الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supèrieur et de la Recherche Scientifique

جـــامعـــة محمد الصديق بن يحـيـــــى جيجـل

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

كلية عـــلوم الطـبيعة والحـــياة
قســـم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques
Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Effet oxydant de l'oxaliplatine dans le cancer colorectal

Membres de Jury :
Président: Dr MEDJAHED Zineb
Examinateur: Mm MEZAHEM Tassaedit
Encadrant : Dr ABBES Arbia

Présenté par :
Benchabane Hind
Moulahem Farida

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) : …….

Remerciements

« La valeur d'un homme tient dans sa capacité à donner et non dans sa capacité à recevoir ».

Albert Einstein

Nous dédions ce modeste travail à tous ceux nous aimons et respectons, tous ceux qui nous ont contribués à la réalisation de cette recherche.

En tout premier lieu, nos remerciements s'adressent à notre directeur de mémoire, Mme **ABBES Arbia**. Merci pour son aide, votre patience et votre disponibilité et pour la liberté avec la quelle nous avons pu mener notre projet de recherche.

Nous tenons à remercier les membres du jury Mme **MEZAHEM Tassaedit** et Mme **MEDJAHED Zineb** d'avoire accepté de juger notre modeste travail.

Nous adressons notamment toute notre gratitude à notre Professeur **RECHRECHE Hocine**. Nous vous remercions sincèrement pour tous les conseils que vous nous avez donnés.

On tient à remercier infiniment nos très chères familles pour leur soutien et encouragement.

Dédicace

Un merci affectueux à mes parents ***Ali*** *et* ***Zahra*** *pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Leur confiance, leur soutien et leur amour sans faille m'ont toujours guidé*

A ma très Chère binôme, ma meilleure amie « ***Hind*** *» qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce travail*

A mes chers sœurs ***Fatiha***, ***Amina*** *et* ***Amira***

A ma princesse ***Achwak***, *et le prinse* ***Abd raouef***

A mes chers frères, et leurs enfants

A toute personne du ma famille

A mes amies, surtout ***Bouchra***, ***Meriem*** *et* ***Amina***

A tous mes professeurs de l'université de Jijel

Ainsi qu'à mes camarades du Master II « Biologie Moléculaire et cellulaire » Promotion 2019/2020

FARIDA

Dédicace

Un merci affectueux à mes parents ***Abdellzize*** *et* ***Djamila*** *pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Leur confiance, leur soutien et leur amour sans faille m'ont toujours guidé*

A toi mon grand pére ***Mohamed****, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir*

A ma très Chère binôme, ma meilleure amie « ***Farida*** *» qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce travail*

A mes très chères sœurs ***Yasmine, Maroi*** *et* ***Hanine***

A toute ma famille sourout ***Isma, Hania, Manel*** *et la princesse* ***Arwa***

A mon fiancé ***Abdelhalim*** *pour vos enceragement et mottivation, que dieu bénisse votre union*

A mes meillure amis ***Besma*** *et* ***Bouchra*** *et mes collègues*

Ainsi qu'à mes camarades du Master II « Biologie Moléculaire et cellulaire » Promotion 2019/2020.

HIND

Liste des abréviations..... **i**

Liste des figures ..... **ii**

Liste des tableaux..... **iii**

Introduction 1

Revue bibliographique

Chapitre I : Cancer colorectal

I.1. Epidémiologie du CCR..... 2

I.2. Rappels anatomophysiologiques..... 2

I.2.1. Anatomie du côlon et du rectum..... 2

I.3. Histologie du côlon et du rectum..... 3

I.4. Formes histologiques du CCR..... 4

I.5. Classification du CCR..... 5

I.6. Facteurs de risque du CCR 6

I.7. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale..... 6

I.7.1. Instabilité microsatellite (MSI)..... 7

I.7.2. Instabilité chromosomique (CIN)..... 7

I.7.3. Méthylation aberrante de l'ADN..... 7

I.8.Voies de signalisation 8

I.8.1. Voie Wnt/ β-caténine 8

I.8.2. Voie du TGF-β..... 8

I.8.3. Voie RAS..... 8

I.8.4. Voie de signalisation du PI3K/AKT/mTOR..... 9

I.9. CCR et inflammation..... 9

I.10. Diagnostic du CCR 9

I.10.1. Coloscopie..... 9

I.10.2. Sigmoïdoscopie flexible..... 10

I.10.3. Biomarqueurs biologiques 10

I.11. Traitements du CCR..... 10

I.11.1. Chirurgie..... 11

I.11.2. Radiothérapie..... 11

I.11.3. Immunothérapie..... 11

I.11.4. Thérapie ciblée..... 12

I.11.5. Chimiothérapie..... 12

Chapitre II : Oxaliplatine et stress oxydatif

II.1. Généralités sur l'OXL …… 13
II.2. Structure physico-chimique du l'OXL ……..... 13
II.3. Administration du l'OXL ……. 14
II.4. Pharmacodynamie du l'OXL ……... 14
II.4.1. Pénétration dans la cellule ……. 14
II.4.2. Formation d'adduits à l'ADN génomique……..... 14
II.5. Effets indésirables du l'OXL……..... 15
II.5.1. Evolution de la toxicité du l'OXL……..... 15
II.5.1.1. Neurotoxicité……..... 15
II.5.1.2. Hépatotoxicité…… 16
II.5.1.3. Génotoxicité…… 16
II.5.1.4. Hématotoxicité…… 16
II.6. Généralités sur le stress oxydatif……..... 16
II.7. Mécanisme de production des ROS …….. 17
II.8. Cibles moléculaires des ROS……. 18
II.9. Stress oxydatif et CCR ……..... 19
II.10. Stress oxydatif et l'OXL……. 20

Chapitre III : Effet oxydant de l'OXL dans le CCR

III.1. Epidémiologique descriptive du cancer colorectal……..... 21
III.2. Chimiothérapie par l'OXL chez des patients atteint le CCR……... 25
III.2.1. Mécanismes de mort cellulaire associée à l'OXL……..... 25
III.2.2. Evolution de la toxicité du l'OXL…… 27
III.3. Stress oxydatif et inflammation dans les tissus du CCR…….. 29
III.4. Effet oxydant du l'OXL……... 29
III.4.1. OXL active le stress de RE et la dysfonction mitochondriale……..... 31
Conclusion……... 33
Références bibliographiques……..... 34

AKT	Protein kinase B
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase
AST	Aspartate Aminotransférase
Bax	Bcl-2–associated X Protein
Bcl-2	B-cell lymphoma-2
CpG	Cytosine-Phosphate-Guanine
CTR1	Cu transporter Receptor 1
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMT	Epithelial-to-Mesenchymal Transition
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FAP	Polypose Adénomateuse Familiale
hMLH1	Human MutL Homolog 1
hMSH2	Human MutL Homolog 2
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
LOH	Loss Of Heterozygoty
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
Mcl-1	Myeloid Cell Leukemia-1
MMP	Mitochondrial Membrane Permeabilization
MMR	Mismatch Repair
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NDA	Naphtaléne-2,3-Dicarboxaldéhyde
NF-κB	Nuclear Factor-Kb
O^{-}_{2}	Radical anion superoxyde
OXL	Oxaliplatine
P21	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1
PIP2	Receptor-Interacting Protein 2
PIP3	Receptor-Interacting Protein 3
Smad2	Mothers against decapentaplegic homolog 2
Smad3	Mothers against decapentaplegic homolog 3
TCF7L2	Transcription Factor-7-Like 2 gene
TGFβ	Transforming Growth Factor Beta
TP53	Tumeur Protéine 53
TUG1	Taurine-Upregulated gene 1
TWIST1	Twist basic helix-loop-helix transcription factor 1
Wnt	Wingless-related MMTV Integration site
y-GT	Y-glutamyl Transferase

Liste des figures

Figure 01	Anatomie du côlon	**3**
Figure 02	Aspect histologique de la paroi colique par microscope optique	**3**
Figure 03	Coupes histologiques de différents types d'ADK	**4**
Figure 04	Structure chimique du l'OXL	**13**
Figure 05	Représentation schématique du mécanisme de cytotoxicité induit par médicaments à base de platine	**15**
Figure 06	Diagramme schématique des voies de signalisation globales de la progression du cancer induite par le stress oxydatif	**18**
Figure 07	Augmentation des niveaux de ROS par l'OXL provoque le stress de RE et le dysfonctionnement des mitochondries	**20**
Figure 08	Fardeau du cancer du côlon et du rectum par groupe d'âge et par sexe en 2018	**22**
Figure 09	Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les 2 sexes en Algérie	**24**
Figure 10	Répartition des CCR diagnostiqués à l'Hôpital MEB de Jijel en fonction du sexe et des tranches d'âges	**25**
Figure 11	Apoptose médiée par la caspase induite par des nanoparticules hybrides d'OXL en comparaison avec des cellules HT-29 traitées à l'OXL	**26**
Figure 12	Taux de prolifération des lignées cellulaires OXL-R-LoVo était plus élevé que les lignées cellulaires parentales LoVo	**26**
Figure 13	Nombre de cellules sanguines après administration intraveineuse de 3, 5 ou 8 mg / kg de OXL	**28**
Figure 14	Stress oxydatif et inflammation dans les tissus du CCR	**29**
Figure 15	Traitement combiné à l'OXL et au DHA induit une surproduction de stress du réticulum endoplasmique (RE)	**31**
Figure 16	Traitement des cellules avec une combinaison d'OXL et de PL a entraîné des quantités réduites de Bcl-2 et des niveaux élevés de Bax	**32**

Liste des tableaux

Tableau I.	Classification TNM et stades de CCR	**5**
Tableau II.	Résumé de principales études épidomiologiues de quelques pays	**23**

Introduction

Les cancers sont des maladies qui menacent gravement la vie humaine (Yang et al., 2020). Le cancer colorectal (CCR) est le cancer digestif le plus courant (Ouedraogo et al., 2019), il représente un type de malignité gastro-intestinale provenant du côlon ou du rectum (Mattiuzzi et al., 2019), il occupe la troisième position en termes d'incidence et en deuxième rang en termes de mortalité (Mannucci et al., 2019). La pathogenèse du CCR est un processus complexe impliquant une perturbation progressive des mécanismes homéostatiques principalement causée par une mutation génétique ou une altération épigénétique (Ma et al., 2019), des études de profilage moléculaire ont clairement établi son hétérogénéité moléculaire et génétique (Bosman et al., 2018).

Malgré la progression récente du diagnostic et du traitement du cancer, il reste l'un des problèmes majeurs de santé dans le monde (Motalebzadeh et al., 2018), un traitement anticancéreux présente toujours des effets indésirables (Tanaka et al., 2019). Bien que de nombreux efforts aient été faits pour améliorer le traitement des patients atteints de CCR, la plupart des patients meurent encore à cause de cette maladie en raison de la résistance thérapeutique aux agents conventionnels et de la récidive après résection (Ju et al., 2017). La chimiothérapie classique contre le CCR est basée sur l'oxaliplatine et d'autres analogues de cisplatine; cependant, la thérapie à base de platine manque de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses et entraîne des effets secondaires délétères (Mármol et al., 2019). Les cellules cancéreuses du côlon sont très sensibles au stress oxydatif et sont actuellement traitées par le 5FU, l'OXL et l'irinotécan, qui génèrent un stress intracellulaire dans les cellules cancéreuses (Ursemet et al., 2016).

La pathogenèse de CCR est caractérisée par un stress oxydatif précipité par une production accrue en espèces réactive d'oxygène (ROS) et diminution de la défense antioxydant (Padmanabhan et al., 2019).

Notre étude a consisté à l'analyse et a la synthèse des données bibliographiques existantes sur l'effet oxydant et la cytotoxicité de l'OXL tout en ciblant des pistes dans la prévention primaire au niveau de ce type de cancer.

Revue bibliographique

I.1. Epidémiologie du CCR

Le CCR est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité liée au cancer dans le monde (Sánchez-Hidalgo et al., 2019), et son fardeau devrait augmenter de 60% pour atteindre plus de 2,2 millions de nouveaux cas et 1,1 million de décès par cancer d'ici 2030 (Arnold et al., 2017). En Algérie, au gré de données du GLOBOCAN 2018, l'incidence du CCR était estimé à 5 573 nouveaux cas soit 10,4% et est classée au deuxième rang des cancers les plus fréquents, est classé en troisième position, après le cancer des pommons et de la vessie chez l'homme et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme. Il occupe la deuxième place en termes d'incidence et de mortalité des cancers en Algérie (Mazri et al., 2017).

