaire adoptive, l'inhibition du complément et le traitement par cytokines. La majorité d'entre eux sont en essais cliniques de phase I et II et certains de ces essais ont donné des résultats prometteurs (Tiwari et *al.*, 2018).

CHAPITRE II: OXALIPLATINE

I. Oxaliplatine (OXA)

L'OXA a été découvert pour la première fois au Japon en 1976, et approuvé pour un traitement clinique en 1994 (Liao et *al.*, 2018). Un agent chimiothérapeutique au platine de troisième génération, est largement utilisé dans le traitement de plusieurs cancers tels que le CCR et le cancer gastrique de stade II et de stade III (Liu et *al.*, 2019. Lu et *al.*, 2020). Son nom chimique complet est l'oxalato (trans - L - 1,2 - diaminocyclohexane) platine en raison de la présence du ligand porteur 1,2 - diaminocyclohexane (DACH) et de l'oxalate "groupe partant" (fig. 03) (Liao et *al.*, 2018).

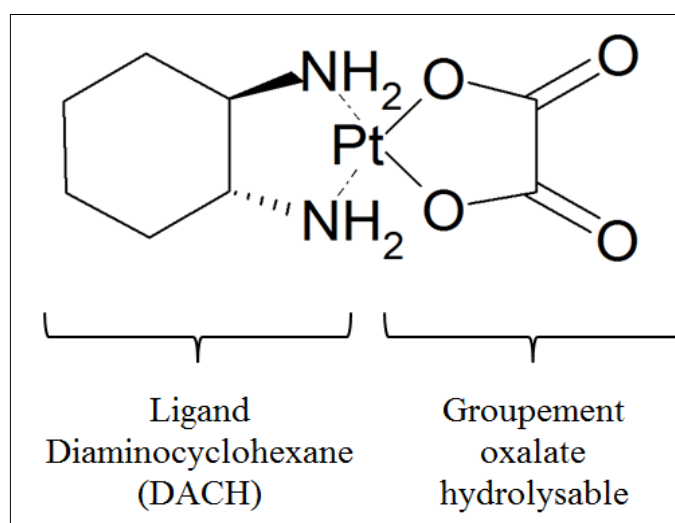


Fig. 03. La structure chimique de l'OXA (Ferrier, 2013).

La molécule est carrée et centrée sur un atome de platine à l'état d'oxydation +II. Ce dernier est lié à deux ligands échangeables par divers nucléophiles et deux ligands azotes non labiles pour former un complexe. L'ensemble constitue le pharmacophore de la molécule dont la structure tridimensionnelle plane est à l'origine du mécanisme d'action. L'OXA est donc un complexe formé par un groupement oxalate facilement hydrolysable et un groupement diaminocyclohexane (DACH) non labile (Delmotte, 2018).

I. 2. Administration

L'OXA se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée agglomérée ou non, blanche à blanc-cassé, administrée par perfusion (Courcault, 2012). Dosé à 5mg/ml, ce médicament inscrit sur la liste I, est soumis à prescription hospitalière de spécialistes en oncologie, généralement prescrit dans le cadre d'un cancer du côlon. (Courcault, 2012). Le protocole débute par l'administration d'OXA (**Eloxatine**®) à la dose de 85 mg/m², en perfusion de 2

heures dans 250 ml de solution glucosée à 5%, par une voie veineuse centrale, administrée à J1 puis répétée toutes les deux semaines (Courcault, 2012).

I. 3. Pharmacocinétique

L'OXA est rapidement absorbé et transformé par voie non enzymatique en composé actif : le DACH-dichloro-platine (Asevoaia, 2010). Ce DACH-platine représente environ 70% de l'OXA qui pénètre dans les cellules (Asevoaia, 2010). Généralement l'OXA est administré par voie intraveineuse (Anon, 2017), il se fixe de façon importante à l'albumine et aux gammaglobulines. Cette fixation se fait par l'intermédiaire de groupements sulfures des protéines, et fait intervenir la réactivité des composés (Delmotte, 2018). Le reste du produit diffuse et est fortement absorbé dans les tissus (son volume de distribution est de près de 500 litres) (Anon, 2017).

I. 4. Mécanisme d'action

Dans le plasma, l'OXA s'hydrolyse en oxalate et en un composé électrophile: le trans-diaminocyclohexane monochloro- ou dichloro- ou diaquo-platinum (fig. 04) (Delmotte, 2018)

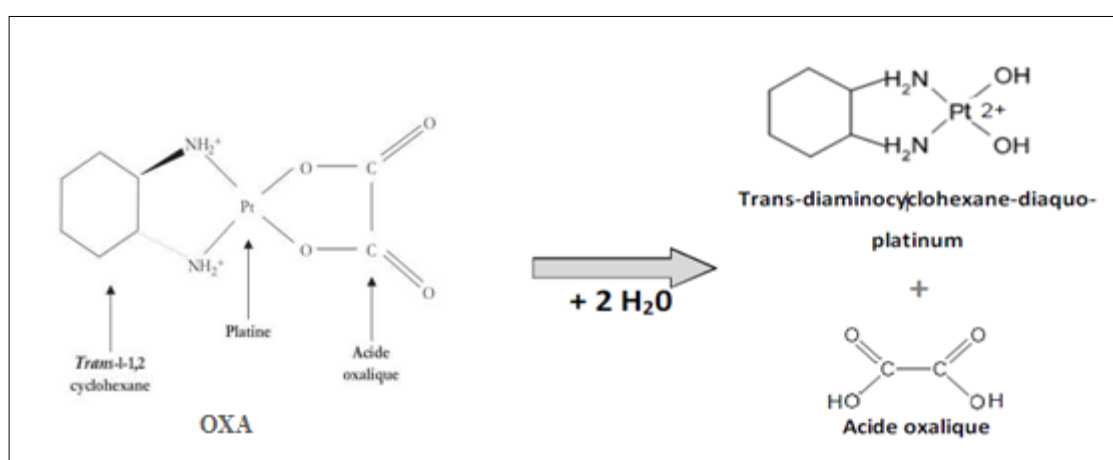


Fig. 04. Bioactivation de l'OXA (Delmotte, 2018).

Ces molécules électrophiles hautement réactives réagissent avec les groupements amines des protéines et des acides nucléiques (ADN) et (ARN), aussi, on considère les sels de platine comme des agents (Delmotte, 2018). Lorsque l'OXA entre dans la cellule, un des ligands chlorure se dissocie pour former un dérivé mono-aqua/monochloro ; qui va réagir rapidement avec la position N7 de deux guanines adjacentes (GG), d'une adénine et d'une guanine adjacente (AG) ou de guanines séparées par un nucléotide (GNG), forme des adduits cause

des effets cytotoxiques et antinéoplasiques. En effet, ces adduits provoquent une distorsion de la double hélice, se manifeste par la formation de mono-adduits de platine, secondairement convertis en di-adduits plus stable (fig. 05) (Ferrier, 2018. Courcault, 2012).

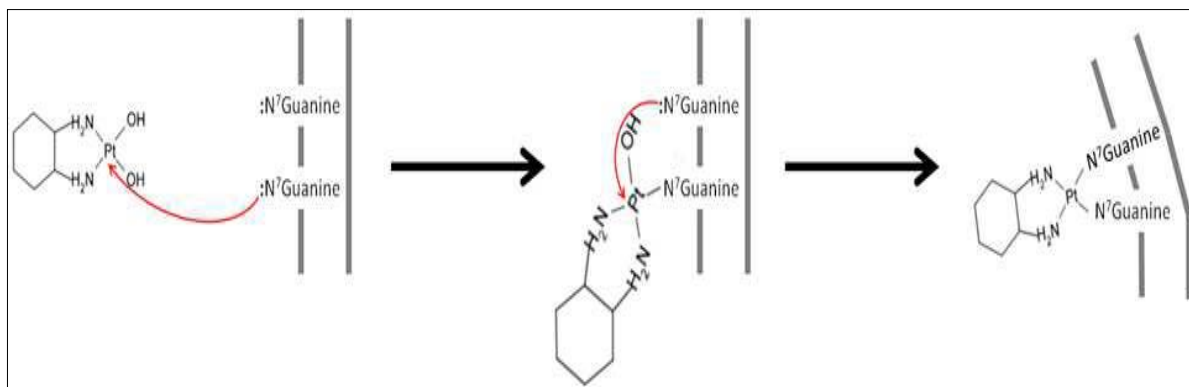


Fig. 05. Mécanisme de formation des adduits d'OXA sur l'ADN (Delmotte, 2018).

L'OXA provoque des adduits ADN-platine intrastrand et interstrans, puis inhibe la transcription génique par ségrégation des facteurs de transcription ou conduit à un arrêt au stade G2 / M. De plus, la cascade apoptotique initiée par l'OXA est caractérisée par la translocation de Bax vers les mitochondries, la libération du cytochrome c dans le cytosol et l'activation de la caspase 3 (Liu et *al.*, 2019).

II. Chimiothérapie à base de l'OXA

La chimiothérapie consiste à administrer au malade un médicament cytotoxique (toxique pour les cellules) destiné à la destruction des cellules cancéreuses, (Guennouni, 2014). La chimiothérapie à base d'OXA a été utilisée pour les patients atteints de CCR dans des contextes adjuvants (Park et *al.*, 2016) ; Après résection chirurgicale comme traitement standard pour les patients atteints d'un CCR de stade III, en raison des avantages de la chimiothérapie pour réduire le risque de récurrence et de mort par éradication des micrométastases (Gao et *al.*, 2018), et palliatifs ; est indiquée pour les patients atteints d'un cancer en phase terminale dans le but de soulager les symptômes potentiellement mortels plutôt que de guérir, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. (Jang et *al.*, 2018). Cependant, diverses formes de toxicité hépatique induite par la chimiothérapie ont été rapportées chez les patients avec ou sans maladie hépatique sous-jacente (Park et *al.*, 2016).

II. 1. Résistance à l'OXA

Un nombre croissant de rapports concernant la résistance à l'OXA dans le traitement du CCR suggèrent que la résistance est un problème urgent dans les applications cliniques (Hsu et al., 2019). De nombreux processus biologiques différents ainsi que leurs combinaisons peuvent être impliqués dans l'acquisition de la résistance au 5-FU ou à l'OXA (Gasiulė et al., 2019). Il s'agit notamment du métabolisme des médicaments, de la restriction de l'entrée du médicament, de l'augmentation de l'efflux de médicaments, de la réparation des dommages à l'ADN, des modifications du flux d'autophagie, de la prolifération des cellules souches cancéreuses, des effets épigénétiques et de la transition endothéliale-mésenchymateuse (Gasiulė et al., 2019). La plupart de ces mécanismes peuvent être déclenchés ou au moins influencés par de petits ARN non codants, tels que les microARN (miARN) et les longs ARN non codants (lncRNA) via l'implication d'altérations massives dans l'expression génique (Gasiulė et al., 2019).

I. 2. Toxicité de l'OXA

Comme mentionné précédemment, L'OXA est un dérivé de platine dont l'activité cytotoxique est dû à la formation de ponts inter et intra-brins sur l'ADN (De la calle, 2018). Bien qu'ayant un large spectre d'activité cytotoxique, son action impactera également les cellules saines, suscitant alors des effets indésirables (De la calle, 2018). Tels que les troubles hématologiques, l'OXA est responsable d'une faible myélosuppression, d'anémie, de neutropénie grade 3 à 4 et thrombopénie sont présentes chez 2 à 3% des patients traités, à la dose de 85-135 mg/m². Sur le plan immunologique, de rares cas de patients sont victimes d'un choc anaphylactique sévère après avoir reçu 5 à 12 cycles de chimiothérapie contenant de l'OXA à une dose de 100 mg/m² (Fayolle, 2018).

II. 3. Hépatotoxicité a base de l'OXA

Le foie est le plus grand organe interne du corps (Niknezhad et al., 2019). Il joue un rôle pivot dans le maintien de l'homéostasie corporelle par la régulation de divers processus physiologiques (Niknezhad et al., 2019). En raison de son exposition continue à divers médicaments, des agents chimiques et polluants environnementaux ainsi qu'aux xénobiotiques, le foie est très sensible aux dommages (Niknezhad et al., 2019). Est également le principal organe responsable de la détoxification des médicaments, des déchets par biotransformation (Zhu et al., 2019). Généralement, l'hépatotoxicité est dose-dépendante et donc prévisible, apparaissant après un court délai (1—12 semaines) après exposition au toxique. Plus rarement, elle est idiosyncrasique, la dose-indépendante et apparaît avec une

période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régiosélective du lobule hépatique. (Mégarbane *et al.*, 2007).