I.2. Rappels anatomophysiologiques

Le gros intestin (intestin), ou côlon et rectum, est une structure tubulaire située dans l'abdomen qui mesure généralement environ 150 cm de long. Ses principales fonctions comprennent l'absorption des fluides et des nutriments et la formation de selles pour l'élimination. Le côlon généralement absorbe 90% des fluides qui y pénètrent (Waterset al., 2019).

I.2.1. Anatomie du côlon et du rectum

Embryologiquement, il provient de l'intestin moyen (du côlon ascendant au côlon transverse proximal) et de l'intestin postérieur (du côlon transverse distal au côlon sigmoïde), en commençant par le caecum et se termine avec accotement anal (Erdogan et Lee, 2020). Le côlon lui-même est composé du caecum, du côlon ascendant, de la flexion hépatique, le côlon transverse, la flexion splénique, le côlon descendant et le côlon sigmoïde (Feng et al., 2020) (Fig. 01).

Le rectum est la continuation directe du côlon sigmoïde et commence devant le corps de la troisième vertèbre sacrée. L'orientation longitudinale du rectum est conforme à la concavité ventrale du sacrum. Ainsi, le rectum coule d'abord vers le bas et vers l'arrière, Vuecoronale de la moitié postérieure de la cavité pelvienne, montrant la face antérieure du rectum. Entre les deux muscles releveurs et à travers lequel les viscères pelviens passent inférieurement dans le périnée (Mahadevan, 2020), il présente une activité motrice périodique qui se propage dans une direction rétrograde, ce qui peut diminuer la pression intrarectale et supprimer l'envie de défécation (Koda et al., 2019).

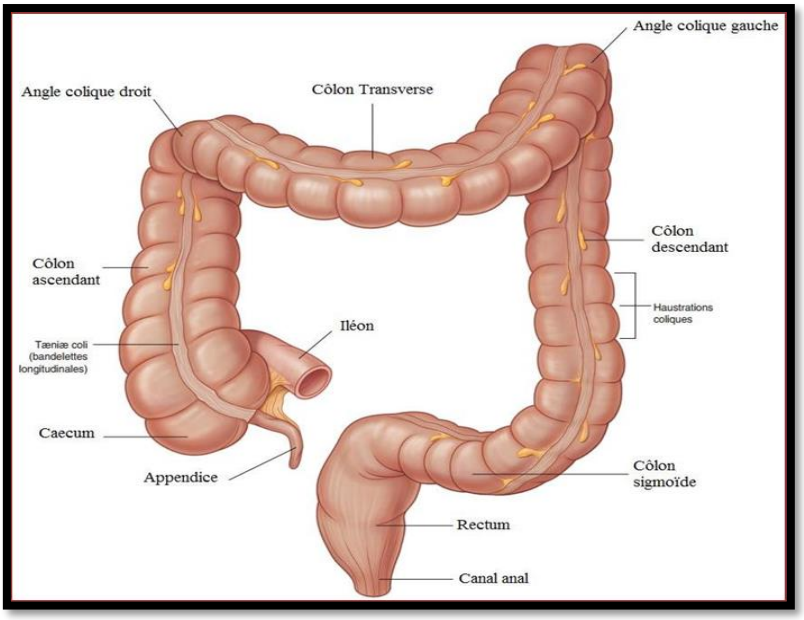


Fig.01. Anatomie du côlon (Erdogan et Lee, 2020).

I.3. Histologie du côlon et du rectum

La paroi colique et rectale est constituée de quatre couches ou tuniques de l'intérieure vers l'extérieure ; la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) (Fig. 02), la sous-muqueuse, la musculeuse et la sous-séreuse (côlon) ou mésorectum (rectum) (Kanoute et al., 2019).

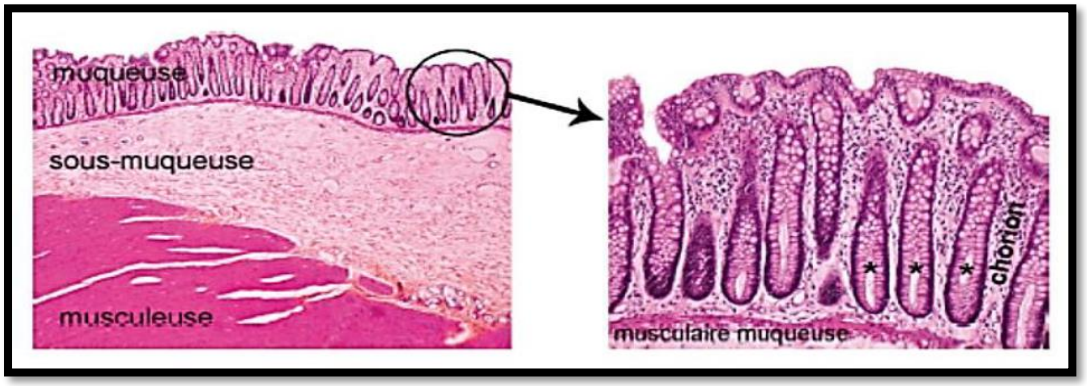
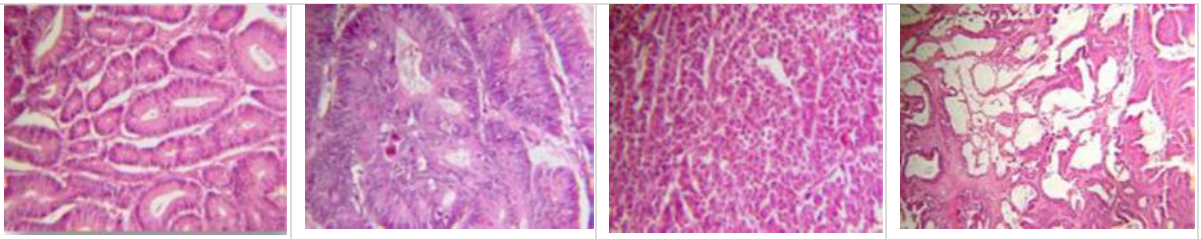


Fig.02. Aspect histologique de la paroi colique par microscope optique (x = glandes de Lieberkühn) (Kanoute et al., 2019).

I.4. Formes histologiques du CCR primitifs

Il existe plusieurs sous-types histologiques distincts du CCR (Reynolds et al., 2020). Le CCR se développe généralement à partir de changements focaux au sein de polypes précancéreux bénins (Simon, 2016). La séquence polype–cancer est un modèle bien établi dans le développement du CCR, et est la prémisse des programmes de dépistage du cancer du côlon dans le monde (Dattani et al., 2018). Les polypes existent en tant que précurseurs du CCR et surviennent en raison d'une hyperprolifération des cellules (Sutherland et al., 2020). Les adénomes sont des néoplasmes bénins de la muqueuse du gros intestin (Johnston et al., 2020). Environ 5% des adénomes qui se développent en carcinomes (Li et al., 2019).

Rarement symptomatiques (Johnston et al., 2020), on sait que le processus de transformation est associé à de nombreux facteurs de risque, y compris non seulement les facteurs sociodémographiques (p. ex., âge, sexe et race) et médicaux (p. ex., antécédents familiaux), mais aussi le mode de vie et les habitudes alimentaires (Kim et al., 2020). Ce sont les tumeurs malignes les plus fréquentes du côlon et du rectum, représentant 90% des CCR (Luo et al., 2019). La transformation d'un adénome en adénocarcinome se fait dans un délai éstimé de 10 à 20 ans (Hatano et al., 2017). Du point de vue histologique, Adénocarcinome liberkhunien : c'est un adénocarcinome développé à partir des glandes de Lieberkühn (ADK liberkhunien) est la forme histologique la plus courante (82%) par rapport aux autres types de cancers (carcinomes mucineux), dont 60% sont de type moyennement différencié (Imad et al., 2019) (Fig.03).



A) ADK liberkhunien bien différencié.	**B)** ADK liberkhunien moyennement différencié.	**C)** ADK liberkhunien peu différencié.	**D)** ADK colloïde

Fig.03. Coupes histologiques de différents types d'ADK (Sedkaoui, 2015).

I.5. Classifications du CCR

Le CCR est une maladie très hétérogène chez les patients et il est donc difficile de classer (Rashid et al., 2019). La stadification des tumeurs, des ganglions et des métastases (TNM) est considérée comme la base de la stratification pronostique et de la gestion thérapeutique chez les patients atteints de CCR (Hacking et al., 2020). Elle décrit l'étendue tumorale locale (T) et l'absence ou la présence de métastases ganglionnaires (N) et de métastases distantes (M) (Juchems et Wessling, 2019).

Classification TNM et stades de CCR « 8ème édition, 2017 »

Tableau 1 : Classification TNM et stades de CCR **(Boussensla, 2018).**

T : Tumeur primitive	**Tis** : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome in situ, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse). **T1** : tumeur envahissant la sous-muqueuse **T2** : tumeur envahissant la musculeuse **T3** : tumeur envahissant la sous-séreuse **T4** : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage
N: Adénopathies régionales	**N0** : pas de métastase ganglionnaire régionale **N1** : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux **N2** : métastase ≥4 ganglions lymphatiques régionaux
M: Métastases à distance	**M0** : pas de métastase à distance
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1-2 N0 M0
Stade IIA	T3 N0 M0
Stade IIB	T4a N0 M0
Stade IIC	T4b N0 M0
Stade IIIA	T1-T2 N1/N1c M0 et T1 N2a M0
Stade IIIB	T3-T4a N1N1c M0, T2-T3 N2a M0, T1-T2 N2b M0
Stade IIIC	T4a N2a M0 ; T3-T4a N2b M0 ; T4b N1-N2 M0
Stade IVA	Tout T, tout N, M1a
Stade IVB	Tout T, tout N, M1b
Stade IVC	Tout T, tout N, M1c

I.6. Facteurs de risques de CCR

Plusieurs facteurs de risque ont été impliqués dans la tumorigenèse rectale, notamment la génétique, l'âge, l'obésité, le tabagisme et l'alimentation (Feeney et al., 2019). Bien que la majorité des cas de CCR soient considérés comme sporadiques, environ 30% des CCR se développent à partir de facteurs génétiques et environ 5% sont associés à des mutations génétiques de susceptibilité connues (Jasperson et al., 2010), les CCR héréditaires les plus courants sont le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) et la polypose adénomateuse familiale (FAP), suivis de la polypose associée à l'homologue MutY (MUTYH) (MAP), du syndrome de Peutz-Jeghers, le fait d'héberger des défauts génétiques de susceptibilité augmente la possibilité de développer un CCR en raison de l'instabilité génétique (Liu et al., 2019).

Ce carcinome se développe à travers d'une interaction complexe entre les facteurs endogènes et les facteurs externes ou facteurs environnementaux. Les facteurs endogènes comprennent des facteurs génétiques et des facteurs prédisposants. Les facteurs prédisposants comprennent l'âge, le sexe, les antécédents familiaux ou personnels positifs, l'inflammation non spécifique du côlon, l'implantation. En outre, la relation entre le diabète sucré est un risque accru de cancer colorectal, les facteurs liés au mode de vie, tels que : l'alimentation, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'obésité (Spáčilová et al., 2018).

Les facteurs environnementaux externes peuvent avoir non seulement une influence agressive ou tumorigène, mais aussi une protection influence. Des études ont prouvé une relation convaincante entre la nutrition (alimentation malsaine) et le CCR, apport élevé en matières grasses (en particulier les graisses animales), la consommation accrue de viande (en particulier la viande rouge), un apport calorique plus élevé, la diminution de l'apport en fibres alimentaires et le faible apport en micronutriments ainsi que le manque de l'activité sont considérés comme des facteurs critiques augmentant l'apparition et la progression du CCR (Spáčilová et al., 2018).

I.7. Mécanisme de la cancérogenèse colorectale

La pathogenèse de CCR est un processus en plusieurs étapes dans lequel l'accumulation de différentes altérations génétiques et épigénétiques conduit à la transformation de cellules épithéliales coliques saines en cellules malignes.

La perte de stabilité génomique est une étape pathogène moléculaire clé qui survient au début de la tumorigenèse, et elle peut être causée par au moins trois voies moléculaires

principales: l'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité microsatellitaire (MSI) et Phénotype de méthylateur d' îlot CpG (CIMP) (Arriba et al., 2017).

I.7.1. Instabilité microsatellite (MSI)

Le développement d'environ 70% des cas de CCR est associé à l'instabilité chromosomique et l'MSI est détecté dans les autres 15 % de cas de CCR (Nguyen et al., 2018). Les cancers avec l'MSI sont des cancers liés à une déficience du système de réparation des mésappariements (MMR) qui contrôle la fidélité de la réplication de l'ADN. Cette première mutation est suivie, au cours de la vie, d'une mutation somatique du second allèle conduisant à la perte totale d'expression de la protéine MMR concernée. Cette perte d'expression entraîne un dysfonctionnement global du système avec pour principale conséquence l'instabilité des régions microsatellitaires qui caractérise le syndrome de Lynch (Sehgal et al., 2014). Deux protéines du système de réparation de l'ADN sont très fréquemment impliquées dans la genèse des tumeurs MSI+ : hMLH1, hMSH2. Il y aura dans les cellules tumorales une perte d'expression protéique de hMLH1 ou de hMSH2 responsable de l'instabilité génétique au niveau des séquences microsatellites (Luo et al., 2019). Par ailleurs, le pronostic des cancers MSI était globalement meilleur que celui des cancers non MSI (ou MSS pour microsatellite stable) (Svrcek et al., 2019).

I.7.2. Instabilité chromosomique (CIN)

L'instabilité chromosomique (CIN) retrouvée dans 85 % des CCR (Moyret-Lalle et al., 2019). La plupart des carcinomes sporadiques avec une activité métastatique élevée montrent un taux accru de changements dans la structure et le nombre de chromosomes, connus sous le nom CIN (Benhra et al., 2018). Cette voie implique l'accumulation de mutations qui conduit à l'activation de l'oncogène (KRAS) et à l'inactivation des gènes suppresseurs DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma), APC (Adenomatous Polyposis Coli), SMAD4 et TP53 (Laurent-Puig et al., 2010).

I.7.3. Méthylation aberrante de l'ADN

Les modifications épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN, sont l'une des altérations moléculaires les plus courantes dans les néoplasies humaines (Shan et al., 2016), la méthylation de l'ADN est une modification chimique et réversible qui concerne principalement les cytosines lorsque celles-ci sont suivies par des guanines. Cette modification de l'ADN est

effectuée par des enzymes particulières appelées DNMTs pour « DNA methyl-transferase ». Dans les cellules de mammifères, cela correspond à l'ajout d'un groupement méthyl (CH_3) au niveau du carbone 5'd'une cytosine. Ces sites de méthylation de l'ADN sont appelés les dinucléotides CpGs et sont principalement méthylés dans le génome humain. La majorité des sites CpG se situent dans des îlots CpG. Les îles CpG situées le plus souvent à l'extrémité 5' dans les régions promotrices des gènes suppresseurs de tumeurs (GST), sont généralement non méthylées dans les cellules normales (Bacquet et al., 2019).

I.8.Voies de signalisation

I.8.1. Voie Wnt / β-caténine

La voie Wnt / β-caténine, également connue sous le nom de voie «canonique» Wnt, contrôle l'auto-renouvèlement des cellules souches intestinales et est cruciale pour préserver l'homéostasie intestinale (Prossomariti et al., 2020). Elle joue un rôle pivot dans la prolifération cellulaire, la migration, la différenciation et l'activation anormale de la Wnt / β-caténine est responsable de l'initiation et de la progression de presque tous les cancers colorectaux (Wang et al., 2019), cependant Wnt altérée joue un rôle crucial dans le développement du CCR par l'activation du complexe β-caténine / TCF7L2. Des mutations inactivantes de l'APC ou des mutations activatrices de la β-caténine ont été identifiées dans 93% des tumeurs colorectales (Ohsugi et al., 2019).

I.8.2. Voie du TGF-β

La signalisation de la superfamille TGF-β est établie en tant que famille de signalisation cruciale dans le CCR, avec une fonction de suppression de la croissance dominante aux premiers stades de la tumorigenèse, les membres de la superfamille les plus impliqués dans le CCR sporadique sont le TGF-β et l'activine, chacun ayant plusieurs isoformes de ligand (Staudacher et al., 2017), il est bien connu que le TGF-β active la phosphorylation de Smad2 /3 et régule l'expression des gènes associés aux métastases. En particulier, la mutation associée à la signalisation TGF-β / Smad2 / 3 a été identifiée comme l'une des anomalies les plus cruciales dans la progression du CCR (Li et al., 2019). De plus, le TGF-β favorise la métastase du CCR via une voie de signalisation TUG1 / TWIST1 / EMT (Shen et al., 2020).

I.8.3. Voie RAS

Ras (Rat Sarcoma) est une petite GTPase, Ras et son effecteur de signalisation en aval ERK / MAPK peuvent moduler l'activation des voies PI3K, mTOR et AMPK, elle conduit à

une modification aberrante des histones, entraînant le développement d'un cancer (Tian et al., 2018), parmi les différentes isoformes RAS, KRAS est le plus muté dans le cancer (Post et al., 2020), l'importance clinique de mieux comprendre la biologie du KRAS dans le CCR est soulignée par sa capacité à nuire à l'efficacité clinique des inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique (Liao et al., 2019).

I.8.4. Voie de signalisation du PI3K/AKT/mTOR

La voie de signalisation PI3K/AKT est une voie importante des cellules cancéreuses. Akt phosphoryle également la p21 et inhibe ses effets antiprolifératifs en la retenant dans le cytoplasme. La PI3K (Phosphoionsitide 3-kinase) est un lipide kinase qui convertit la PIP2 en PIP3. La PIP3 est un second messager essentiel pour la translocation de l'AKT vers la membrane plasmique où elle est phosphorylée et activée. mTOR est l'une des protéines clés de la voie PI3K/AKT/mTOR (Ma et al., 2020). Une surexpression de la voie PI3K/Akt/mTOR a été signalée dans diverses formes de cancers, en particulier dans les cancers colorectaux. En raison de leur rôle important dans l'initiation et la progression du CCR, ils sont reconnus comme une cible thérapeutique frappante (Narayanankutty et al., 2019).

I.9. CCR et inflammation

L'inflammation chronique peut jouer un rôle important dans le néoplasie colorectal, étant donné que l'on pense que cette dernière prédispose les individus au cancer. Il a été supposé que l'inflammation chronique stimule la croissance et la progression tumorale en produisant des cytokines pro-inflammatoires qui activent les facteurs de transcription des cellules tumorales tels que NF-κB et aussi le transducteur de signal et l'activateur de la transcription 3 (STAT3), ces facteurs de transcription activés stimulent la production de cytokines et de chimiokines, entraînant le recrutement de divers leucocytes donc conduit à la prolifération cellulaire, à l'angiogenèse, à la lymphangiogenèse et à l'invasion des cellules tumorales (Kim et al., 2020).

I.9. Diagnostic du CCR

Le diagnostic de CCR est particulièrement difficile (Soler et al., 2016), sa capacité insuffisante, y compris le manque de techniques d'imagerie et de professionnels endoscopiques qualifiés, augmente les temps d'attente dans les soins de santé (Pozsgai1 et al., 2019).

I.9.1. Coloscopie

La coloscopie est un outil utile pour détecter et éliminer les polypes colorectaux empêche la mort par CCR (Kim et al., 2016), elle peut détecter efficacement les polypes

colorectaux de divers sous-types histologiques, y compris les polypes hyperplasiques, adénomateux et malins (Song et al., 2020). Le dépistage par coloscopie s'est avéré efficace pour réduire l'incidence des CCR en détectant et en éliminant les lésions prémalignes. Compte tenu de la récurrence des polypes adénomateux, les patients doivent répéter la coloscopie pour détecter et éliminer les futurs adénomes (Teixeira et al., 2018), Il est reconnu que les CCR peuvent encore survenir avant l'intervalle de surveillance prévu après la coloscopie (Cheung et al., 2019).

I.9.2. Sigmoïdoscopie flexible

La Sigmoïdoscopie flexible est une procédure endoscopique qui examine la moitié inférieure de la lumière colorectale. Elle est généralement réalisée sans sédation et avec une préparation intestinale plus limitée que les autres examens structurels, son utilisation a considérablement diminué au cours des dernières décennies aux États-Unis, après avoir été remplacée par la coloscopie comme examen structurel principal (Wolf et al., 2018). Cette derniére est susceptible d'être au moins aussi efficace que la sigmoïdoscopie, car elle atteint tout le gros intestin, tandis que la sigmoïdoscopie n'atteint que la partie distale du gros intestin (Buskermolen et al., 2019).

I.9.3. Biomarqueurs biologiques

Les marqueurs tumoraux, tels que l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) et l'antigène glucidique 19-9 (CA 19-9), ont été largement évalués pour leur efficacité dans le diagnostic et la gestion du CCR (Kim et al., 2017). CEA est le marqueur glycoprotéique sanguin le plus utilisé pour le CCR, en particulier pour le suivi de la réponse au traitement et la surveillance (Ma et al., 2019). Mais ont une sensibilité et une spécificité faibles allant de 40 à 70% et de 73 à 90%, respectivement, les rendant inadaptés comme marqueurs de dépistage ou de diagnostic (Nikolaou et al., 2018). Il a été démontré que l'expression dérégulée de nombreux miARN joue un rôle important dans la cancérogenèse et la dissémination du CCR (Rapado-González et al., 2019), ils ont était considérés comme un outil non invasif dans le dépistage du cancer colorectal (Yau et al., 2019), ces micro ARN(miARN**)** doivent faciliter le diagnostic précoce de CCR à l'avenir (Zhang et al., 2018).

I.11.Traitements de CCR

Le traitement et la prise en charge du CCR varient en fonction du stade tumoral, de l'emplacement et des caractéristiques du patient (Fong et al., 2019).

I.11.1. Chirurgie

Le traitement de la CCR comprend la chirurgie, qui est le pilier du traitement curatif (Röhrl et al., 2019), est un élément clé du traitement (Delisele et al., 2020), elle a connu des améliorations majeures en matière d'évaluation préopératoire, d'instrument, de techniques chirurgicales, de moniteur peropératoire et de soins postopératoires. Traditionnellement, le cancer colorectal était éliminé par de grandes incisions abdominales ouvertes. Ces dernières années, il y a eu un changement généralisé vers la chirurgie mini-invasive, la chirurgie laparoscopie offre de nombreux avantages à son homologue ouvert, avec moins de complications de la plaie, un retour plus rapide de la fonction intestinale et une alimentation normale, une hospitalisation postopératoire plus courte et une récupération plus rapide (Lee et al., 2017). Traitement chirurgical seul ne suffit pas et une thérapie multidisciplinaire efficace est recherchée (Koike et al., 2017).

I.11.2. Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée dans le traitement d'environ 50% de toutes les tumeurs malignes (Buckley et al., 2020), elle est utilisée comme traitement curatif, palliatif (Hayar et al., 2019). Une méthode de traitement réalisée par rayonnement ionisant sur des patients cancéreux soit seul, soit par chirurgie et /ou chimiothérapie. Bien que les techniques de radiothérapie modernes fournissent un avantage significatif dans la protection des tissus sains, il est inévitable que les tissus normaux soient également les zones ciblées par les radiations, elle a moindre risque d'effets indésirables par rapport à la chimiothérapie et à la chirurgie (Zhao et al., 2020**),** une nouvelle technologie de la radiothérapie interne sélective présente un avantage clinique chez les patients atteints demétastases hépatiques colorectales après chimiothérapie (Wasan et al., 2017).

I.11.3. Immunothérapie

L'immunothérapie est de plus en plus reconnue comme une modalité thérapeutique clé pour traiter le cancer (Das et al., 2017), elle s'est rapidement imposée comme une modalité de traitement majeure pour plusieurs types de cancers solides, y compris un sous-ensemble de cancers colorectaux (Ganesh et al., 2019). L'objectif principal moderne est d'une part la

stimulation de la réponse immunitaire anti tumorale et d'autre part, la désactivation des mécanismes suppresseurs qui soutiennent la croissance des tumeurs (Abakushina et al., 2019).

I.11.4. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée est un terme désignant les agents dirigés contre les caractéristiques biologiques uniques des cancers, pour les patients sélectionnés par des biomarqueurs atteints de CCRm peuvent améliorer les résultats en marge, mais sont peu probables dramatiquement changer les paradigmes de traitement pour la majorité des patients (Piawah et al., 2019). L'émergence d'une thérapie ciblée a apporté des avantages de survie significatifs aux patients atteints de cancer colorectal, car elle a considérablement amélioré l'efficacité clinique et le taux de survie à 5 ans (Chong et al., 2020). La correction de la dérégulation des miARN est une approche thérapeutique pour traiter le CCR, avec une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables (To et al., 2018).