Les lésions hépatiques entraînent un risque accru de morbidité et de mortalité périopératoires dans les cas de résection hépatique (Zou *et al.*, 2018), sont l'un des principaux facteurs limitants l'efficacité de la chimiothérapie à base d'OXA. Les caractéristiques pathologiques des lésions hépatiques induites par l'OXA comprennent la dilatation des sinusoides hépatiques, l'agrégation plaquettaire des sinus intrahépatiques, la stéatose hépatique et des effets indésirables cliniquement importants caractérisés par une teinte bleuâtre dans le foie, une splénomégalie et une thrombocytopenie (Lu *et al.*, 2020), 78% subissent divers degrés de lésions sinusoidales du foie (Lu *et al.*, 2020), des changements histopathologiques hépatiques se produisent chez environ 59% , 10 à 60% présentent une fonction hépatique anormale, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des événements irréguliers pendant la chimiothérapie (Lu *et al.*, 2020).

Des études ont démontré que le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes impliqués dans les lésions hépatiques induites par l'OXA (Lu *et al.*, 2020). Il a été démontré que l'OXA génère des dommages oxydatifs et est donc non seulement responsable d'une augmentation de la peroxydation lipidique, mais également d'une réduction des niveaux de glutathion antioxydant (GSH) et d'une inhibition de l'activité de diverses enzymes antioxydantes (Lu *et al.*, 2020), conduisant à un déséquilibre entre le système oxydatifs et antioxydants, et finalement des lésions hépatiques. En outre, la pathogenèse des lésions hépatiques induites par l'OXA a été associée à la régulation négative des gènes liés au stress oxydatif, y compris la métallothionéine 1, l'hème oxygénase 1, le superoxyde dismutase 3 et le facteur nucléaire érythroïde (Lu *et al.*, 2020).

II. 3. 1. Syndrome d'obstruction sinusoidale

Le syndrome d'obstruction sinusoidale dû à l'OXA est un type grave de lésion hépatique associée à la chimiothérapie chez les patients atteints de CCR (Nishigori *et al.*, 2015), a été signalée pour la première fois en 2004 (Liu *et al.*, 2018) est caractérisée par une dilatation sinusoidale hépatique, une atrophie hépatocytaire, une fibrose péri-sinusoidale et une hyperplasie régénérative nodulaire. Ces modifications histologiques semblent être présentes chez jusqu'à 40% des patients traités par des schémas à base d'OXA subissant une résection hépatique (Robinson *et al.*, 2013), Elle se développe généralement sous forme de congestion

hépatique due à une obstruction microscopique diffuse dans le parenchyme hépatique. En revanche, elle apparaît parfois comme une masse hépatique se produisant avec une hémorragie parenchymateuse locale, et est souvent diagnostiquée à tort comme une métastase hépatique, (Kawai et *al.*, 2016).

II. 3. 2. Hyperplasie nodulaire régénérative

L'hyperplasie nodulaire régénérative est l'un des lésions hépatique les plus graves dans le spectre des lésions vasculaires attribuées aux traitements à base d'oxaliplatine. Après les premiers rapports alertant sur ces altérations, différentes séries ont établi une incidence de L'hyperplasie nodulaire régénérative, variant de 4,8% à 15%. Parmi les lésions vasculaires hépatiques L'hyperplasie nodulaire régénérative est la moins fréquente et son impact est mal connu (Azcue et *al.*, 2020). Il considérée comme le stade terminal des lésions vasculaires induites par la chimiothérapie, mais son effet sur l'issue de la résection hépatique des métastases colorectales reste incertain. Cependant, avec les indications croissantes de la chimiothérapie préopératoire, en particulier l'OXA, IL'hyperplasie nodulaire régénérativea est observée plus fréquemment, nécessitant une évaluation de ses conséquences (Wicherts et *al.*, 2011).

De plus, avec la forte incidence de récurrences observée chez les patients réséqués de métastases hépatiques colorectales (Wicherts et *al.*, 2011).

II. 3. 3. Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique est la maladie hépatique chronique la plus courante (Haas et *al.*, 2019). Sa prévalence croissante est entraînée par des régimes alimentaires riches en calories et des modes de vie sédentaires. (Haas et *al.*, 2019). La stéatose hépatique peut être causée par des mécanismes intrinsèques du foie, comme une augmentation de la lipogenèse (Xiong et *al.*, 2019). L'inflammation et le dysfonctionnement du tissu adipeux augmentent considérablement l'apport de lipides au foie, servant de facteur extrinsèque qui favorise la stéatose hépatique à l'état insulino-résistant (Xiong et *al.*, 2019).

CHAPITRE III : SYNTHESE REVU

Dans cette partie de notre travail nous avons rapporté quelques travaux de recherches concernant l'étude de l'hépatotoxicité de l'OXA, ces travaux ont ciblé l'effet toxique de ce médicament chez des patients atteints de CCR. Dans ces travaux les taux des paramètres hépatique (bilirubine, AST, ALT et PAL) ont été déterminés afin d'étudier l'effet toxique d'une chimiothérapie à base de l'OXA.

II. 1. Epidémiologie descriptive du CCR

Le CCR est la troisième tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde, l'incidence du CCR croissante à des âges plus jeunes (avant l'âge de 50 ans) est une tendance émergente (Keum et *al.*, 2019).

L'étude épidémiologique menée par Abualkhair et *al* (2020) ont montré l'analyse transversale des taux d'incidence du CCR par tranches d'âge d'un an (30-60 ans) de 2000 à 2015 aux États-Unis a révélé une augmentation du taux d'incidence de 46,1% de 49 à 50 ans. de l'âge. Au total, 92,9% des cas de CCR diagnostiqués à 50 ans étaient invasifs (au-delà du stade in situ) (Abualkhair et *al.*, 2020).

L'étude de Onyoh et *al* (2019) montré que l'Asie présentait les proportions les plus élevées de cas d'incident (51,8%) et de mortalité (52,4%) de cas de CCR en 2018 (tous sexes et âges) pour 100000 habitants dans le monde, avec une tendance à la hausse de cette maladie à travers l'Asie avec quelques variations géographiques régionales (Onyoh et *al.*, 2019).

Vuik et *al* (2019) ont déterminé le profil épidémiologique dans 20 pays européens entre 1990 et 2016. Les données sur 143,7 millions de personnes âgées de 20 à 49 ans. Parmi eux, 187 918 (0,13%) ont reçu un diagnostic de CCR. La plus forte augmentation de l'incidence du CCR est survenue chez les sujets âgés de 20 à 39 ans. L'incidence du cancer du côlon a augmenté de 6,4% à 9,3% par an; celui du cancer rectal avec 1,6% -3,5% par an (Vuik et *al.*, 2019).

L'étude de Katsidzira et *al* (2019) ont constaté que l'incidence du CCR augmente progressivement dans certains pays d'Afrique subsaharienne. Cette incidence croissante est probablement due à des améliorations du diagnostic et à des changements dans la prévalence des facteurs de risque connus. Environ 1 personne sur 4 atteintes d'un CCR en Afrique subsaharienne à moins de 40 ans. En général, les jeunes atteints d'un CCR sont plus « susceptibles d'avoir une mutation germinale pathogène. Ainsi, il a émis l'hypothèse que la

fréquence des CCR héréditaires, en particulier le syndrome de Lynch, est élevée en Afrique subsaharienne (Katsidzira et al., 2019).

Selons l'étude de Sharma (2020) à l'échelle mondiale, le CCR ca fait environ 880 792 morts (hommes 484224; femmes 396568) avec 1,85 million de nouveaux cas (hommes 1,03 million; femmes 823303) ont été diagnostiqués en 2018. À l'échelle mondiale, le taux d'incidence normalisé selon l'âge était de 19,7 / 100 000, alors que le taux de mortalité normalisé selon l'âge était de 16,3 / 100 000 en 2018. Les taux normalisés selon l'âge étaient les plus élevés dans les pays développés (Fig. 06) (Sharma, 2020).

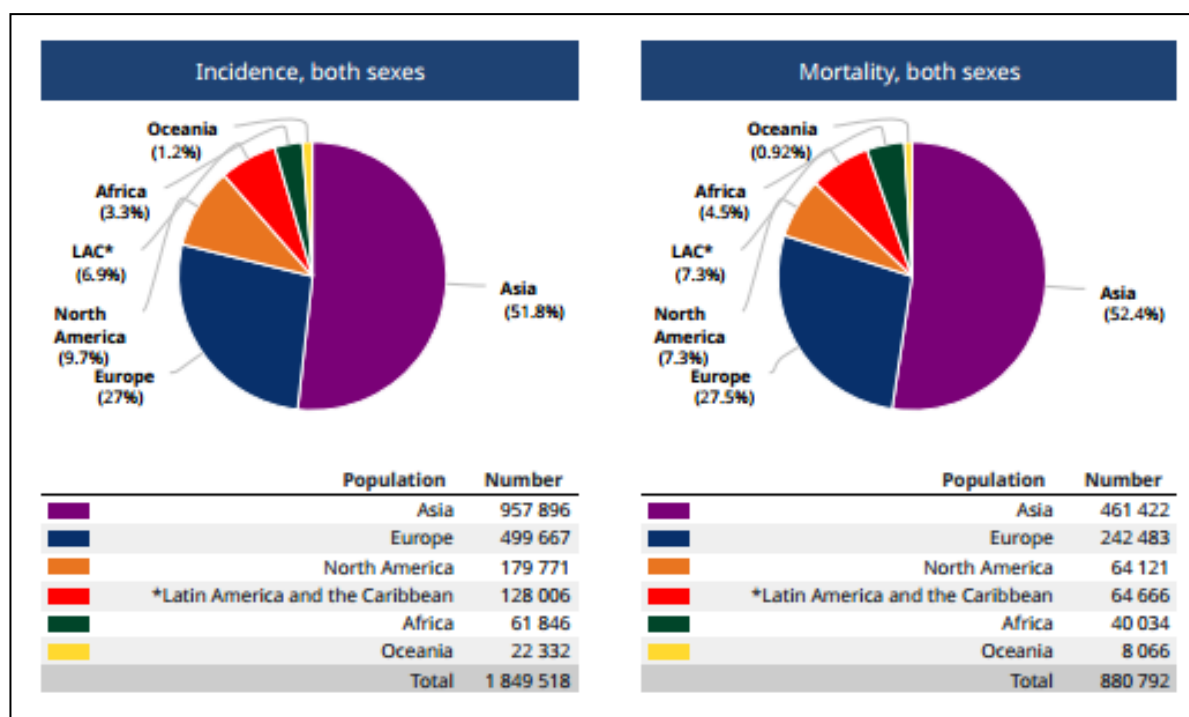


Fig. 06. Incidence, Mortalité du CCR chez les deux sexes (GLOBOCAN, 2018).

Negrichi et Taleb (2020) ont constaté que CCR est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué en Algérie. L'incidence et le taux de mortalité du CCR ont augmenté de sorte que le pays occupe désormais la troisième place en Afrique pour ces deux variables. Selon GLOBOCAN (fig. 07), De nombreux facteurs environnementaux et génétiques sont soupçonnés de jouer un rôle important dans le développement de ce type de cancer (Negrichi et Taleb., 2020).

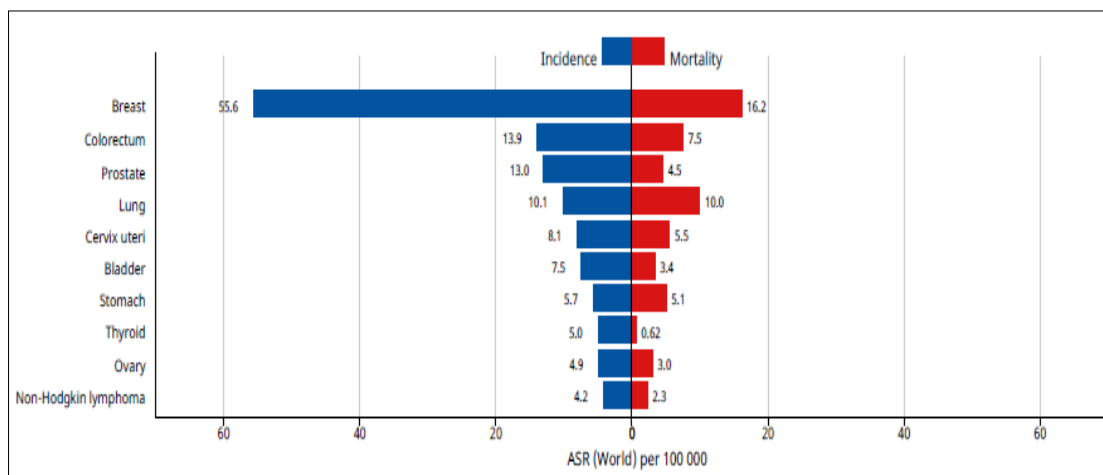


Fig. 07. Taux d'incidence et de mortalité selon l'âge (dans le monde), 10 principaux cancers (GLOBOCAN 2018).

Negrichi et al (2016) ont déterminé le profil épidémiologique du CCR dans l'Est algérien sur une période allant de 2006 à 2016. Les données de 12 691 patients cancéreux ont été collectées. 1507 patients étaient diagnostiqués de CCR (50,6% de femmes et 49,3% d'hommes). Le pourcentage de CCR a augmenté de (1, 53%) en 2006 à (11%) en 2014, le pourcentage est passé à (37%) en 2015 et a ensuite diminué à (19,38%) en 2016 (fig. 08).

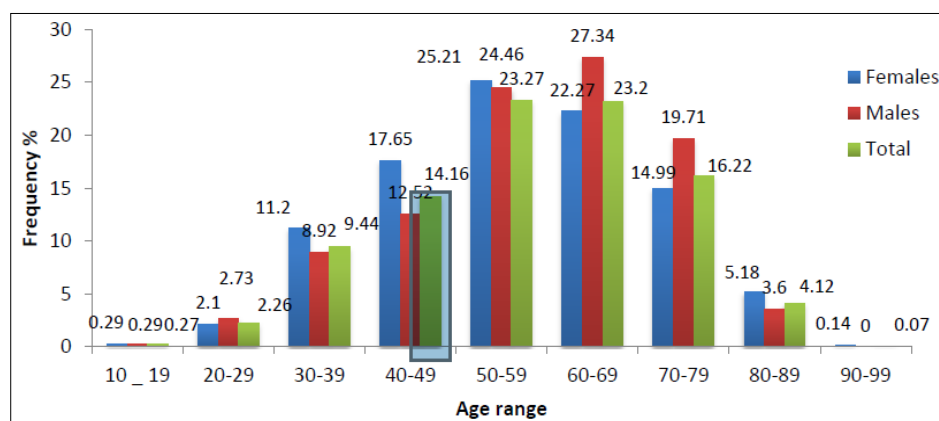


Fig. 08. Evaluation de la prévalence (%) de CCR entre 2006 et 2016 en Algérie (Negrichi et al., 2016).

Le CCR a été classé le premier parmi les cancers digestifs et le 2ème après le cancer du sein. Il s'agit du cancer le plus fréquemment signalé chez les hommes. Pour les femmes, il arrive en deuxième place après le cancer du sein. L'âge moyen des patients atteints de CCR était de 57, 11 ± 14, 16 ans. La prévalence du CCR augmentait significativement avec l'âge pour les hommes et les femmes. Le cancer du côlon est plus fréquent chez les femmes tandis

que le cancer rectal est plus hommes (fig. 9). Cela peut s'expliquer par l'existence de différences sexuelles qui peuvent être liées aux interactions génétiques et moléculaires de genre avec les facteurs de risque environnementaux. L'œstrogène est impliqué dans la partie supérieure cancers du tractus gastro-intestinal (Negrichi et al., 2016).

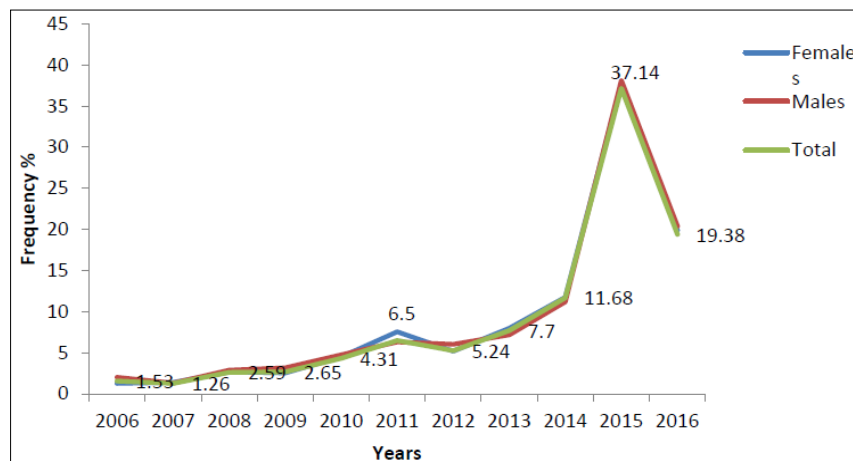


Fig. 9. Répartition de CCR chez les patients en fonction de l'âge et le sexe en Algérie (Negrichi et al., 2016).

D'après l'étude de Abbes et al (2018) de 474 cas de cancers recensés au niveau du Service d' Oncologie de l'Hôpital Mohamed Essedik Benyahia (MEB), à Jijel où les femmes et les hommes ont respectivement représentés 330 et 144 cas. Les CCR se plaçaient en 2ème position dans l'ensemble des cancers étudiés (13%), précédés par les cancers du sein (41%) et suivis par les cancers de l'appareil respiratoire (6%) (Fig. 10) (Abbes et al., 2018).

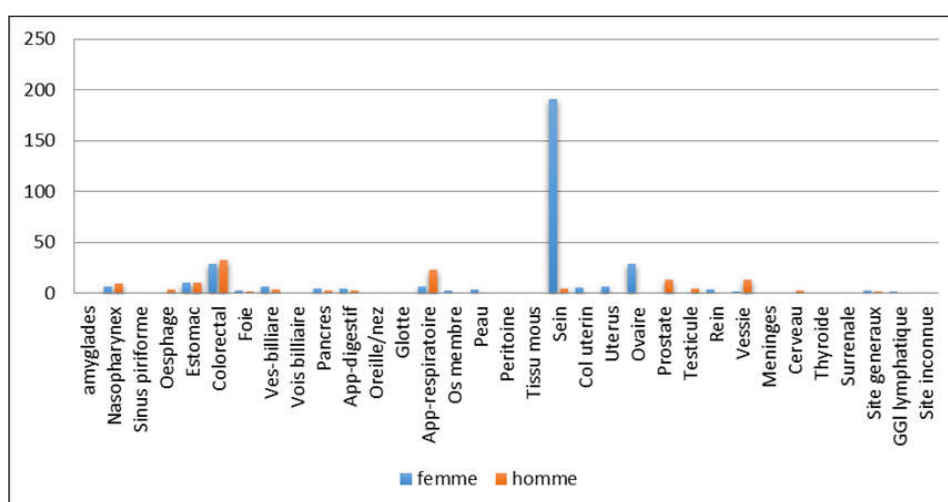


Fig. 10. Incidence des différents types de cancers diagnostiqués à l'Hôpital MEB de Jijel en fonction du sexe (Abbes et al., 2018).

Le tableau 01 montre l'analyse des résultats du profil épidémiologique particulier qui se caractérise par un âge plus jeune, une répartition selon le sexe en faveur des hommes, les carcinomes sporadiques sont largement prédominants avec une répartition topographique recto sigmoïdienne fréquemment observée.

Tableau1 : Résumé des principales études épidémiologiques.

Auteur/Année	Pays/Centre	Résultat
Negrichi et Taleb., 2020	Algérie	Le CCR est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué en Algérie. L'incidence et le taux de mortalité du CCR ont augmenté de sorte que le pays occupe désormais la troisième place en Afrique pour ces deux variables.
Abbes et al., 2018	Algérie (jijel)	Le CCR se plaçaient en 2ème position dans l'ensemble des cancers étudiés (13%), précédés par les cancers du sein (41%) et suivis par les cancers de l'appareil respiratoire (6%).
Imad et al., 2019	Maroc	Le CCR occupe la 3ème place par son incidence ,695 000/ an décès par CCR dans le monde.
Shinagawa et al., 2018	Japon , USA et Europe	Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus répandus dans le monde ainsi qu'au Japon et a montré une tendance à l'augmentation des taux d'incidence et de mortalité.
Vuik et al ., 2019	Europe	l'incidence du CCR diminue chez les sujets âgés de 50 ans et plus. Une tendance inverse apparaît chez les jeunes adultes.

III. 2. Mécanismes d'actions moléculaires de l'OXA dans les cellules de CCR.

D'après l'analyse de l'étude de Therachiyil et *al* (2020); la réponse du TP53 *de* type sauvage hébergeant HCT 116 et le mutant TP53 hébergeant des cellules cancéreuses du colon HT 29 traitées avec de l'OX (20 μ M), a montré une inhibition de la croissance dépendant du temps a été observée dans les deux lignées cellulaires avec le traitement OXA. L'inhibition de la croissance était significativement plus élevée dans les cellules p53-HCT 116 de type sauvage représentant 70% après 48 h de traitement OXA, tandis que dans les cellules mutantes p53-HT 29, l'inhibition de la croissance ne représentait que 40% (Fig. 11. A) (Therachiyil et *al.*, 2020). L'inhibition différentielle de la croissance dans les deux cellules cancéreuses du côlon traitées avec OXA a été en outre mise en évidence par leurs changements morphologiques. Les images de microscopie des cellules avant et après le traitement avec OXA ont montré une inhibition significative de la croissance dans les cellules HCT 116 avec une confluence très réduite tandis que, dans le cas des cellules HT 29, aucun changement morphologique de ce type n'a été observé avec des cellules trouvées confluentes et viables même dans la présence d'OXA (Fig. 11. B) (Therachiyil et *al.*, 2020).

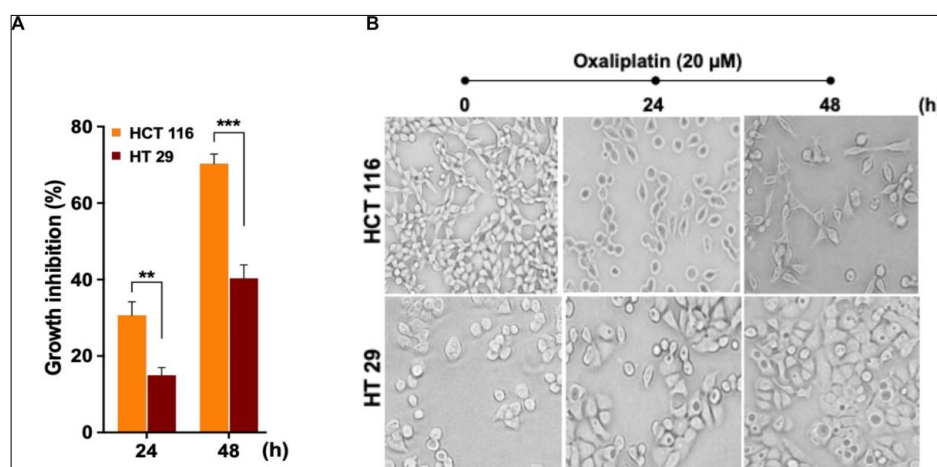


Fig. 11. L'OXA a inhibé de manière significative la croissance des cellules HCT 116. (A) Pourcentage d'inhibition de la croissance du traitement au cours du temps des cellules HCT 116 et HT 29 avec OXA (20 μ M) comme estimé à l'aide du kit CCK8. (B) Effet du traitement OXA sur la morphologie des lignées cellulaires du cancer du côlon. Le traitement à l'OXA a entraîné une inhibition significative de la croissance des cellules HCT 116 avec une confluence cellulaire très réduite par rapport aux cellules HT 29. Les images ont été capturées à l'aide d'un microscope à champ clair (Olympus IX51, objectif 20x). (Therachiyil et *al.*, 2020).

Donc ont conclut que les cellules HCT 116 portant p53 de type sauvage étaient sensibles au traitement OXA tandis que les cellules HT 29 avec le mutant p53 étaient résistantes ou moins sensibles au traitement OXA (Therachiyil et *al.*, 2020).