I.11.5. Chimiothérapie

La chimiothérapie est ainsi introduite chez les patients en tant que thérapie néoadjuvante ou adjuvante, pour rétrécir la tumeur avant la chirurgie et pour empêcher la récidive de la tumeur après la chirurgie (Fong et al., 2019). La chimiothérapie à base de 5-FU reste le pilier du traitement des patients atteints de CCR. Ces dernières années des médicaments de chimiothérapie tels que l'OXL, l'irinotécan et la capécitabine ont été développé (Van der Jeught et al., 2018). Bien que les combinaisons de 5FU avec de nouveaux agents chimiothérapeutiques tels que OXL et l'irinotécan ont amélioré le taux de réponse, ceux-ci restent modestes pour le CCR avancé **(**Jarrar et al., 2019). Elle a le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est limité à seulement 10 à 15% des individus et les taux de rechute à 5 ans restent à ~ 60% (Williams et al., 2020), mais ils sont fréquemment combinés dans les schémas thérapeutiques de FOLFOX (Fluorouracile/acide folinique + OXL) ou FOLFIRI (Luorouracile/acide folinique + irinotécan). Néanmoins, la chimiothérapie n'est pas une approche de traitement curatif notemment pour des patients atteints d'un CCR avancé (Spartalis et al., 2019).

II.1. Généralitéssur l'OXL

L'OXL est un composé organoplatine, il est couramment utilisé pour traiter le cancer (Miao et al., 2019), C'était développé pour diminuer les effets secondaires causés par ses analogues tels que la cisplatine et la carboplatine (El-Weki et al., 2020), ce médicament anticancéreux est utilisé comme traitement de première intention du CCR (Pereira et al., 2019), est l'un des plus chimiothérapie couremment utilisé après résection chirurgicale, en particulier pour les patients de stade II et de stade III de la maladie (Liu et al., 2019). L'OXL en association avec le 5-FU plus le folinate, a considérablement augmenté la survie chez les cancers colorectal de stade III et durée de vie prolongée chez les patients de stade IV, mais son utilisation est compromise en raison de toxicité (Karlsson et al., 2017), en réagissant avec l'ADN pour former des dérivés d'hydratation avec des réticulations intra et inter-brins pendant la phase S (Qi et al., 2020). Il présente une activité de réticulation d'ADN double brin élevée, altérant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, conduisant finalement à des ruptures d'ADN double brin substantielles et à l'apoptose (Hu et al., 2019). Malheureusement, la résistance à l'OXL acquise demeure un défi majeur dans le traitement du CCR (Liu et al., 2019).

II.2. Structure physico-chimique du l'OXL

OXL [oxalato (trans-l,1,2-diaminocyclohexane] platine (II) (L-OHP) (Wang et al., 2019), c'est un agent chimiothérapeutique à base de platine de troisième génération (Celik et al., 2020) (Fig.04). Il contient un groupe partant plus stable que le cisplatine est le ligand chélateur R, R-diaminocyclohexane (DACH). Ce dernier produit un spectre d'activité différent de celui du cisplatine et du carboplatine (Tolan et al., 2019).

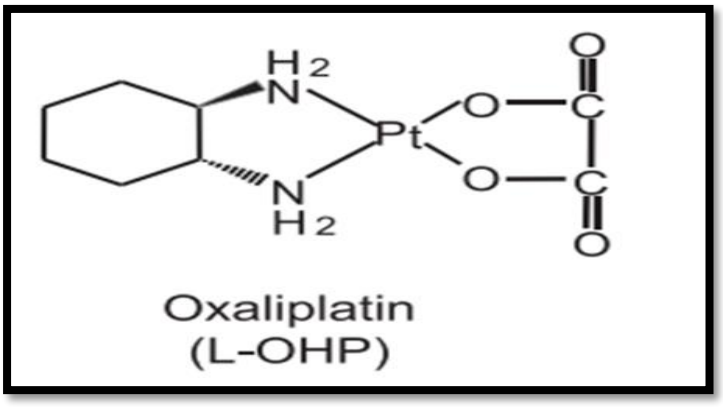


Fig.04. Structure chimique du l'OXL (Kato et al., 2019).

L'OXL contient un motif 1,2-diaminocyclohexane ce qui le distingue des autres complexes qui correspondent à des diammineplatines. L'OXL est le complexe trans de configuration 1R,2R. Cette stéréochimie est d'une importance capitale pour l'activité pharmacologique. Aussi les ligands mobiles de type CARBOXYLATO, sont des ligands faibles, ses ligands oxygénés sont ici inclus dans un chélate à 5 chaînons formé à partir d'une molécule d'acide oxalique (HOOC—COOH) (Ranieri et al., 2019).

II.3. Adminitration du l'OXL

L'administration de l'OXL se fait par perfusion intraveineuse pendant deux heures. En cas de toxicité aiguë, l'administration est supérieure à 6 heures. Le débit de perfusion recommandé est de 1 mg / m^2 / minute ou de 85 mg / m^2 dose sur 85 minutes toutes les deux semaines. L'OXL est modérément émétogène, pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, un prétraitement avec des antiémétiques est une forte recommandation d'un prétraitement avec de l'oxycodone à action rapide est une une innformations sur l'auteur recommandation. Cependant il faut Surveiller le site IV pour l'irritation, la rougeur, la douleur et l'enflure (Devanabanda et al., 2020).

II.4. Pharmacodynamie du l'OXL

II.4.1. Pénétration dans la cellule

Les médicaments à base de platine pénètrent dans les cellules soit par des transporteurs, comme le CTR1, soit par diffusion passive. La β-elemene augmente la quantité de platine intercellulaire en stabilisant le CTR1, en neutralisant la dégradation de CTR1 lors du traitement à l'OXL à l'intérieur des cellules, l'OXL est hydrolysée par l'ajout de molécules d'eau pour former une espèce aquatique chimiquement réactive, qui réagit avec des espèces contenant des niveaux élevés de soufre provenant de nombreux acides aminés cystéine ou méthionine, y compris le glutathion tripeptide ou les métallothionéines (Li et al., 2016).

II.4.2. Formation d'adduits à l'ADN génomique

Le mécanisme pharmacologique de l'OXL dans le traitement de cancer est lié à sa capacité de coordination avec la génomique ADN, lié aux différents processus de réparation de l'ADN nucléaire et influences non ciblées sur certains constituants cytoplasmiques. Il interagit avec les adduits de formation d'ADN entraînant ainsi des réticulations, un mécanisme qui induit la mutagénicité et peut conduire à l'inhibition de l'enzyme ADN polymérase et donc inhiber la transcription (Ganaie et al., 2019). Et aussi provoque un arrêt du cycle cellulaire, favorisant

par la suite une sénescence accélérée en induisant l'apoptose dans les cellules cancéreuses (Yang et al., 2016).

Il fonctionne en réagissant avec l'ADN pour former des dérivés d'hydratation, avec des réticulations intra et inter-brins pendant la phase S (Qi et al., 2020). Il empiète sur les distorsions de l'hélice, en créant des adduits de réticulation intra-brins massifs entre deux résidus de guanine adjacents, conduisant à la réplication / répression de la transcription ainsi qu'à l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (Fig.05) (Ghanbarian et al., 2018).

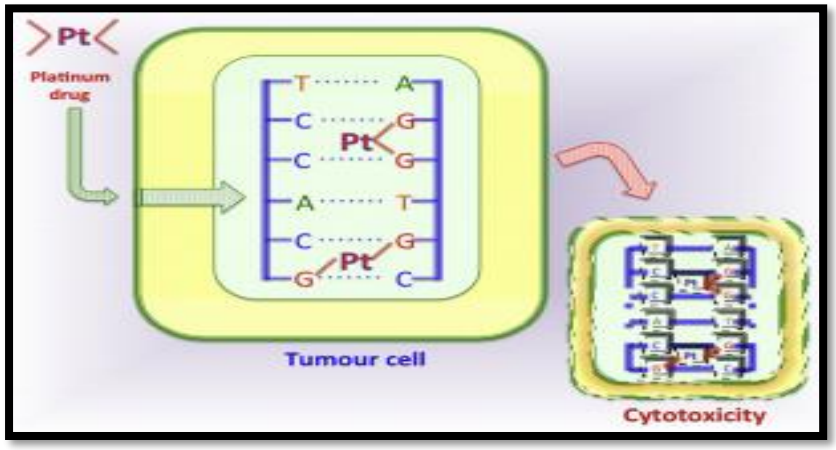


Fig.05. Représentation schématique du mécanisme de cytotoxicité induit par médicaments à base de platine (Bergamo et al., 2018).

II.5. Effets indésirables du l'OXL

Il existe de nombreux effets indésirables associés à l'OXL, plus particulièrement sont les effets secondaires gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et neuropathie sensorielle périphérique (Donald et al., 2017).

II.5.1. Evolution de la toxicité du l'OXL

L'OXL est connu comme un inducteur apoptotique qui peut exercer son effet cytotoxique (Macejová et al., 2020). Ce traitement doit être mis en balance avec les effets indésirables ayant un impact sur la qualité de vie des patients, comme une neuropathie sensorielle périphérique persistante (Mauri et al., 2020).

II.5.1.1. Neurotoxicité

L'OXL a également été associée à plusieurs effets indésirables ; dont la majorité est liée à la neurotoxicité (Noor et al., 2019). La neurotoxicité de l'OXL diffère des autres agents

chimiothérapeutiques car il induit une apparition rapide de dysesthésie distale induite par le froid (neuropathie aiguë) suivie de nerfs sensoriels et moteurs de dysfonctionnement avec un traitement à long terme (neuropathie chronique) (Areti et al., 2017). La neuropathie aiguë survient chez presque tous les patients dans les heures ou les jours qui suivent la perfusion d'OXL (Shigematsu et al., 2020).

II.5.1.2. Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est un effet indésirable courant lié aux agents anticancéreux, le mécanisme exact de la toxicité induite par l'OXL reste incertain (Waseem et al., 2017). Cette dernière se manifeste par l'augmentation des transaminases et de la phosphatase alcaline secondaire à une lésion hépatique sinusoïdale, il a été montré que le développement de lésions hépatiques sinusoïdales sévères dans des échantillons de foie réséqués est fortement corrélé à l'utilisation d'OXL (El Chediak et al., 2018). L'utilisation de schémas de chimiothérapie modernes dont l'OXL et l'irinotécan ont été associés à des lésions hépatiques spécifiques parenchyme décrit comme syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) et stéatohépatite (Duwe et al., 2017).

II.5.1.3. Génotoxicité

La génotoxicité de médicaments anticancéreux tels que l'OXL peut entraîner des effets secondaires dans les cellules normales, généralement à la génération de niveaux élevés de radicaux libres et ROS, entraînant un stress oxydant, le stress oxydatif peut altérer les acides nucléiques, les protéines et les lipides en générant purines et pyrimidines oxydées, des ruptures monocaténaires et un site labile alcalin pouvant entraîner des dommages directs à l'ADN (Ganaie et al., 2019).

II.5.1.4. Hématotoxicité

L'OXL est un agent actif en chimiothérapie de première intention pour le CCR avancé cause des effets hématologiques, consistant en une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie, ont également été signalés. Ces effets sont souvent cumulés, augmentant avec les doses suivantes (Noor et al., 2019).

II.6. Généralités sur le stress oxydatif

Le stress oxydatif est une situation causée par un déséquilibre entre les ROS et défenses antioxydants dans les cellules. Plusieurs facteurs exogènes et endogènes peuvent entraîner la production de ROS. Ces molécules sont très réactives et peuvent provoquer des mutations de

l'ADN, entraînant une instabilité génomique et des changements épigénomiques provoquant une régulation négative des gènes suppresseurs de tumeurs et une régulation positive d'oncogènes (Gaya-Bover et al., 2020). Plusieurs études confirment que le stress oxydatif peut avoir une relation fondamentale avec des maladies physiopathologiques humaines, ce dernier est bien connu dans plusieurs mécanismes engendrant des dommages sur la molécule d'ADN, la modification des voies de signalisation et la progression de divers cancers, tels que le cancer du sein, du poumon, du foie et du côlon (Saha et al., 2017).

La principale source cellulaire du ROS est la chaîne respiratoire mitochondriale et le NADPH actif responsable de "l'éclatement respiratoire" des phagocytes (Sarniak et al., 2016). Les ROS tels que le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle, l'anion superoxyde et le peroxynitrite, sont dérivés de la réduction incomplète de l'oxygène, en tant que sous-produits du métabolisme énergétique normal. Ils sont produits en continu dans des organismes aérobies à la fois endogènes, tels que les mitochondries, le métabolisme du cytochrome P450, les peroxysomes ou l'activation des cellules inflammatoires, ainsi que des sources exogènes. La production de ROS est augmentée par l'exposition aux toxines, le tabagisme, le stress et l'inflammation causés par les maladies métaboliques, le régime alimentaire, les facteurs liés au mode de vie et la dysbiose (Snezhkina et al., 2019).