D'autre part ont montre que l'OXA induit l'apoptose dans les deux cellules cancéreuses du côlon, tandis que le pourcentage d'apoptose s'est avéré significativement plus élevé dans les cellules HCT 116 après 48 h de traitement par rapport aux cellules HT 29 (Therachiyil et *al.*, 2020).

Therachiyil et *al* (2020) Il a prouvé que des taux élevés de rapport Bax / Bcl-2 conduisent les cellules cancéreuses humaines à l'apoptose et réduisent l'agressivité des tumeurs (Therachiyil et *al.*, 2020). Une augmentation en fonction du temps du rapport Bax / Bcl-2 a été observée dans les cellules HCT 116 avec traitement OXA tandis que dans les cellules HT 29, avec répression Bax et expression BCL-2, aucune différence significative dans ce rapport n'a été observée avec traitement OXA. Alors le rapport Bax / Bcl-2 non modulé dans les cellules mutantes p53 HT 29 en réponse au traitement par OXA pourrait être attribué à leur sensibilité diminuée au médicament (Therachiyil et *al.*, 2020).

Une augmentation concomitante de l'expression de la protéine p21 avec l'expression de p53 en réponse au traitement OXA a été observée dans les cellules HCT 116, alors que les cellules HT 29 traitées à l'OXA n'ont induit aucune expression de la protéine p21 dans laquelle, l'expression de la protéine p53 s'est avérée être constitutive plutôt qu'inductive. Ces données indiquent le rôle positif du complexe p53 / p21 dans la sensibilisation des cellules p53 HCT 116 de type sauvage à l'OXA et le manque de fonctionnalité de cette formation de complexe dans les cellules mutantes du cancer du côlon p53 HT 29 les rend moins sensibles au traitement OXA (Therachiyil et *al.*, 2020).la (fig. 12) résume le mécanisme moléculaire de la réponse des cellules cancéreuses de CCR.

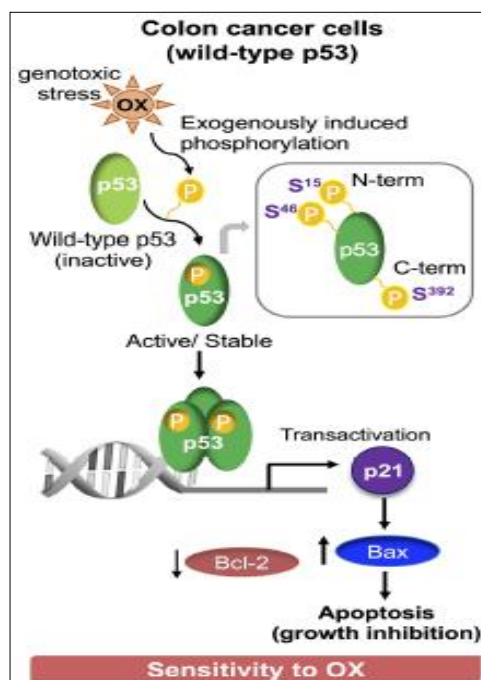


Fig. 12. Représentation schématique de mécanismes moléculaires attribuant à la sensibilité des cellules cancéreuses du côlon p53 de type sauvage à OXA. OXA a inhibé la croissance de cellules cancéreuses du côlon hébergeant p53 de type sauvage via l'apoptose médiée par la phosphorylation de p53 / p21 cet dernière active les protéines pro-apoptiques BCL-2 BAX qui peuvent engager les cellule de ccr à sa mort programmée (Therachiyil et *al.*, 2020).

III. 3. Toxicité de l'OXA

D'après nombreux chercheurs qui montrent l'OXA a un effet indésirable et la toxicité chez les patients atteints du CCR. L'OXA à une dose de 85 mg / m² est administré en 120 min selon le schéma FOLFOX standard (fluorouracile en perfusion, leucovorine et oxaliplatine) (Cercek et *al.*, 2016) la durée de perfusion d'oxaliplatine réduirait la durée globale du traitement, décompresserait les unités de chimiothérapie encombrées et améliorerait la satisfaction des patients (Cercek et *al.*, 2016).

Les résultats de l'étude de Lees et *al* (2020) suggèrent que l'analyse microscopique et coloration du frottis sanguin a montré des diminutions dose-dépendantes du nombre de globules blancs et rouges et des modifications significatives des indices hématologiques. Les pattes avant et arrière chez Les souris présentaient une décoloration dose-dépendante et dramatique indiquant une anémie. Le poids de la rate était significativement augmenté, indiquant une splénomégalie, et le tissu pulpaire rouge présentait une dysplasie substantielle. Le traitement avec une dose cumulative élevée d'OXA induit une splénomégalie, une

histologie anormale de la rate, une modification des profils des cellules immunitaires et des cytokines de la rate, et est associé à une toxicité hématologique et à une anémie (Lees et *al.*, 2020).

L'étude transversale d'Ali et *al* (2020) parmi 121 patients traités par chimiothérapie à base d'OXA a été menée de janvier à avril 2019 à l'hôpital d'oncologie de Khartoum au Soudan, Des neuropathies périphériques aigus et chroniques induites par l'OXA ont été trouvés chez 49,6% et 41,3% des patients, respectivement. La plupart des patients qui ont développé des symptômes aigus de la neuropathie périphérique induite par l'OXA ont manifesté des dysesthésies pharyngolaryngées induites par le froid (73,3%) ou des paresthésies péri-orales (71,7%). Aucune association significative n'existe entre la gravité de la neurotoxicité chronique et les données démographiques de base. La plupart (79,1%) des patients n'ont pas informé les médecins de leurs plaintes, et 43,5% de ceux qui ont informé les médecins n'ont pris aucun médicament pour gérer la neuropathie périphérique induite par l'OXA (Ali et *al.*, 2020).

III. 4. Effet hépatotoxique de l'OXA

Les études de Beaumgaetner et ses collaborateurs (2010) concernant l'association entre la stéatose hépatique et la chimiothérapie à base d'OXA, la stéatose hépatique était clairement associée à une augmentation de la morbidité postopératoire. La stéatohépatite, essentiellement due à l'irinotécan. Le syndrome d'obstruction sinusoidale, forme sévère de lésion vasculaire hépatique, associé à l'OXA, apparaît être associée à une augmentation de la morbidité postopératoire, mais pas de la mortalité. Le bevacizumab n'augmenterait pas, lorsqu'il est utilisé en association avec l'OXA, le taux de complications postopératoires, et diminuerait le taux de lésions vasculaires hépatiques. La littérature concernant la toxicité hépatique des anticorps anti-EGF- R est inexistante (Beaumgaetner et *al.*, 2010).

Les études de Cai et son groupe (2014) ont montré aussi de développements pourraient avoir un impact majeur sur les résultats après la chirurgie. Diagnostiquer l'hépatotoxicité en préopératoire reste un défi. Actuellement, la meilleure pratique consiste à surveiller les enzymes hépatiques des patients (ALT / AST) comme prédicteur de développer une hépatotoxicité (Cai et *al.*, 2014). Afin de détecter la toxicité plus tôt, différents biomarqueurs doivent être recherchés (Cai et *al.*, 2014).

D'après l'étude de Ji et *al* (2020) Sur un total de 144 patients, 102 (70,8%) avaient une augmentation de plus de 30%, 72 (50,0%) une augmentation de plus de 50% et 22 (15,3%)

une augmentation de plus de 100% de la taille splénique après un traitement à base d'OXA. Parmi les 102 patients atteints de splénomégalie, 5 (4,9%) développent une splénomégalie dans les 3 cycles de chimiothérapie, 53 (53,0%) dans les 6 cycles, 73 (71,6%) dans les 9 cycles et 102 (100,0%) dans les 3 mois suivant la dernière administration d'OXA (Ji et al., 2020). Par rapport au groupe sans splénomégalie, les patients atteints de splénomégalie ont reçu plus de cycles d'administrations d'OXA et une intensité de dose plus élevée. La splénomégalie est fréquente chez les patients traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine, et la plupart se rétablissent dans un an et demi après la fin du traitement (Ji et al., 2020). Cette étude a été confirmée par d'Eren, et Pasaoglu (2020).

III. 4. 1. Syndrome d'obstruction sinusoidale

Plusieurs études ont montré que systémique la chimiothérapie contenant de l'OXA peut provoquer une dilatation sinusoidale chez jusqu'à 78% des patients (Khanfir et al., 2020). Il est classé en fonction de la gravité de la sinusoidale obstruction du grade 1 (léger) au grade 3 (sévère).

Anomalies ultrastructurales du foie après l'exposition à l'OXA a montré qu'il existe une augmentation du taux d'apoptose des cellules endothéliales. Cela conduit à une extravasation des érythrocytes dans l'espace de Disse et dépôt de composants de matrice extracellulaire, y compris la fibrose de collagène conduisant à des péri-sinusoidaux fibrose. La dilatation de l'espace de Disse et des bulles provenant des cellules endothéliales se gonflant dans la lumière sinusoidale conduit au syndrome obstructif (Abess et al., 2017).

Koo et al (2014) étudie Un cas d'homme de 56 ans d'origine chinoise s'est d'abord présenté à son médecin de premier recours, en juin 2014, avec des saignements per-rectaux pendant 2 mois. Le patient a reçu une chimiothérapie adjuvante en utilisant une combinaison du schéma XELOX, comprenant de la capécitabine orale 1000 mg / m² deux fois par jour les jours 1 à 14, plus l'OXA intraveineuse 130 mg / m² le jour 1. Le premier cycle s'est déroulé sans incident mais, 20 jours après le deuxième cycle d'OXA, il s'est présenté à la clinique avec une durée d'un jour de distension abdominale aiguë. Cliniquement, il avait un gonflement du visage, une ascite généralisée et un œdème bilatéral des membres inférieurs. Il ne prenait aucun médicament autre que la dexaméthasone comme antiémétique au cours des 2 premiers jours de chimiothérapie.

Le diagnostic de ce travail était le syndrome d'obstruction sinusoidale induit par l'OXA. Sur le plan clinique, le syndrome d'obstruction sinusoidale aigu survient dans les 1 à 3 semaines suivant l'exposition au médicament incriminé. Les patients présentent des signes d'hypertension portale (ascite, œdème et varices), une prise de poids et des douleurs abdominales. La jaunisse est généralement légère ou absente, mais peut se développer si la blessure est grave (Koo et *al.*, 2014). Les tests sanguins montrent généralement une élévation des transaminases hépatiques suivant un schéma hépatocellulaire et une augmentation légère ou minimale de la phosphatase alcaline (Koo et *al.*, 2014).

Dans d'autres cas étudiée par Seo et Kim (2014) Une Coréenne de 58 ans a présenté deux masses dans le rectum et le côlon ascendant, plusieurs ganglions lymphatiques régionaux hypertrophiés, deux nodules métastatiques dans les segments 6 et 8 du foie et également des métastases pulmonaires. Elle a été traitée avec 6 cycles de XELOX (capécitabine orale [1 000 mg / m² deux fois par jour les jours 1 à 14] plus OXA [130 mg / m² le jour 1]) sur une période de 5 mois. Une tomodensitométrie de suivi à 5 mois après la chimiothérapie a révélé une réponse tumorale partielle, et après un mois, elle a subi une résection antérieure basse du rectum, une hémi-hépatectomie droite du foie et une lobectomie gauche du poumon. Les tests de la fonction hépatique préopératoires se sont déroulés dans les limites normales (Seo et Kim., 2014).

La pathogenèse du syndrome d'obstruction sinusoidale induit par la chimiothérapie ne soit toujours pas claire, il a été suggéré que les dommages toxiques initiaux des cellules endothéliales sinusoidales entraînent la perturbation de la paroi sinusoidale, une dilatation sinusoidale marquée et une extravasation des érythrocytes dans les espaces de la maladie à travers les discontinuités dans la doublure endothéliale (fig. 13) (Seo et Kim., 2014). D'autre part, la chimiothérapie préopératoire était significativement corrélée à une augmentation de la morbidité postopératoire et des tests de la fonction hépatique anormaux tels que l'AST, l'ALAT et la bilirubine totale dans une autre étude récente, suggérant que la chimiothérapie préopératoire peut entraîner un certain dérangement de la fonction hépatique (Seo et Kim., 2014).

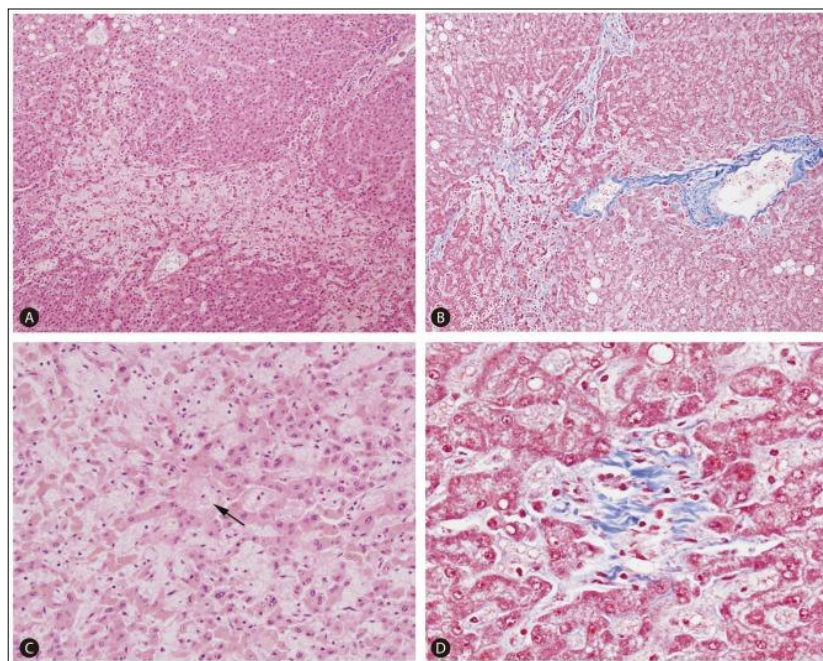


Fig. 13. Résultats microscopiques représentatifs du syndrome d'obstruction sinusoidale (MA). Dilatation sinusoidale périvenulaire irrégulière et congestion avec rupture de la plaque hépatocytaire (grossissement A \times 100). Approximation des structures portales et de la veine hépatique avec perte d'hépatocytes intermédiaires et fibrose périvenulaire et périnusoidale (grossissement B \times 100, coloration trichrome de Masson). Dilatation sinusoidale et congestion avec atrophie et perturbation des plaques hépatocytaires (grossissement C \times 200). Une veinule hépatique terminale oblitérée est visible au centre (flèche). Coloration trichrome de Masson démontrant l'oblitération fibreuse d'une veinule hépatique terminale (grossissement D \times 400) (Seo. et Kim. 2014).

Dans l'étude menée par Ding et al (2020), les présentations cliniques du syndrome d'obstruction sinusoidale induites par l'OXA ont été évaluées sur IRM Gd-EOB-DTPA. Ils ont constaté que 21 patients étaient de grade 0, 24 de grade 1, 7 de grade 2 et 5 de grade 3. De plus, la distribution hépatique était diffuse chez 4 patients (7,0%), périphérique chez 10 patients (17,54%) et multifocale chez 22 patients (38,60%) (fig.14). De plus, Shin et al. ont montré que la présence d'une hypointensité réticulaire au HBP sur une IRM (imagerie par résonance magnétique) améliorée par Gd-EOB-DTPA (Gd-EOB-DTPA, acide gadolinium éthoxybenzyl diéthylènetriamine pentaacétique) était un indicateur hautement spécifique d'un diagnostic de syndrome d'obstruction sinusoidale (Ding et al., 2020).

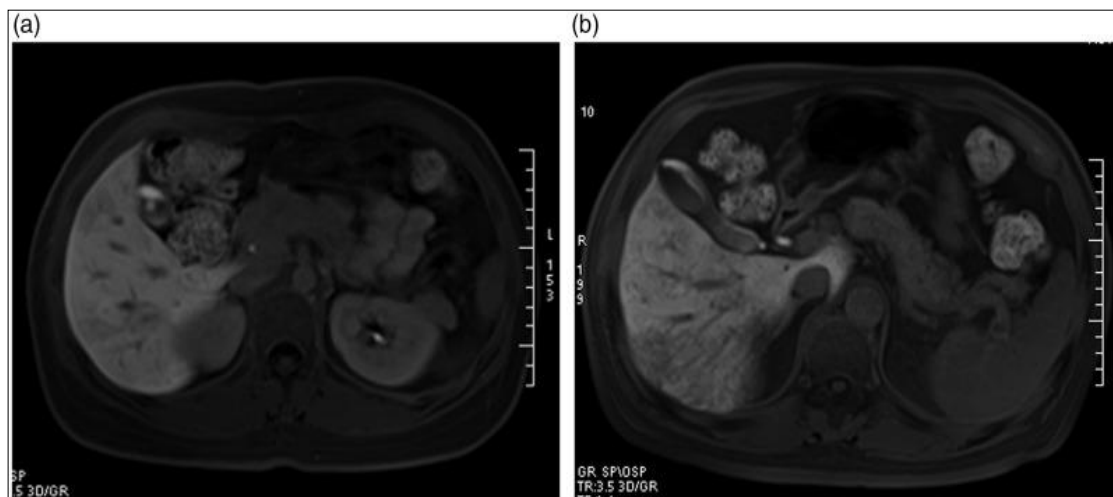


Fig. 14. IRM améliorée par Gd-EOB-DTPA montrant une distribution hépatique une (hypointensité) diffuse dans le parenchyme hépatique à HBP. b: Une hypointensité périphérique a été observée dans le parenchyme hépatique à HBP. (Ding *et al.*, 2020).

L'hépatomégalie, la splénomégalie, l'épaississement des parois de la vésicule biliaire et le rétrécissement de la veine hépatique sont principalement décrits dans les cas de syndrome d'obstruction sinusoidale résultant d'une exposition à des alcaloïdes pyrrolizidiniques et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Ding *et al.*, 2020).

En plus de la présentation clinique des caractéristiques de l'IRM améliorée par Gd-EOB-DTPA, plusieurs paramètres biochimiques ont été déterminés pour prédire la présence et la gravité du syndrome d'obstruction sinusoidale induit par la chimiothérapie (Ding *et al.*, 2020), ils constaté que des taux d'AST élevés, des taux d'ALT élevés, un score d'indice de rapport AST / plaquettaire élevé et une faible numération plaquettaire étaient significativement associés à un grade élevé (≥ 2) pour l'hétérogénéité parenchymateuse hépatique non tumorale (Tableau 02). Ces résultats sont cohérents avec ceux présentés dans des études antérieures montrant que des taux élevés d'enzymes hépatiques et une faible numération plaquettaire sont susceptibles d'être associés au syndrome d'obstruction sinusoidale (Ding *et al.*, 2020).

Tableau 2: Résultats des tests de corrélation de Spearman des résultats de laboratoire chez des individus avec un grade élevé (≥ 2), pour l'hétérogénéité parenchymateuse hépatique non tumorale (Ding et *al.*, 2020).

	ALT (UI / L) (n = 12)	AST (UI / L) (n = 12)	Numération plaquettaire ($10^3 / \mu\text{L}$) (n = 12)	Indice du rapport AST / plaquettes Score (n = 12)
Rho	0,312	0,210	-0,289	0,275
IC à 95%	0,198-0,452	0,176-0,315	-0,179--0,413	0,190-0,402
valeur p	0,007	0,03	0,006	0,009

IC à 95%, intervalle de confiance à 95% pour rho; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransférase

III. 4. 2. Hyperplasie nodulaire régénérative

Un nombre croissant de patients atteints de métastases hépatiques colorectales reçoivent actuellement une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, y compris un traitement adjuvant après un cancer du côlon de stade III (Wicherts et *al.*, 2011). Selon l'étude de Wicherts et al (2011) sur Les patients qui ont subi une hépatectomie pour métastases hépatiques colorectales après six cycles ou plus de chimiothérapie de première intention, entre janvier 1990 et novembre 2006, Sur une cohorte de 856 patients réévalués, 771 ont reçu une chimiothérapie préopératoire. Parmi ceux-ci, 146 remplissaient les critères de sélection et ont été inclus: 24 ont reçu du 5-fluorouracile et de la leucovorine seuls, 92 avaient du 5-FU / LV et de l'oxaliplatine, 18 avaient du 5-FU / LV et de l'irinotécan, et 12 étaient traités par le 5-FU / LV, l'oxaliplatine et l'irinotécan (Wicherts et *al.*, 2011).

L'analyse histopathologique détaillée du foie non tumorale a été réalisée que l'hyperplasie nodulaire régénérative est survenue chez 22 des 146 patients. Vingt de ces patients ont reçu de l'OXA, dont six ont eu une thérapie chronomodulée. Les patients traités par OXA avaient plus souvent de l'hyperplasie nodulaire régénérative que les patients naïfs d'OXA (22 vs 4%) (Wicherts et *al.*, 2011). Une Gamma-glutamyltransférase et une bilirubine sérique élevée sont

des marqueurs utiles pour détecter l'hyperplasie nodulaire régénérative qui ne contre-indique pas la résection hépatique (Wicherts et *al.*, 2011).

L'étude de Azcue et *al* (2020) évaluer l'incidence des lésions hépatiques vasculaires (le syndrome d'obstruction sinusoidale, la dilatation sinusoidale et L'hyperplasie nodulaire régénérative) dues aux régimes à base d'OXA. De plus, il détaille une série de sept cas de L'hyperplasie nodulaire régénérative, sa relation avec d'autres altérations vasculaires, le type de traitement et la présence ou non du syndrome du foie bleu (Azcue et *al.*, 2020).

La série comprenait 148 résections hépatiques, où 116 ont reçu une chimiothérapie préopératoire et 32 ont reçu uniquement une intervention chirurgicale comme traitement et ont agi en tant que groupe témoin, Dans le groupe traité par chimiothérapie préopératoire. L'hyperplasie nodulaire régénérative a été trouvée sur 7/116 échantillons, tous traités 7/7 avec un schéma FOLFOX (5-FU + Leucovorine + Oxaliplatine) et 3/7 en association avec le bevacizumab (Azcue et *al.*, 2020). Les 7 cas d'Hyperplasie nodulaire régénérative (Figure 16) qui présentaient des changements morphologiques de dilatation sinusoidale et le diagnostic de syndrome d'obstruction sinusoidale. Ces cas représentent 31,8% de tous les patients atteints de syndrome d'obstruction sinusoidale. Notamment, tous les cas de L'hyperplasie nodulaire régénérative étaient des hommes et ont été traités avec des schémas FOLFOX avec au moins 6 cycles au moment de l'évaluation. Ces patients présentaient un âge médian de 62 ans (extrêmes: 47-83). Deux ont subi une embolisation, une a présenté une hypertension portale, une insuffisance hépatique et un foie bleu a été rapporté chez 4 patients qui ont ensuite reçu un diagnostic de L'hyperplasie nodulaire régénérative. Une hépatectomie majeure ou complexe a été observée chez 6 des 7 patients (Azcue et *al.*, 2020).

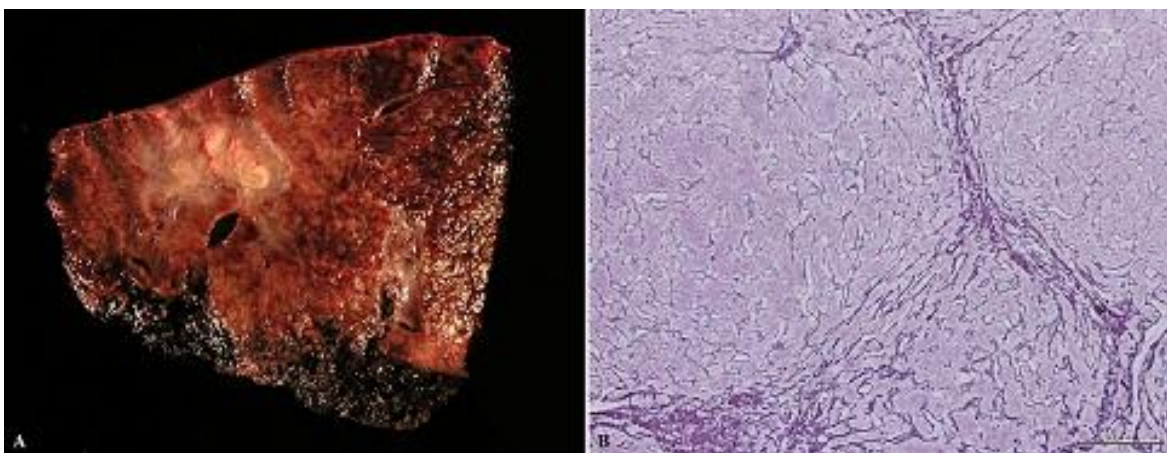


Fig. 15. Hyperplasie nodulaire régénérative a) Coupe fraîche d'un foie avec transformation micronodulaire b) Hyperplasie nodulaire régénérative. Coloration à la réticuline X100 (Azcue et *al.*, 2020).