II.7. Mécanisme de production des ROS

Les ROS formées dans les cellules de tissus humains par de nombreuses voies endogènes et exogènes. Et entraînent une accumulation de protéines oxydées, de lipides et d'ADN, qui causent des dommages cellulaires étendus qui ont été liés à diverses maladies humaines (Kiokias et al., 2018). Ces ROS activent/modulent les voies de signalisation cellulaire qui altèrent l'expression des gènes par une régulation ascendante/descendante des enzymes antioxydantes comme la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (Gpx) et la superoxyde dismutase (SOD), des facteurs de transcription, des cytokines, des chimiokines, suivie par des réponses cellulaires altérées telles que l'inflammation, les dommages mitochondriaux et autres organelles, la mort cellulaire, la prolifération cellulaire et la survie cellulaire (Fig.06) (Chakraborti et al., 2019).

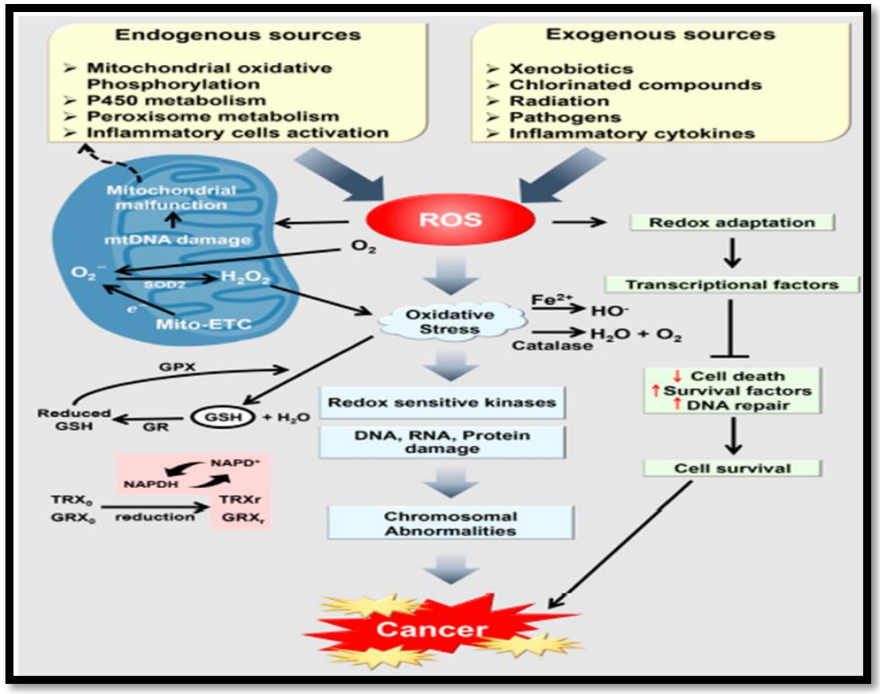


Fig.06. Diagramme schématique des voies de signalisation globales de la progression du cancer induite par le stress oxydatif (Saha et al., 2017).

II.8. Cibles moléculaires des ROS

Un déséquilibre entre la génération de ROS et la capacité de clairance du système organisme / cellulaire favorise les dommages oxydatifs des lipides, des acides nucléiques et des protéines (Valera-Alberniet al., 2018).

L'oxydation de l'ADN se produit en continu dans le corps humain via des réactions avec des ROS (Jiang et al., 2019). Les dommages oxydant de l'ADN les plus courants causés par les ROS sont la modification de la paire de bases GC, avec les substitutions, suppressions et insertions de bases suivantes (Snezhkina et al., 2019). Les radicaux d'oxygène peuvent attaquer l'ADN soit au niveau des sucres, soit au niveau des bases, donnant lieu à un grand nombre de produits endommagés (Kiokias et al., 2018).

L'oxydation des protéines forme une multitude de produits d'oxydation dans les chaînes latérales des acides aminés généralement les acides aminés aromatiques entrainant leur modification, fragmentation de la chaine peptidique, agrégation de produits d'interaction protéines ROS, modification des charges électriques, perte des fonctions enzymatiques, modifications de la structure protéique, et des interactions protéine-protéine (Sies et al., 2017).

L'oxydation des lipides est causée par une réaction en chaîne des radicaux libres, qui conduit à des produits d'oxydation (Duque-Estrada et al., 2020). Ainsi, les produits d'oxydation biologiquement significatifs des lipides jouent un rôle central dans la signalisation oxydative. La compréhension de l'oxydation lipidique a été richement développée, les principales classes étant les hydroperoxydes lipidiques, les hydroxydes lipidiques et les époxydes, les isoprostanes, le malondialdéhyde (MDA) et d'autres aldéhydes et cétones (Sies et al., 2017). Les produits spécifiques de peroxydation lipidique perturbent diverses fonctions biologiques telles que la régulation de l'expression génique, la signalisation, l'activation du récepteur et les réponses d'adaptation (Umeno et al., 2017).

II.9. Stress oxydatif et CCR

Le stress oxydatif est un facteur important dans les lésions gastro-intestinales, provoquant des troubles chronique au CCR, de nombreuses études ont également confirmé la corrélation entre stress oxydant et CCR (Zhang et al., 2020). L'augmentation chronique des ROS cause de graves dommages cellulaires et conduit à la cancérogenèse (Kim et al., 2019). De plus, après l'apparition du cancer, le ROS stimule la prolifération et la survie des cellules cancéreuses en favorisant les phénotypes oncogènes par l'activation de divers facteurs de transcription (Kiokias et al., 2018), les molécules ROS ont une courte durée de vie et provoquent des dommages oxydatifs des membranes cellulaires et organites intracellulaires, y compris l'ADN.

Dans les cellules saines, il y a un équilibre homéostatique entre la production de ROS et capacité antioxydante, mais cet équilibre peut être déplacé à un état de stress oxydatif par une augmentation des cellules à activité oxydante, diminution de l'expression des antioxydants et des enzymes, exposition à divers aantioxydants environnementaux ou faible apport d'antioxydants alimentaires (Padmanabhan et al., 2019). Il est bien documenté que l'une des causes contributives de cancer du côlon est l'effet du stress oxydatif sur séquence d'ADN entraînant la progression éventuelle de l'adénome en carcinome. Récemment, le rôle bénéfique des antioxydants présents dans les aliments ou compléments alimentaires, dans la carcinogenèse colorectale est devenu un sujet d'intérêt majeur. Ils exercent leurs effets en minimisant les dommages écotoxiques causés par l'accumulation des ROS, ainsi qu'en ralentissant la progression du cancer. Les antioxydants agissent comme agents chimiopréventifs à long terme (Carini et al., 2017). Le stress oxydatif associé à l'inflammation chronique est lié à la production de PGE2 (Prostaglandines E2) dans les tumeurs colorectales (Kasai et al., 2016).

II.10. Stress oxydatif et l'OXL

L'agent chimiothérapeutique OXL, est généralement considéré comme la chimiothérapie de première intention pour les patients atteints de CCR. Il induit des réticulations d'ADN et une production excessive de ROS, qui provoquent des effets cytotoxiques en favorisant l'apoptose (Fig.07) (Ju et al., 2017). L'accumulation d'adduits de platine provoque un taux élevé de production de radicaux libres (Bennett et al., 2014), et une augmentation de la formation d'O^{-}_{2}, la nitration de protéines, la dépolarisation de la membrane mitochondriale entraînant la libération de cytochrome c et perte de neurones (McQuade et al., 2016). Par conséquent, le stress oxydatif se produisant dans les nerfs périphériques est censé provoquer une neurodégénérescence par dysfonction mitochondriale, inflammation et apoptose (Celik et al., 2020).

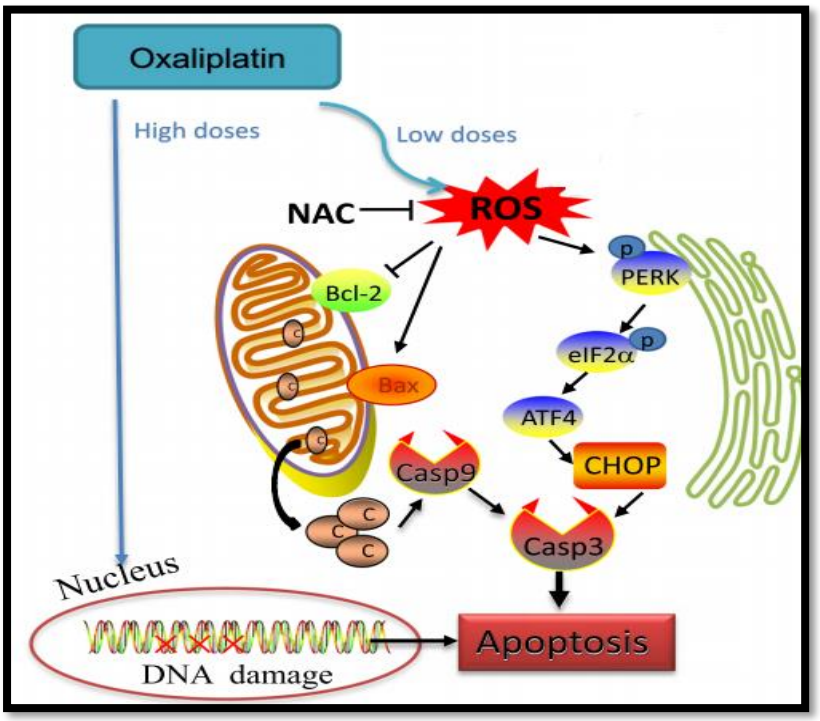


Fig.07. Augmentationdes niveaux de ROS par l'oxaliplatine provoquele stress de RE et le dysfonctionnement des mitochondries (Chen et al., 2019).

Effet oxydant de l’OXL dans le CCR

III. Effet oxydant de l'OXL dans le CCR

Notre travail concerne un problème de santé majeur émanant de la pathologie Cancéreuse. Beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre l'OXL, les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse colorectale. Un vaste ensemble de preuves scientifiques en publiant de nombreux articles de recherche sur le contenu et l'effet oxydant de l'OXL chez des patients atteint de CCR. Dans cette partie, nous avons effectué une recherche documentaire sur les données disponibles via ; Pub Med, Google scolaire, science directe, ces bases de données ont été explorées depuis 2015, dont l'objectif essentiel est l'étude de la relation entre chimiothérapie par l'OXL et le stress oxydatif.

III.1. Epidémiologique descriptive du CCR

Plusieurs études ont procédé à la description de l'incidence et de la mortalité causée par les CCR au niveau mondial, en Algérie et au niveau de notre willaya. Selon les estimations du Centre international de recherche sur le cancer en 2018, à l'échelle mondiale, le CCR représentait environ 1,8 million de nouveaux cas et 900000 décès par an, ce qui en fait la troisième tumeur maligne diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer (Keum et al., 2019). Un même rapport statistique a été apporté par Bray et ses collaborateurs, (2018).

A l'échelle mondiale, selon Shang et ses collaborateurs, (2018), le CCR est le troisième cancer le plus répandu chez l'homme et la quatrième cause la plus fréquente de la mortalité par cancer dans le monde, et les cinq ans de survie est de près de 65 %. Pendant longtemps, le taux de CCR a diminué dans les régions où les ressources sont abondantes, tandis que le taux de mortalité a augmenté dans les régions où les conditions médicales sont mauvaises. Le CCR est une maladie complexe qui est influencée à la fois par des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux ; les habitudes alimentaires et le mode de vie (Shang et al., 2018).

Dans ce contexte, une analyse de l'incidence du CCR dans plusieurs pays qui sont les plus exposés au risque de CCR, a été réalisée, Rawla et ses collaborateurs, (2019) ont montré que le CCR est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, il est 3 à 4 fois plus répondu dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence (mondial) normalisé selon l'âge de CCR chez les deux sexes est de 19,7 pour 100000 habitants, il est de 23,6 chez les hommes et 16,3 chez les femmes (Rawla et al., 2019). L'incidence du CCR a présenté une distribution en forme de cloche ; les décès dus au CCR augmentaient cependant de façon monotone avec l'âge (Fig.08) (Sharma, 2020).

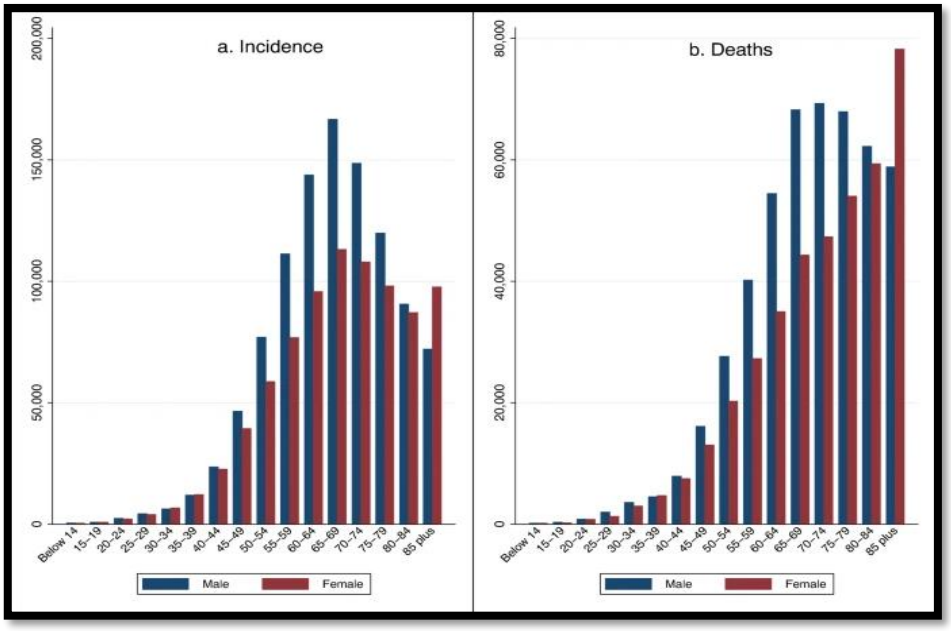


Fig.08. Fardeau du cancer du côlon et du rectum par groupe d'âge et par sexe en 2018. **a.** Incidence. **b.** Décès. La domination masculine en termes de charge de CCR a de nouveau été préservée dans les différents groupes d'âge, chacun d'entre eux sauf les plus âgés (85 ans et plus) enregistrant une incidence plus élevée ainsi que le nombre de décès chez les hommes que chez les femmes (Sharma, 2020).

Le tableau II repésente un ensemble de données obtenues à partir des études épidémiologiques menéés au niveau mondial (États-Unis, Europe, Europe central, Asie et la chine), d'autre part au niveau de pays du nord d'afrique (Maroc et Tunisie), puis en comaparent avec notre pays et notre wilaya (**TableauII)**.

Tableau II : Résumé des principales études épidémiologiquesde quelques pays.

Auteur/ Année	**Pays/ Centre**	**Résultat**
Madigan et al., 2020.	**États-Unis**	CCR est la 3 éme forme de cancer en importance est la deuxième cause de décès par cancer dans la États-Unis.
Serbanescu GL et al., 2016.	**Europe**	L'incidence du CCR a représenté 35 % de tous les cancers colorectaux (15-25/ 100000).
Opattova et al., 2019.	**Europecentral**	Une estimation de 694 000 décès par an et avec une augmentation supposée de 77 % du nombre de cas de CCR nouvellement diagnostiqués en 2030.
Tian et al., 2020.	**Asie**	L'incidence et la mortalité ont augmenté rapidement.
Li et al., 2017.	**Chine**	Environ 350.000 à 500.000 personnes meurent prématurément chaque année en raison de la pollution de l'air extérieur en Chine.
Imad et al., 2019.	**Maroc**	Au Maroc, l'incidence standardisée du cancer colorectal est de 9,6 cas/1000000 habitants par an pour les deux sexes confondus.
Khiari et al., 2017.	**Tunisie**	L'incidence du CCR dans le nord de la Tunisie était relativement faible par rapport aux pays développés ; cette incidence de CCR a observé une augmentation significative entre 1994 et 2009.le taux d'incidence prévu du CCR d'ici 2024 devrait être de 39,3 / 100 000 pour les hommes et de 22,9 / 100 000 pour les femmes.
Hamdi-Cherif et al., 2015. Touati et al., 2020 et GLOBOCAN, 2018. Cherbal et al., 2019.	**Algérie**	En 2015, le CCR occupait la deuxième place en termes d'incidence et de mortalité des cancers en Algérie. L'incidence des CCR demeure faible par rapport aux pays développés 53076 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés en 2018, le CCR représente le deuxième type de cancer après le cancer du sein avec 5537 (10,4%) (Fig.09), dans le même rapport, 9 555 027 décès ont été attribués à un cancer dans lequel 880792 (9,2%) causée par le CCR. Les proportions les plus élevées de CCR ont été observées pour les groupes d'âge 60-69, 50-59 et 40-49 ans, 25,4%, 23,49%, 20,49% respectivement, ils ont remarqué que les tumeurs colorectales n'étaient pas uniformément réparties dans le gros intestin. Le rectum était le site le plus fréquent (26,8%) suivi du côlon droit (20,5%), du côlon sigmoïde (18,9%) du côlon gauche (13,7%) et du caecum (7,4%).
Abbes et al., 2018.	**Jijel**	Les sujets atteints de CCR chez les hommes présentaient 54% par contre 46% chez les femmes, le pic de fréquence et la moyenne d'âges des CCR pour les deux sexes réunis ont été évalués à 60-70 ans et 56,20 ans, respectivement (Fig.10). Ainsi, ils ont noté l'absence du syndrome de Lynch et la présence de 11 cas de cancer digestif (12,90%) et de quatre cas de cancer non digestif (6,45%), de plus, 98% des cas étaient de type sporadique, la majorité des cas de CCR diagnostiqués (46,77%) était localisée dans le Chef-lieu de la Wilaya, suivi par la région de Taher (17,74%).

L'incidence du cancer et la mortalité augmentent rapidement dans le monde entier. Les raisons sont complexes, mais reflètent à la fois le vieillissement et la croissance de la population, ainsi que des changements dans la prévalence et la distribution des principaux facteurs de risque de cancer, plusieurs dont sont associés au développement socioéconomique (Bray et al., 2018). En général l'industrialisation et la croissance économique mènent à un régime alimentaire occidental, à un mode de vie sédentaire et à une augmentation de l'obésité, qui sont tous des facteurs de risque majeurs du CCR (Keum et al., 2019). L'incidence de CCR dans l'Algérie, est significativement accrue chez les hommes et les femmes, cette augmentation est due à la transition épidémiologique, marquée par l'évolution démographique, l'augmentation de l'espérance de vie, la transformation de l'environnement, les changements de vie et l'alimentation (Hamdi-Cherif et al., 2015). Les fréquences élevée dans notre wilaya pourraient être expliquées, du moins en partie, par un meilleur accès aux moyens de diagnostic des habitants de ces deux localités, la singularité de leurs habitudes alimentaires et de leur mode de vie (Abbes et al., 2018).

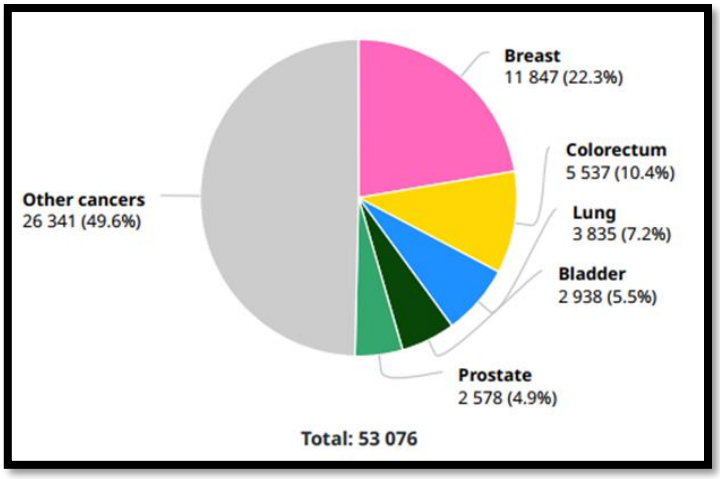


Fig.09. Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les 2 sexes en Algérie (GLOBOCAN 2018).

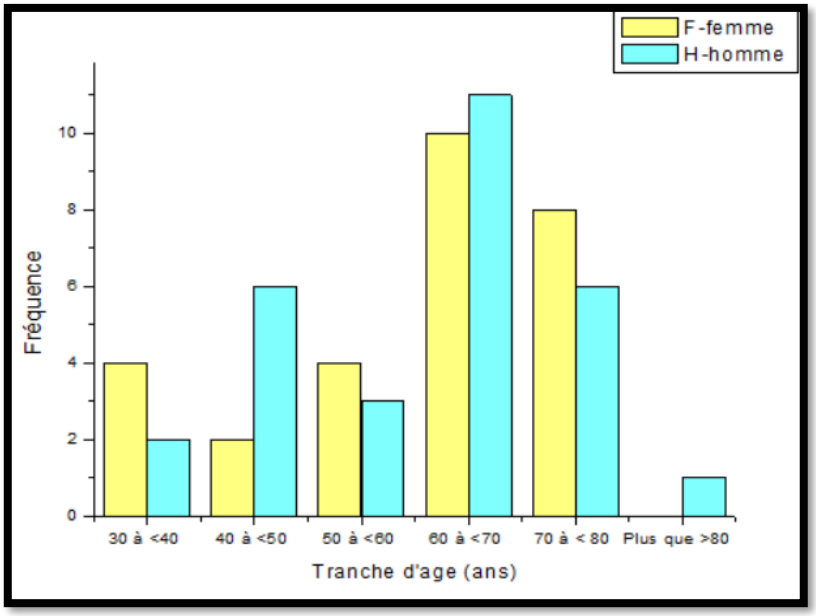


Fig.10. Répartition des CCR diagnostiqués à l'Hôpital MEB de Jijel en fonction du sexe et des tranches d'âges (Abbes et al., 2018)**.**

III.2. Chimiothérapie par l'OXL chez des patients atteint le CCR

Un certain nombre d'étude se sont concerné sur les effets indésirables et la toxicité et aussi la résistance à l'OXL chez des patients atteint du CCR. Plusieurs travaux de recherche ont été menés de mieux comprendre la toxicité de l'OXL ce derniére également associé à plusieur effets indesirables (Noor et al., 2019).

III.2.1. Mécanisme de la mort cellulaire associée à l'OXL

La majorité des recherches ont justifié que l'OXL inhibe la survie par la diminution de l'expression de protéineanti apoptotique (Bcl-2), et provoque l'augmentation de l'expression de protéine pro-apoptotique (Bax) (Tummala et al., 2016). Alors que la perte de Bax proapoptotique diminue la sensibilité àl'OXL, la régulation à la baisse des membres antiapoptotiques Bcl-2 augmente la sensibilité à l'OXL (Fig.11). L'étude menée par Minamia et ses collaborateurs en 2020 a montré l'effet inhibiteur de l'OXL sur la prolifération des lignées de cellules cancéreuses.

Plusieurs chercheures ont démontré que l'OXL induit les ROS, nécrose, autophagie et la senescence dans les cellules cancéreuses (Martinez-Balibrea et al., 2015 ; Tummala et al., 2016 et Gelibter et al., 2019). Ces études ont montré que OXL supprime la croissance de la tumeur lorsque des lignées cellulaires LoVo ont été exposées à 15 µg/ml d'OXL montré que la prolifération était plus élevée dans les lignées cellulaires OXL-R-LoVo par activation de la voie de la signalisation EGFR, PI3K, Akt, NF-κB. Cette voie est impliquée dans la prolifération, la différenciation, la survie et la

prévention de l'apoptose des cellules. Cependant, la viabilité a été considérablement réduite dans les cellules cancéreuses de manière dépendante de la dose de l'OXL (Fig. 12) (Hsu et al., 2017).