Les schémas de chimiothérapie à base d'OXA ont une relation avec le développement de ces lésions sinusoidales et avec l'apparition de l'hyperplasie nodulaire régénérative. Le rôle du 5-FU, bien que peu étudié, semble agir comme un facteur synergique d'altérations vasculaires. Ces altérations vasculaires font partie d'un processus évolutif qui commence par une légère dilatation sinusoidale et peut évoluer vers la fibrose et le syndrome d'obstruction sinusoidale et enfin l'hyperplasie nodulaire régénérative (Azcue et *al.*, 2020).

À l'heure actuelle, on en sait très peu sur les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les lésions hépatiques induites par l'OXA. Il a été confirmé que l'OXA provoque une réponse au stress oxydatif du foie par le biais de certains mécanismes connus (Lu et *al.*, 2019).

Conclusion

Le CCR est une pathologie fréquente nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Il constitue un fardeau de santé publique. En Algérie, le CCR est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. Son incidence varie d'un pays à l'autre du fait des différences dans le mode de vie des populations, le type d'alimentation et la prédisposition héréditaire. L'incidence du CCR en Algérie, même si elle demeure faible par rapport à celle des pays occidentaux, a connu une ascension fulgurante ces dernières années. Dans ce travail et d'après l'analyse de plusieurs études portant sur l'effet toxique de l'OXL sur le foie. Ces études ont montré une diminution du taux de mortalité des patients atteint de CCR, avec une augmentation de la survie grâce à une application d'une chimiothérapie à base l'OXL. Cette dernière recommandée comme schéma thérapeutique de première intention pour le cancer colorectal métastatique. Cependant, un traitement à long terme et répété par OXL entraîne une résistance aux médicaments et des événements indésirables graves telle que l'hépatotoxicité qui se traduit par une augmentation significatif du taux des paramètres hépatique.

Les traitements cytotoxiques sont nombreux, les effets indésirables engendrés par l'OXA sont importants car ce médicament cytotoxique a la propriété de tuer les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines à renouvellement rapide (tube digestif, muqueuse buccale, ...) ce qui nécessite une réduction de la dose. Parmi ces effets nefeste sur la fonction hépatique le Syndrome d'obstruction sinusoïdal et l'Hyperplasie nodulaire régénérative.

La chimiothérapie conventionnelle, a un effet limité et provoque des effets secondaires néfastes pour les patients. Par conséquent, un nouveau médicament ou une nouvelle méthode est nécessaire pour améliorer le pronostic. Enfin, ces stratégies thérapeutiques doivent être plus sérieusement envisagées en association avec les thérapies actuelles afin de combiner les effets de chacun et assurer le meilleur résultat aux patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbes, A.**, Rechreche, H., Brinet, R., Boukhiout, S., Souilah, N., & Benali, M. (2018). Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers casent in Jijel provence (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 10(1), 59-82.
- Abboud, K.**, André, T., Brunel, M., Ducreux, M., Eveno, C., Glehen, O., Goéré h, D., Gorneti , J-M., Lefevrej ,J.H., Mariani k , P., Pintol ,A., Quenet , F., Sgarbura, O., Ychoun, M. & Pocard, M. (2019). Management of colorectal peritoneal metastases: Expert opinion. *Journal of Visceral Surgery*, 156(5), 377-379.
- Abualkhair, WH**, Zhou, M., Ahnen, D., Yu, Q., Wu, XC, et Karlitz, JJ (2020). Tendances de l'incidence du cancer colorectal à début précoce aux États-Unis parmi les personnes qui approchent de l'âge du dépistage. Réseau JAMA ouvert , 3 (1), e1920407.
- Aizawa M**, Inagaki S, Moriyama M, Asano K, KakehashiM (2019) Modeling the natural history of fatty liver using lifestyle–related risk factors: Effects of body mass index (BMI) on the life–course of fatty liver. *PLoS one* 14(10):e0223683.
- Ali, N. T.**, Mohamed, A. A., & Yousef, B. A. (2020). The Incidence of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity at Khartoum Oncology Hospital: A Cross-Sectional Survey. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 7(3), 266.
- Anon B.** (2017). Etude de l'association entre le polymorphisme de répétitions CAG du canal potassique dépendant du calcium SK3 et la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine chez des patients porteurs d'un cancer colorectal. Thèse Pour le doctorat en medecine Université François Rabelais-Tours; 47P
- Asevoaia A.** (2010). Caractérisation pharmacogénétique des facteurs de résistance et de toxicité del'Oxaliplatine et de l'Irinotécan dans les tumeurs colorectales. Université d'Angers; 60, 62, 63P.
- Azcue, P.**, Mercado, M., Amat, I., Galbete, A., & Gomez-Dorronsoro, LM (2020). Regenerative nodular hyperplasia and sinusoidal liver damage during chemotherapy with oxaliplatin. *Journal mondial de pathologie*, 9 (2).
- Baumgaertner, I.**, Ratzu, V., Vaillant, J. C., Hannoun, L., Poynard, T., & André, T. (2010). Hepatotoxicity of metastatic colorectal cancer chemotherapy: systematic review. *Bulletin du cancer*, 97(5), 559-569.

Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. *The Pan African Medical Journal*, 30.

Burnett-Hartman, A. N., Chubak, J., Hua, X., Ziebell, R., Kamineni, A., Zhu, L. C., Upton, M. P., Malen, R. C., Hardikar, Sh. & Newcomb, P. A. (2019). The association between colorectal sessile serrated adenomas/polyps and subsequent advanced colorectal neoplasia. *Cancer Causes & Control*, 30(9), 979-987.

Buskermolen, M., Cenin, DR, Helsingen, LM, Guyatt, G., Vandvik, PO, Haug, U., Bretthauer, M., et Lansdorp-Vogelaar, I. (2019). Screening for colorectal cancer with fecal immunochemical tests, sigmoidoscopy, or colonoscopy: a microsimulation modeling study . *BMJ (Clinical research ed.)* , 367 , 15383.

Cai, Z., Yang, J., Shu, X., & Xiong, X. (2014). Chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal cancer. *Vascular*, 14, 15.

Campos, F. G. (2017). Colorectal cancer in young adults: A difficult challenge. *World journal of gastroenterology*, 23(28), 5041.

Cercek, A., Park, V., Yaeger, R., Reidy-Lagunes, D., Kemeny, N. E., Stadler, Z. K., ... & Saltz, L. B. (2016). Faster FOLFOX: Oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. *Journal of Oncology Practice*, 12(5), e548-e553.

Chen, D. Z., Ji, F. Y., Xu, Q. M., Wu, X. X., Cai, C., Zhang, L. J., & Li, L. J. (2018). Interaction of smoking and metabolic syndrome in increasing the recurrence risk of colorectal cancer in à Chinese male cohort: a retrospective study. *Scientific reports*, 8(1), 1-8.

Cheng, J., Dwyer, M., Okolotowicz, K. J., Mercola, M., & Cashman, J. R. (2018). A novel inhibitor targets both Wnt signaling and ATM/p53 in colorectal cancer. *Cancer Research*, 78(17), 5072-5083.

Cheng, W., Xiang, W., Wang, S., & Xu, K. (2019). Tanshinone IIA ameliorates oxaliplatin-induced neurotoxicity via mitochondrial protection and autophagy promotion. *American journal of translational research*, 11(5), 3140–3149.

Cho, E. S., Yi, J. M., Park, J. S., Lee, Y. J., Lim, C. J., Bang, O. S., & Kim, N. S. (2016). Aqueous extract of *Lithospermi radix* attenuates oxaliplatin-induced neurotoxicity in both in vitro and in vivo models. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-13.

Courcault E. (2012). Prévention des effets secondaires de l'oxaliplatine par une approche pharmacogénétique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université d'Angers; 11, 12, 69P.

De la Calle C. (2018). Applications du protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Bordeaux. 97P

Delmotte, J. B. (2018). Etude des marqueurs de la neuropathie à l'oxaliplatine. Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay ; 23, 32, 33, 34P

Ding, Y., Rao, S. X., Wang, W. T., Chen, C. Z., Li, R. C., & Zeng, M. (2020). Gd-EOB-DTPA-enhanced MR findings in chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome in colorectal liver metastases. *Journal of International Medical Research*, 48(6), 0300060520926031.

Eren, T., et Pasaoglu, L. (2020). Splénomégalie dans le cancer du côlon au cours d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine. *Cureus* , 12 (3), e7230.

Fayolle, Th. (2018). Stratégie thérapeutique des neuropathies périphériques chimio-induites. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie Université Clermont Auvergne; 28P

Feng, H., Zhang, Y., Bos, P. H., Chambers, J. M., Dupont, M. M., & Stockwell, B. R. (2019). K-rasG12D has a potential allosteric small molecule binding site. *Biochemistry*, 58(21), 2542-2554.

Ferrier, J. (2013). Douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine. Physiopathologie et approches thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I; 3, 8, 9, 32,33p

Galamb, O., Kalmár, A., Péterfia, B., Csabai, I., Bodor, A., Ribli, D., Krenács, T., Patai, Á. V., Wichmann, B., Barták, BK, Tóth, K., Valcz, G., Spisák, S., Tulassay, Z., et Molnár, B. (2016). Aberrant DNA methylation of WNT pathway genes in the development and progression of CIMP negative colorectal cancer. *Epigenetics* , 11 (8), 588–602.

Gao, P., Huang, X. Z., Song, Y. X., Sun, J. X., Chen, X. W., Sun, Y., Jiang, Y. M. & Wang, Z. N. (2018). Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study. *BMC cancer*, 18(1), 234.

Gao, Y., Cao, Z., Yang, X., Abdelmegeed, M. A., Sun, J., Chen, S., Beger R. D., Davis, K., Salminen, W. F., Song B. J., Mendrick, D. L., & Yu, L. R. (2017). Proteomic analysis of acetaminophen-induced hepatotoxicity and identification of heme oxygenase 1 as a potential plasma biomarker of liver injury. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 11(1-2), 1600123.

Gasiulė, S., Dreize, N., Kaupinis, A., Ražanskas, R., Čiupas, L., Stankevičius, V., Kapustina, Ž., Laurinavičius, A., Valius, M., & Vilkaitis, G. (2019). Molecular perspectives of miRNA-driven resistance to 5-fluorouracil and oxaliplatin chemotherapy: miR-23b modulates epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *Journal of Clinical Medicine*, 8 (12), 2115

Gorfe, A. A., & Cho, K. J. (2019). Approaches to inhibiting oncogenic K-Ras. *Small GTPases*, 1-10.

Gu, MJ, Huang, QC, Bao, CZ, Li, YJ, Li, XQ, Ye, D., Ye, ZH, Chen, K., & Wang, JB (2018). Causes attribuables du cancer colorectal en Chine. *Cancer BMC*, 18 (1), 38.

Guennouni, N. (2014). Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie université Mohammed v- Souissi, faculté de médecine et de pharmacie – rabat ; 66P.

Gulbake, A., Jain, A., Jain, A., Jain, A., & Jain, S. K. (2016). Insight to drug delivery aspects for colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(2), 582–599.

Haas, J. T., Vonghia, L., Mogilenko, D. A., Verrijken, A., Molendi-Coste, O., Fleury, S., Deprince, A., Nikitin, A., Woitrain, E., Ducrocq-Geoffroy, L., Pic, S., Derudas, B., Dehondt, H., Gheeraert, C., Gaal, L. V., Driessen, N., Lefebvre, Ph., Staels, B., Francque, S. & Dombrowicz, D. (2019). Transcriptional network analysis implicates altered hepatic immune function in NASH development and resolution. *Nature metabolism*, 1(6), 604-614.

He, X., Zhang, P., Li, Z., Bi, F., Xu, F., Wang, X., Shen, Y., Li, Q., et Qiu, M. (2018). Curative radiotherapy in patients with oligometastatic lesions in colorectal cancer: a single-center study. *Médecine*, 97 (40), e12601.