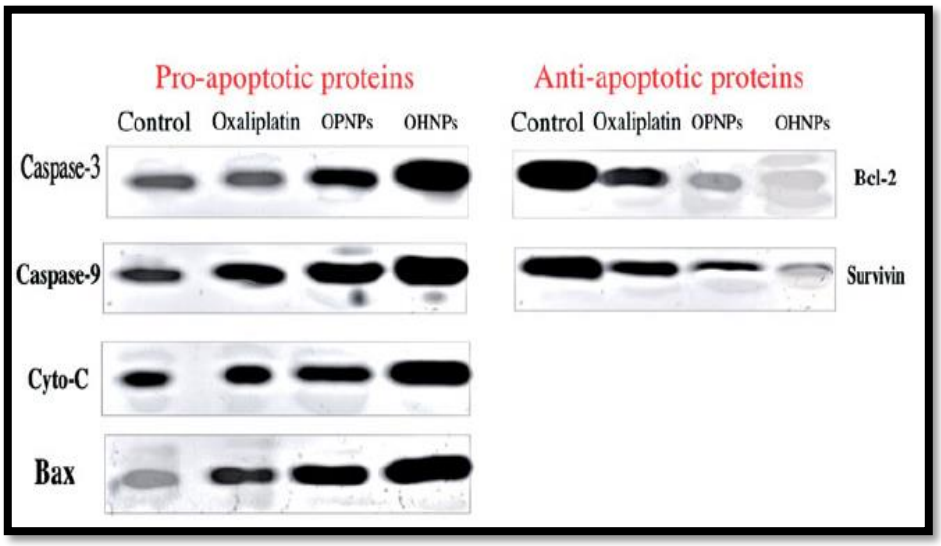


Fig.11. Apoptose médiée par la caspase induite par des nanoparticules hybrides d'OXL en comparaison avec des cellules HT-29 traitées à l'OXL confirmées par l'anlyse western blot des protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques (Tummala et al., 2016).

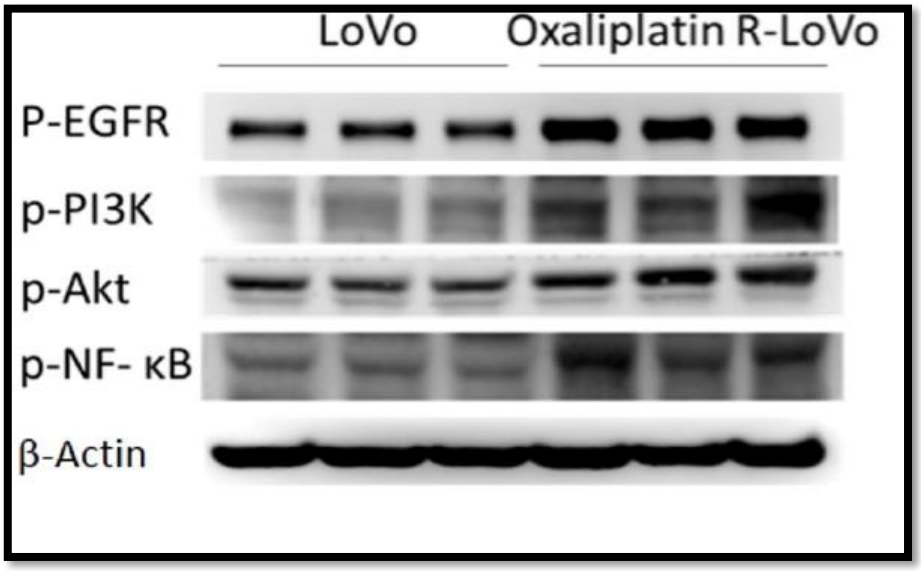


Fig.12. Taux de prolifération des lignées cellulaires oxaliplatine-R-LoVo était plus élevé que les lignées cellulaires parentales LoVo. Niveaux d'expression des marqueurs de prolifération EGFR, Akt, PI3K et NF-κB ont été mesurés par Western blot dans les lignées cellulaires parentales LoVo et les lignées cellulaires OXL-R-LoVo (Hsu et al., 2017).

III.2.2. Evolution de la toxicité du l'OXL

L'utilisation de l'OXL est associée a des complications graves et des toxicités notamment neurologiques, hématologiques et hépatiques (Krishnamurthi et al., 2019).

L'étude de Staff et ses collaborateurs, (2019) a fourni un rapport sur la neurotoxicité de l'OXL qui apparaît sous deux formes distinctes, à savoir aiguë et chronique. La neurotoxicité aiguë de l'OXL semble être médiée par une excitabilité neuronale accrue et une altération de la réfractivité axonale, peut-être via l'interaction de l'OXL avec les canaux sodiques à tension-dépendante. Une exposition prolongée à ce médicament conduit souvent au développement d'une forme chronique grave du NPCI (La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie). L'atteinte d'une neuropathie périphérique chronique à la suite du traitement à l'OXL a été estimée à environ 70%. Le seuil de la dose cumulée chez les patients symptomatiques se situait entre 850 et 1800 mg/m^2, l'OXL aurait dû provoquer une neurotoxicité périphérique de grade 1 chez 21 % à 94 % des patients, de grade 2 chez 5 % à 42 %, et de grade 3-4 chez 3 % à 19 %12, lorsque la neuropathie a été évaluée à l'aide d'outils d'évaluation spécifiques (Staff et al., 2019).

L'étude de Rachel McQuade et al, (2016) a concerné l'évaluation du stress oxydatif *in vivo* des neurones entériques du côlon. Les résultats ont montré que les niveaux de superoxyde et de protéines nitrées augmenté dans les ganglions myentériques et sous-muqueux après traitement à base d'OXL. Le stress oxydatif et l'apoptose neuronale a entraîné des changements fonctionnels dans le côlon conduisant à des symptômes de constipation chez les souris après un traitement de longue durée à l'OXL. L'augmentation des ROS et le stress oxydatif concomitant sont liés à des dommages dans divers composants cellulaires des neurones. L'un des nombreux sous produits du métabolisme de l'OXL est l'oxalate, les augmentations des niveaux d'oxalate déclenchent le Ca^{2+} intracellulaire. L'augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique active les NOS, pouvant conduire à une production excessive de NO (Monoxyde d'azote) et ainsi que l'activation de la libération du cytochrome c mitochondrial et donc l'activation de l'apoptose (McQuade et al., 2016).

Des recherches approfondies ont suggéré les effets anti-neuropathiques de différents extraits naturels. Dans l'étude réalisée par Micheli et al (2018) l'extrait de Vitis vinifera réduit la production d'O^-_2, le dommage oxydatif au niveau du composant lipidique a été évalué après 4 h de traitement à base l'OXL de 100 µM. Ainsi, il a été montré que trois semaines de traitement à base l'OXL a considérablement augmenté le niveau de protéine Nrf2 (facteur nucléaire érythroïde 2) dans la moelle épinière, alors qu'aucune différence. Cet agent anticancéreux réduit la production des ROS, sachant que les ROS sont responsables de l'induction et de la progression de la douleur neuropathique (Micheli et al., 2018).

Dans cette étude la toxicité hématologique a été évaluée, par la mesure des neutrophiles, des lymphocytes et des plaquettes. Dans le groupe ayant reçu 8 mg/kg, le nombre de lymphocytes était significativement plus faible dans le jour 5, que celui du groupe ayant reçu 3 mg/Kg, par la suite est revenu aux niveaux initiaux. Une diminution des neutrophiles de manière proportionnelle à la dose est restée stable pendant 28 jours. Cependant, la numération plaquettaire a atteint des niveaux minimums le 7éme jour, a ensuite retrouvé les niveaux initiaux le 14éme jour, aux trois doses, après le 14éme jour letaux de plaquettes comme paramètre clé de la myélosuppression étaient stables à toutes les doses c'est-à-dire que les taux de plaquettes sont fortement corrélés au profil pharmacocinétique de l'OXL (Fig.13) (Ito et al., 2018).

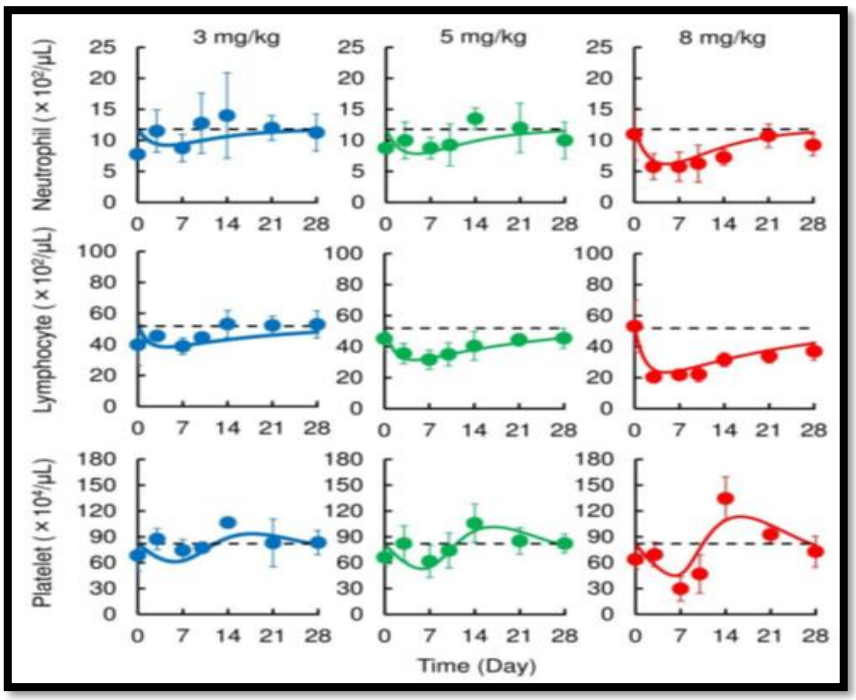


Fig.13. Nombre de cellules sanguines après administration intraveineuse de 3, 5 ou 8 mg / kg de OXL. Modéliser les raccords en utilisant le modèle PK-PD (pharmacocinétique – pharmacodynamique) Chaque point représente la valeur moyenne ± S.D. pour cinq rat (Ito et al., 2018).

Dans le but d'examiner les effets hépatoprotecteurs du la plante Boerhaavia diffusa ; Bano et al (2019) ont mené une étude dans laquelle ils ont observé que les taux d'enzymes hépatiques ALT, AST et γ-GT ont été significativement réduits dans le groupe traité prophylactiquement par Boerhaavia diffusa par rapport au groupe traité par l'OXL, cette plante médicinale a montré son efficacité de réduire le risque d'hypercholestrémie associée à l'OXL (Bano et al., 2019).

III.3. Stress oxydatif et inflammation dans les tissus du CCR

Nie et al (2018) ont démontré une association étroite entre le stress, l'inflammation et le CCR. Ils ont révélé que les cellules de tumeur colorectale humaine (adénome et carcinome) avaient des niveaux accrus de ROS et de MDA, un produit de peroxydation des lipides et un marqueur du stress oxydatif qui peut favoriser l'apparition et le développement du CCR, et une diminution des niveaux des antioxydants SOD et GSH (Glutathion) qui sont essentielles pour protéger les cellules contre les ROS. D'autre part les facteurs inflammatoires ont été détectés par ELISA, les niveaux de TNF-α (Facteur de nécrose tumorale α) et l'IL-8 (Interleukine 8) dans les tissus cancéreux ont nettement dépassé ceux des tissus normaux donc la production excessive et incontrôlable de ROS peut entraîner une inflammation, qui est un facteur important dans la cancérogenèse (Fig.14) (Nie et al., 2018).

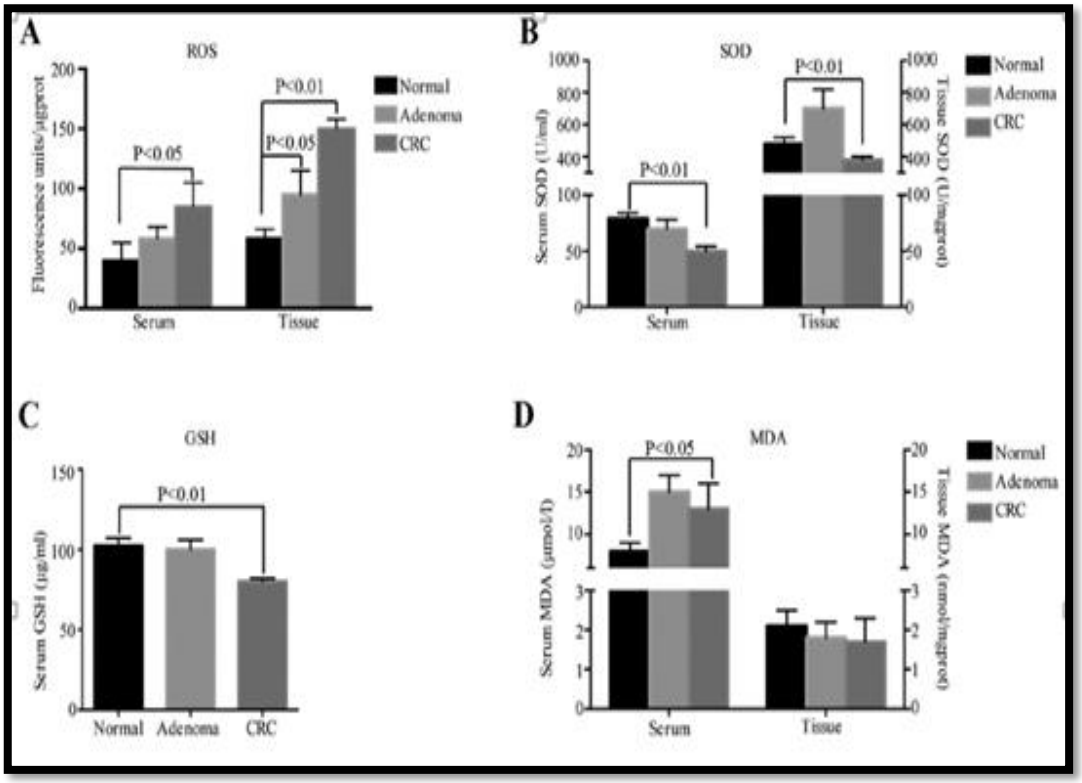


Fig.14. Stress oxydatif et inflammation dans les tissus du CCR. (A) Niveaux de ROS, (B) SOD, (C) GSH, (D) MDA (Nie et al., 2018).