Hsu, HH, Kuo, WW, Shih, HN, Cheng, SF, Yang, CK, Chen, MC, Tu, CC, Viswanadha, VP, Liao, PH and Huang, CY. (2019). FOXC1 regulation of miR-31-5p confers resistance to oxaliplatin by targeting LATS2 in colorectal cancer. *Cancers*, 11 (10), 1576.

Imad, F. E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Jouti, N. T., Benider, A., & Radallah, D. (2019). Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca. *The Pan African Medical Journal*, 32.

Intarajak, T., Udomchaiprasertkul, W., Bunyoo, C., Yimnoon, J., Soonklang, K., Wiriyaukaradecha, K., Lamlertthon, W., Sricharunrat, T., Chaiwiriyawong, W., Siriphongpreeda, B., Sutheworapong, S., Kusonmano, K., Kittichotirat, W., Thammarongtham, C., Jenjaroenpun, P., Wongsurawat, T., Nookaew, I., Auewarakul, C., & Cheevadhanarak, S. (2019). Genetic Aberration Analysis in Thai Colorectal Adenoma and Early-Stage Adenocarcinoma Patients by Whole-Exome Sequencing. *Cancers*, 11(7), 977

Ishida, H., Yamaguchi, T., Tanakaya, K., Akagi, K., Inoue, Y., Kumamoto, K., Shimodaira, H., Sekine, S., Tanaka, T., Chino, A., Tomita, N., Nakajima, T., Hasegawa, H., Hinoi, T., Hirasawa, A., Miyakura, Y., Murakami, Y., Muro, K., Ajioka, Y., Hashiguchi, Y. (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer (Translated Version). *Journal of the anus, rectum and colon*, 2(Suppl I), S1–S51.

Iwamoto, S., Takahashi, T., Tamagawa, H., Nakamura, M., Munemoto, Y., Kato, T., Hata, T., Denda, T., Morita, Y., Inukai, M., Kunieda, K., Nagata, N., Kurachi, K., Ina, K., Ooshiro, M., Shimoyama, T., Baba, H., Oba, K., Sakamoto, J., and Mishima, H. (2015). FOLFIRI plus bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer following first-line treatment with bevacizumab plus oxaliplatin: randomized phase III EAGLE study. *Annals of oncology: Official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 (7), 1427–1433

Jang, T. K., Kim, D. Y., Lee, S. W., Park, J. Y., Suh, D. S., Kim, J. H., Kim, Y. M, Kim, Y. T. & Nam, J. H. (2018). Trends in treatment during the last stages of life in end-stage gynecologic cancer patients who received active palliative chemotherapy: a comparative analysis of 10-year data in a single institution. *BMC palliative care*, 17(1), 99.

Ji, R., Huang, G., Liu, L., Chen, M., Yu, X., Zhou, A., & Du, C. X. (2020). Splenomegaly during oxaliplatin-based chemotherapy in colon cancer.

Jung, Y. S., Han, M., Park, S., Kim, W. H., & Cheon, J. H. (2017). Cancer risk in the early stages of inflammatory bowel disease in Korean patients: a nationwide population-based study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(8), 954-962..

- Kaikkonen, J. E.,** Würtz, P., Suomela, E., Lehtovirta, M., Kangas, A. J., Jula, A., Mikkilä, V., Viikari, J. S. A., Juonala, M., Ronnemaa, T., Hutri-Kähönen, N., Kahonen, M., Lehtimäki, T., Soininen, P., Ala-Korpela, M. & Raitakari, O. T. (2017). Metabolic profiling of fatty liver in young and middle aged adults: Cross-sectional and prospective analyses of the Young Finns Study. *Hepatology*, 65(2), 491-500.
- Katsidzira, L.,** Vorster, A., Gangaidzo, I. T., Makunike-Mutasa, R., Govender, D., Rusakaniko, S., ... & Ramesar, R. (2019). Investigation on the hereditary basis of colorectal cancers in an African population with frequent early onset cases. *PloS one*, 14(10), e0224023.
- Kawai, T.,** Yamazaki, S., Iwama, A., Higaki, T., Sugitani, M., & Takayama, T. (2016). Focal sinusoidal obstruction syndrome caused by oxaliplatin-induced chemotherapy: a case report. *Hepatitis monthly*, 16(9).
- Keum, N.,** & Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(12), 713-732.
- Khanfir, A.,** Zidi, Z., Beyrouiti, M. I., Boudawara, T., Daoud, J., & Frikha, M. (2009). Les cancers colorectaux métastatiques dans le sud tunisien: étude clinique et résultats thérapeutiques. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(2), 80-84.
- Koo, S. X.,** Chan, S. H., & Ngeow, J. (2016). Genetic predisposition resulting in sinusoidal obstruction syndrome in a patient with resected sigmoid cancer on adjuvant oxaliplatin. *BMJ case reports*, 2016, bcr2015212978.
- Kurk, S. A.,** Peeters, P., Dorresteijn, B., de Jong, P. A., Jourdan, M., Kuijf, H. J., Punt, C., Koopman, M., & May, A. M. (2018). Impact of different palliative systemic treatments on skeletal muscle mass in metastatic colorectal cancer patients. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(5), 909–919.,
- Lal, N.,** White, B. S., Goussous, G., Pickles, O., Mason, M. J., Beggs, A. D., Tanriere, P., Willcox, B. E., Guinney, J., & Middleton, G. W. (2018). KRAS Mutation and Consensus Molecular Subtypes 2 and 3 Are Independently Associated with Reduced Immune Infiltration and Reactivity in Colorectal Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(1), 224–233.

- Lawler, M.**, Alsina, D., Adams, R. A., Anderson, A. S., Brown, G., Fearnhead, N. S., Fenwick, S. W., Halloran, S. P., Hochhauser, D., Hull, M. A., Koelzer, V. H., McNair, A., Monahan, K. J., Näthke, I., Norton, C., Novelli, M. R., Steele, R., Thomas, A. L., Wilde, L. M., Wilson, R. H. (2018). Critical research gaps and recommendations to inform research prioritisation for more effective prevention and improved outcomes in colorectal cancer. *Gut*, *67*(1), 179–19
- Lees, J. G.**, White, D., Keating, B. A., Barkl-Luke, M. E., Makker, P. G., Goldstein, D., & Moalem-Taylor, G. (2020). Oxaliplatin-induced haematological toxicity and splenomegaly in mice. *Plos one*, *15*(9), e0238164.
- Liao, B.**, Zhang, Y., Sun, Q., & Jiang, P. (2018). Vorinostat enhances the anticancer effect of oxaliplatin on hepatocellular carcinoma cells. *Cancer medicine*, *7*(1), 196-207.
- Lim, H. S.**, Shin, E. J., Yeom, J. W., Park, Y. H., & Kim, S. K. (2017). Association between nutrient intake and metabolic syndrome in patients with colorectal cancer. *Clinical Nutrition Research*, *6*(1), 38-46.
- Liu, F.**, Cao, X., Ye, J., Pan, X., Kan, X., & Song, Y. (2018). Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report. *Molecular and clinical oncology*, *8*(3), 453-456.
- Liu, T.**, Zhang, X., Du, L., Wang, Y., Liu, X., Tian, H., Wang, L., Li, P., Zhao, Y., Duan, W., Xie, Y., Sun, Z. & Wang, C. H. (2019). Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer. *Molecular cancer*, *18*(1), 43.
- Lu, M.**, Zessin, A. S., Glover, W., & Hsu, D. S. (2017). Activation of the mTOR Pathway by Oxaliplatin in the Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastasis. *PloS one*, *12*(1), e0169439.
- Lu, Y.**, Lin, Y., Huang, X., Wu, S., Wei, J., et Yang, C. (2019). L'oxaliplatine aggrave le stress oxydatif hépatique, l'inflammation et la fibrose dans un modèle murin de stéatose hépatique non alcoolique. *Revue internationale de médecine moléculaire* , *43* (6), 2398-2408.
- Lu, Y.**, Wu, S., Xiang, B., Li, L., & Lin, Y. (2020). Curcumin attenuates oxaliplatin-induced liver injury and oxidative stress by activating the Nrf2 pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, *14*, 73.

Mégarbane, B., Deye, N., & Baud, F. (2007). Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*, 16(7-8), 632-642.

Mehta, R. S., Song, M., Nishihara, R., Drew, D. A., Wu, K., Qian, Z. R., Fung, T.T., Hamada, T., Masugi, Y., da Silva, A., Shi, Y., Li, W., Gu, M., Willett, W.C., Fuchs, Ch. S., Giovannucci, E. L., Shuji Ogino, Sh. & Chan, A. T. (2017). Dietary patterns and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and molecular subtypes. *Gastroenterology*, 152(8), 1944-1953. ,

Monahan, K. J., Bradshaw, N., Dolwani, S., Desouza, B., Dunlop, M. G., East, J. E., Kevin, J., Ilyas, M., Kaur, A., Lalloo, F., Latchford, A., Tomlinson, A., Thomas, H.W., Rutter, M. & Hill, J. (2020). Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British society of gastroenterology (BSG)/Association of coloproctology of great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom cancer genetics group (UKCGG). *Gut*, 69(3), 411-444.

Montazeri, Z., Li, X., Nyiraneza, C., Ma, X., Timofeeva, M., Svinti, V., Meng, X., He, Y., Bo, Y., Morgan, S., Castellví-Bel, S., Ruiz-Ponte, C., Fernández-Rozadilla, C., Carracedo, Á., Castells, A., Bishop, T., Buchanan, D., Jenkins, MA, Keku, TO, Lindblom, A.,... Little, J. (2020). Systematic meta-analyses, field synopsis and comprehensive assessment of the evidence for genetic association studies in colorectal cancer. *Gut*, 69 (8), 1460-1471.

Negrichi, S., & Taleb, S. (2020). Hereditary, environmental, and dietary risk factors of colorectal cancer: a case-control study in the Algerian East. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-10.

Negrichi, S., Taleb, S., & Bouzbid, S. (2016). Epidémiologie du cancer colorectal dans quatre services d'oncologie médicale de l'Est algérien au cours de la dernière décennie.

Niknezhad, F., Sayad-Fathi, S., Karimzadeh, A., Ghorbani-Anarkooli, M., Yousefbeyk, F., & Nasiri, E. (2019). Improvement in histology, enzymatic activity, and redox state of the liver following administration of Cinnamomum zeylanicum bark oil in rats with established hepatotoxicity. *Anatomy & cell biology*, 52(3), 302-311.

Nishigori, N., Matsumoto, M., Koyama, F., Hayakawa, M., Hatakeyama, K., Ko, S., Fujimura, & Nakajima, Y. (2015). von Willebrand factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following oxaliplatin-based chemotherapy. *PLoS One*, 10(11), e0143136.

- Onyoh, E. F.,** Hsu, W. F., Chang, L. C., Lee, Y. C., Wu, M. S., & Chiu, H. M. (2019). The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management. *Current gastroenterology reports*, 21(8), 36.
- Park, S.,** Kim, H. Y., Kim, H., Park, J. H., Kim, J. H., Kim, K. H., Kim, W., Choi, I. S., Jung, Y. G. & Kim, J. S. (2016). Changes in noninvasive liver fibrosis indices and spleen size during chemotherapy: potential markers for oxaliplatin-induced sinusoidal obstruction syndrome. *Medicine*, 95(2).
- Presta, I.,** Novellino, F., Donato, A., La Torre, D., Palleria, C., Russo, E., Malara, M., & Donato, G. (2020). UbcH10 à Major Actor in Cancerogenesis and a Potential Tool for Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2041.
- Rahmi, G.** (2017). Technologies innovantes en coloscopie diagnostique: outils ou gadgets? *Post'U*, 237-45.
- Rao, C. V.,** Sanghera, S., Zhang, Y., Biddick, L., Reddy, A., Lightfoot, S., Janakiram, N. B., Mohammed, A., Dai, W., & Yamada, H. Y. (2016). Systemic Chromosome Instability Resulted in Colonic Transcriptomic Changes in Metabolic, Proliferation, and Stem Cell Regulators in Sgo1-/+ Mice. *Cancer research*, 76(3), 630–642.
- Raoux, L.,** Maulat, C., Mokrane, F. Z., Fares, N., Suc, B., & Muscari, F. (2020). Impact of the strategy for curative treatment of synchronous colorectal cancer liver metastases. *Journal of visceral surgery*.
- Raynes, Y., & Weinreich, D. M.** (2019). Genomic clustering of fitness-affecting mutations favors the evolution of chromosomal instability. *Evolutionary Applications*, 12(2), 301-313.
- Robinson, S. M.,** Mann, J., Vasilaki, A., Mathers, J., Burt, A. D., Oakley, F., White, S. A. & Mann, D. A. (2013). Pathogenesis of FOLFOX induced sinusoidal obstruction syndrome in a murine chemotherapy model. *Journal of hepatology*, 59(2), 318-326.
- Seo, A. N., & Kim, H.** (2014). Sinusoidal obstruction syndrome after oxaliplatin-based chemotherapy. *Clinical and molecular hepatology*, 20(1), 81.
- Sharma, R.** (2020). An examination of colorectal cancer burden by socioeconomic status: evidence from GLOBOCAN 2018. *EPMA Journal*, 11(1), 95-117.

- Shinagawa, T.**, Tanaka, T., Nozawa, H., Emoto, S., Murono, K., Kaneko, M., ... & Kawai, K. (2018). Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Annals of gastroenterological surgery*, 2(1), 6-12.
- Soltani, G.**, Poursheikhani, A., Yassi, M., Hayatbakhsh, A., Kerachian, M., & Kerachian, M. A. (2019). Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer. *BMC endocrine disorders*, 19(1), 113.
- Song, E. M.**, Park, B., Ha, C. A., Hwang, S. W., Park, S. H., Yang, D. H., Ye, B. D., Myung, S. J., Yang, S. K., Kim, N., & Byeon, J. S. (2020). Endoscopic diagnosis and treatment planning for colorectal polyps using a deep-learning model. *Scientific reports*, 10(1), 30.
- Sonoda, H.**, Kohnoe, S., Yamazato, T., Satoh, Y., Morizono, G., Shikata, K., Morita, M., Watanabe, A., Morita, M., Kakeji, Y., Inoue, F., & Maehara, Y. (2011). Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut*, 60(6), 814–819
- Sørensen, L. S.**, Rasmussen, S. L., Calder, P. C., Yilmaz, M. N., Schmidt, E. B., & Thorlacius-Ussing, O. (2020). Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer. *BJS open*, 4(4), 678.
- Stojanovska, V.**, McQuade, R. M., Fraser, S., Prakash, M., Gondalia, S., Stavely, R., Palombo, E., Apostolopoulos, V., Sakkal, S., & Nurgali, K. (2018). Oxaliplatin-induced changes in microbiota, TLR4+ cells and enhanced HMGB1 expression in the murine colon. *PloS one*, 13(6), e019835
- Sun, F.**, Liang, W., & Qian, J. (2019). The identification of CRNDE, H19, UCA1 and HOTAIR as the key lncRNAs involved in oxaliplatin or irinotecan resistance in the chemotherapy of colorectal cancer based on integrative bioinformatics analysis. *Molecular medicine reports*, 20(4), 3583–3596.
- Therachiyil, L.**, Haroon, J., Sahir, F., Siveen, K. S., Uddin, S., Kulinski, M., Buddenkotte, J., Steinhoff, M., & Krishnankutty, R. (2020). Dysregulated Phosphorylation of p53, Autophagy and Stemness Attributes the Mutant p53 Harboring Colon Cancer Cells Impaired Sensitivity to Oxaliplatin. *Frontiers in Oncology*, 10, 1744.
- Tian, Y.**, Kharazmi, E., Sundquist, K., Sundquist, J., Brenner, H., & Fallah, M. (2019). Familial colorectal cancer risk in half siblings and siblings: nationwide cohort study. *bmj*, 364.

- Tiwari, A.**, Saraf, S., Verma, A., Panda, PK et Jain, SK (2018). Nouvelles approches de ciblage et voies de signalisation du cancer colorectal: un aperçu. *Journal mondial de gastroentérologie*, 24 (39), 4428–4435
- Vekic, B.**, Dragojevic-Simic, V., Jakovljevic, M., Kalezic, M., Zagorac, Z., Dragovic, S., Zivic, R., Pilipovic, F., Simic, R., Jovanovic, D., Milovanovic, J., & Rancic, N. (2020). A Correlation Study of the Colorectal Cancer Statistics and Economic Indicators in Selected Balkan Countries. *Frontiers in public health*, 8, 29.
- Vuik, F. E.**, Nieuwenburg, S. A., Bardou, M., Lansdorp-Vogelaar, I., Dinis-Ribeiro, M., Bento, M. J., Zadnik, V., Pellisé, M., Esteban, L., Kaminski, M. F., Suchanek, S., Ngo, O., Májek, O., Leja, M., Kuipers, E. J., & Spaander, M. C. (2019). Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*, 68(10), 1820–1826.
- Wang, Q.**, Zhou, Y., Rychahou, P., Harris, J. W., Zaytseva, Y. Y., Liu, J., Wang, Ch., Weiss, H.L., Liu, Ch., Lee, E. Y. & Evers, B. M. (2018). Deptor is a novel target of Wnt/ β -catenin/c-Myc and contributes to colorectal cancer cell growth. *Cancer research*, 78(12), 3163-3175.
- Wang, W.**, Kandimalla, R., Huang, H., Zhu, L., Li, Y., Gao, F., Goel, A., & Wang, X. (2019). Molecular subtyping of colorectal cancer: Recent progress, new challenges and emerging opportunities. *Seminars in cancer biology*, 55, 37–52.
- Wang, X.**, Zhang, Y., Ghareeb, W. M., Lin, S., Lu, X., Huang, Y., Hung, Sh., Xu, Z. & Chi, P. (2020). A Comprehensive Repertoire of Transfer RNA-Derived Fragments and Their Regulatory Networks in Colorectal Cancer. *Journal of Computational Biology*.
- Wichert, DA**, de Haas, RJ, Sebah, M., Ciaccio, O., Lévi, F., Paule, B., Giacchetti, S., Guettier, C., Azoulay, D., Castaing, D., & Adam, R. (2011). Regenerative nodular hyperplasia of the liver associated with chemotherapy: impact on the outcome of liver surgery for colorectal metastases. *Annales d'oncologie chirurgicale*, 18 (3), 659–669.
- Wolf, A. M.**, Fontham, E. T., Church, T. R., Flowers, C. R., Guerra, C. E., LaMonte, S. J., Ruth Etzioni, R., McKenna, M. T., Oeffinger, K. C., Shih, Y-Ch. T., Walter, L.C., Andrews, K. S., Brawley, O. W., Brooks, D., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Siegel, R. L., Wender, R. C.,... & Smith, R. A., (2018). Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(4), 250-281.

- Xiong, X.**, Wang, Q., Wang, S., Zhang, J., Liu, T., Guo, L., Yu, Y. & Lin, J. D. (2019). Mapping the molecular signatures of diet-induced NASH and its regulation by the hepatokine Tsukushi. *Molecular metabolism*, 20, 128-137.
- Yu, C.**, Hong, H., Zhang, S., Zong, Y., Ma, J., Lu, A., Sun, J., & Zheng, M. (2019). Identification of key genes and pathways involved in microsatellite instability in colorectal cancer. *Molecular medicine reports*, 19(3), 2065–2076.
- Yu, Y. C.**, Mao, Y. M., Chen, C. W., Chen, J. J., Chen, J., Cong, W. M., Ding, Y., Duan, Z., Fu, Q., Guo, X., Hu, P., Hu, X., Jia, J., Lai, R., Li, D., Liu, Y., Lu, L., Ma, Sh., Ma, X., Nan, Y., Ren, H., Shen, T., Wang, H., Wang, J., Wang, T., Wang, X., Wei, L., Xie, Q., Xie, W., Yang, Ch., Yang, D., Yu, Y., Zeng, M., Zhang, L., Zhao, X., & Zhuang, H. (2017). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology international*, 11(3), 221-241.
- Zeitoun J, D.**, Chryssostalis, A., Lefevre, J. (2017) Hepatologie gastro-entérologie chirurgie viscerale 6 eme edition Vernazobres-Grego. P 108. 109.
- Zhu, Y.**, Shi, Q., Peng, Q., Gao, Y., Yang, T., Cheng, Y., Wang, H., Luo, Y., Huang, A., He, T., & Fan, J. (2019). A simplified 3D liver microsphere tissue culture model for hepatic cell signaling and drug-induced hepatotoxicity studies. *International journal of molecular medicine*, 44(5), 1653-1666.
- Zou, X.**, Wang, Y., Peng, C., Wang, B., Niu, Z., Li, Z., & Niu, J. (2018). Magnesium isoglycyrrhizinate has hepatoprotective effects in an oxaliplatin-induced model of liver injury. *International Journal of Molecular Med.*

Présenté par : BELKOUICEM Sarra

Encadreur: **Dr. ABBES Arbia**

BOUDADI Soumia

Thème

Hepatotoxicité de l'oxaliplatine. Description clinique dans le cancer colorectal.

Résumé

Le CCR représente un problème de santé publique par sa fréquence et sont mauvais pronostic. De nombreuses recherches aujourd'hui portent sur les thérapies personnalisées : dépistage de prédisposition à des effets secondaires, à une réponse augmentée ou bien une non-réponse à un traitement, etc. La chimiothérapie à base d'OXA est souvent utilisée comme traitement adjuvant dans le CCR, l'OXA améliorerait la survie des patients atteints de CCR, mais a un effet nocif potentiel sur le foie avec une prévalence allant jusqu'à 60% après l'administration d'OXA. les effets secondaires rapporté est le syndrome d'obstruction sinusoidale et l'hyperplasie nodulaire régénérative qui se caractérise à des modifications histologiques. Cliniquement les enzymes hépatique ALAT et ASAT est les paramètres les plus courants pour évaluer le degré de lésion hépatique ou de maladie du foie. Ce travail est concerné l'analyse de déférents études précédentes pour l'enrichissement du sujet de la recherche « l'effet hépatotoxique d'OXA ».

Mots clés: Cancer colorectal -Chimiothérapie-Toxicité- Oxaliplatine- Hépatotoxicité, Syndrome d'obstruction sinusoidale- Hyperplasie nodulaire régénérative.

Abstract

CRC represents a public health problem by its frequency and is poor prognosis. Much research today focuses on personalized therapies: screening for predisposition to side effects, increased response or non-response to treatment, etc. OXA-based chemotherapy is often used as adjuvant therapy in CRC, OXA improved survival in patients with CRC, but a potential harmful effect on the liver with a prevalence of up to 60% after administration from OXA. the side effects reported are sinusoidal obstruction syndrome and regenerative nodular hyperplasia which is characterized by histological changes. Clinically the liver enzymes ALAT and ASAT are the most common parameters to assess the degree of liver injury or liver disease. This work concerns the analysis of previous studies for the enrichment of the research subject "the hepatotoxic effect of OXA".

Keywords: Colorectal cancer - Chemotherapy - Toxicity - Oxaliplatin - Hepatotoxicity, Sinusoidal obstruction syndrome - Regenerative nodular hyperplasia.

الملخص

يمثل سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية عامة من حيث تواتره وله تشخيص سيئ. يركز الكثير من الأبحاث اليوم على العلاجات الشخصية: فحص الاستعداد للتأثيرات الجانبية، زيادة الاستجابة أو عدم الاستجابة للعلاج، إلخ. غالبًا ما يستخدم العلاج الكيميائي المستند إلى الأوكساليبلاتين كعلاج مساعد في سرطان القولون والمستقيم، وقد أدى الأوكساليبلاتين إلى تحسين البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين يعانون من سرطان القولون والمستقيم، ولكن له تأثير ضار محتمل على الكبد مع انتشار يصل إلى 60٪ بعد إدخال الأوكساليبلاتين. الآثار الجانبية التي تم الإبلاغ عنها هي متلازمة الانسداد الجيبي والتضخم العقدي المتجدد الذي يتميز بالتغيرات النسيجية. سريريًا، تعد إنزيمات الكبد ALAT و ASAT هي المعايير الأكثر شيوعًا لتقييم درجة إصابة الكبد أو أمراض الكبد. يتعلق هذا العمل بتحليل الدراسات السابقة لإثراء موضوع البحث "التأثير الكبدي لأوكسا".

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم - العلاج الكيميائي - السمية - الأوكساليبلاتين - السمية الكبدية - متلازمة الانسداد الجيبي - تضخم العقدي التجديدي.