III.4. Effet oxydant du l'OXL

Les résultats de Lu et al (2019) indiquent que les lésions hépatiques induites par l'OXL sont associées au stress oxydatif, les niveaux de MDA hépatique, ROS, SOD et GSH-Px ont été mesurés comme une indication du statut redox des souris NAFLD après le traitement par OXL, une augmentation significative des taux de MDA et ROS dans les tissus hépatiques des souris. Ainsi qu'une diminution significative de l'activité des enzymes antioxydantes SOD et GSH-Px.

Le stress oxydatif peut entraîner des lésions hépatocellulaires par le biais de plusieurs mécanismes, dont la peroxydation lipidique, qui peut directement favoriser la nécrose cellulaire et activer la voie apoptotique Fas-ligand. Le stress oxydatif se produit lorsque les ROS sont produits à des niveaux dépassant ceux qui peuvent être séquestrés par les défenses antioxydantes cellulaires normales (Lu et al., 2019). Des quantités excessives de ROS peuvent exercer des effets délétères directs sur les cellules par la peroxydation lipidique, la dégradation des protéines et les dommages à l'ADN (Lu et al., 2019), avec la génération de quantités élevées de ROS, les foies des souris NAFLD traitées avec OXL ont présenté des changements pathologiques graves, comme le démontre un degré plus élevé d'infiltration cellulaire inflammatoire, une nécrose hépatocytaire et une augmentation de l'activité transférase sérique. Cela indique que l'OXL peut amplifier le stress oxydatif existant dans la NAFLD et induire des lésions hépatiques oxydatives (Lu et al., 2019).

Une autre étude de Lu et al (2020) a montré que l'effet protecteur de la curcumine (CUR) était corrélé à l'inhibition du stress oxydatif chez des souris atteintes de lésions hépatiques induites par OXL, il est connu que le traitement par OXL a été associé à un stress oxydatif dans le foie, comme il est indiqué par une augmentation des taux de MDA. L'administration de CUR (50 mg / kg et 100 mg / kg) a significativement diminué les taux de MDA par rapport au groupe OXL. En deuxième temps, ont également détecté les activités de SOD, CAT et GSH après traitement avec CUR, ce traitement a effectivement inversé la diminution de l'activité SOD, CAT et GSH induite par l'administration d'OXL. Ces résultats indiquent que CUR exerce des effets antioxydants sur les souris atteintes de lésions hépatiques induites par l'OXL (Lu et al., 2020). Fait intéressant, ces résultats concordent avec une étude montré des effets anti-tumoraux additifs de curcumine sans augmentation de la toxicité, dans cette étude, il a été noté que l'élévation d'AST / ALT a été réduite dans le groupe combiné OXL et CMG (un type injectable de curcumine β-D-glucuronide soluble dans l'eau) par rapport au groupe OXL en monothérapie, indiquant que la CMG a des effets hépato-protecteurs (Ozawa et al., 2020).

Hosokawa et al (2018), dans une étude portant sur les effets synergiques d'OXL ont rapporté que la production de ROS a été augmentée par l'OXL seul, tandis que les ROS excessifs générés par les médicaments anticancéreux sont toxiques pour les cellules tumorales et provoque la mort cellulaire induite par le stress oxydatif. D'autre part la cytotoxicité synergique de OXL a été annulée par NAC un antioxydant (piégeur de ROS) (Hosokawa et al., 2018).

III.4.1. OXL active le stress de RE et la dysfonction mitochondriale

Selon Jeong et ces collaborateurs, ont révélé que l'OXL provoque une augmentation de l'expression protéique de l'UPR (protéine régulée par le glucose (GRP94) et de la protéine d'immunoglobuline de liaison (Bip)) et de CHOP (un facteur de transcription du stress RE) dépendante de la dose (Fig.15). Le RE joue un rôle central dans le trafic des lipides, en tant que principal organite sécrétoire et réseau d'échange qui déplace les lipides entre les organites (Agmon et al., 2017). Lorsque cette homéostasie est perturbée, l'expression du chaperon dans le RE est augmentée, c'est ce qu'on appelle le stress RE. Le stress RE est médié par 3 protéines membranaires ER, IRE1α, PERK et ATF6, qui régulent finalement le facteur de transcription CHOP via une cascade de signalisation intracellulaire (Jeong et al., 2019).

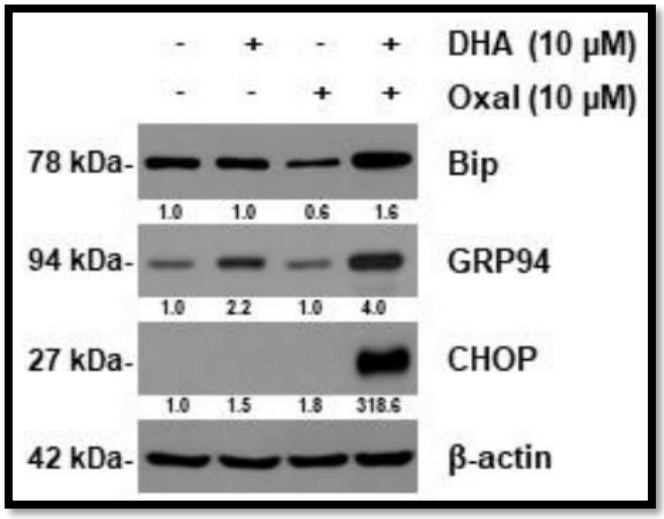


Fig.15. Traitement combiné à l'OXL et au DHA (acide docosahexaénoïque) induit une surproduction de stress du réticulum endoplasmique (RE). Les cellules HCT116 ont été exposées à différentes doses d'OXL et de DHA au cours de temps (Jeong et al., 2019).

Bien que dans cette étude (Chen et al., 2019), il a été montré que l'OXL induisait un dysfonctionnement mitochondrial dépendant des ROS en régulant les protéines de la famille Bcl-2 dans les cellules du CCR, le balayage des ROS par le NAC a complètement inversé le dysfonctionnement mitochondrial associé à l'OXL (Fig.16) , ce qui suggère que la synthèse des ROS pourrait constituer un régulateur en amont important des défauts mitochondriaux pris ensemble, ces résultats ont révélé que le stress oxydatif était lié au stress RE et au dysfonctionnement mitochondrial (Chen et al., 2019).

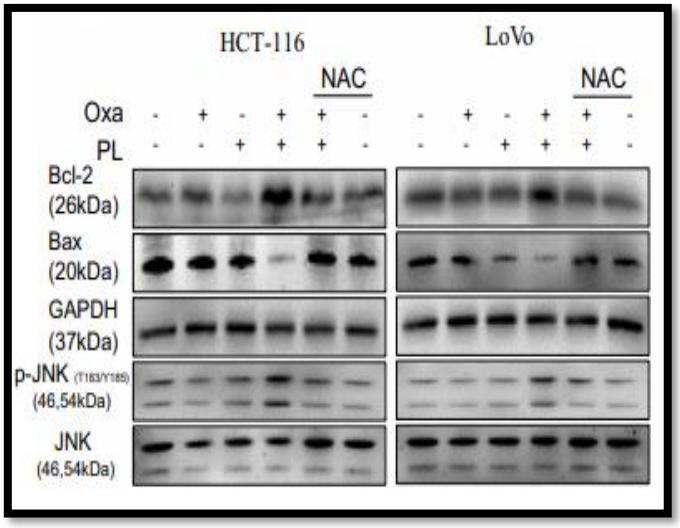


Fig.16. Traitement des cellules avec une combinaison de 10 uM d'OXL et de 5 uM de PL (piperlongumine) a entraîné des quantités réduites de Bcl-2 et des niveaux élevés de Bax, conduisant finalement à la phosphorylation de JNK. NAC a inversé de façon marquée l'induction de la voie apoptotique mitochondriale par l'administration combinée d'OXL et de PL dans des cellules HCT-116 et LoVo. GAPDH et JNK ont servi de contrôles internes (Chen et al., 2019).

Conclusion

Le CCR représente un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés en raison de son incidence et mortalité. En Algérie, l'incidence de ce cancer a augmenté de façon exponentielle. Dans ce travail nous avons analysé des études publiées de 2015-2020 portant sur l'effet oxydant du l'OXL et leur toxicité. Un total de 166 articles a été consulté. Ces études ont montré que le taux de mortalité des patients atteints de CCR a été diminué, et que la survie a été augmentée en appliquant un protocole de chimiothérapie à base de l'OXL. Cette chimiothérapie est considérée comme l'étalon d'or de traitement du CCR, malgré l'utilité de ce traitement, il a été confirmé que l'OXL présente un effet toxique qui se traduit par une augmentation significative du taux de stress oxydatif.

Ces effets toxiques peuvent être cités comme suit : neurotoxicité, hématotoxicité, hépatotoxicité et bien d'autres. La plupart des agents chimiothérapeutiques comme l'OXL élèvent les niveaux intracellulaires des ROS, et beaucoup peuvent altérer l'homéostasie, le redox des cellules cancéreuses. Les résultats de la présente étude ont montré que l'OXL active le stress de RE et le dysfonctionnement mitochondrial donc a révélé que le stress oxydatif lié à la chimiothérapie par l'OXL.

La prévention primaire (sensibilisation du public et sensibilisation des médecins, entre autres) au niveau des établissements scolaires, publiques et familiaux et des mesures dedétection précoce (modalités de dépistage) restent un bon moyen et efficace pour minimiser d'une part la survenue du CCR pour assurer une bonne prise en charge médicale.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

Abakushina, E. V., Gelm, Y. V., Pasova, I. A., & Bazhin, A. V. (2019). Immunotherapeutic approaches for the treatment of colorectal cancer. *Biochemistry (Moscow), 84*(7), 720-728.

Abbes, A., Rechreche, H., Brinet, R., Boulkhiout, S., Souilah, N., & Benali, M. (2018). Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profils of 62 colorectal cancers cases in Jijel provence (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, *10*(1), 59-82.

Agmon, E., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid homeostasis and regulated cell death. *Current opinion in chemical biology*, *39*, 83-89.

Areti, A., Komirishetty, P., & Kumar, A. (2017). Carvedilol prevents functional deficits in peripheral nerve mitochondria of rats with oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *322*, 97-103.

Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, *66*(4), 683-691.

Arriba, M., García, J. L., Rueda, D., Pérez, J., Brandariz, L., Nutu, O. A., & Perea, J. (2017). Unsupervised analysis of array comparative genomic hybridization data from early-onset colorectal cancer reveals equivalence with molecular classification and phenotypes. *Neoplasia*, *19*(1), 28-34.

Bacquet, J., Magdinier, F., Léonetti, G., Bartoli, C., Chiaroni, J., Tuchtan, L., & Piercecchi, M. D. (2019). Estimation of medico-legal age from the DNA methylation study: review of the literature. The Journal of Legal Medicine, 10 (4), 129-139.

Bano, N., Beg, AE, Hameed, K., Fayyaz, TB and Sadaf, R. (2019). Hepatoprotective effects of the ethanolic extract of Boerhaavia diffusa against hepatotoxicity induced by oxaliplatin in albino rats. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 32 (5).

Benhra, N., Barrio, L., Muzzopappa, M., and Milán, M. (2018). Chromosomal instability induces cell invasion into epithelial tissues. Development cell, 47 (2), 161-174.

Bennett, GJ, Doyle, T., and Salvemini, D. (2014). Mitotoxicity in distal symmetrical sensory peripheral neuropathies. Nature Reviews Neurology, 10 (6), 326-336.

Bergamo, A., Dyson, P. J., & Sava, G. (2018). The mechanism of tumour cell death by metal-based anticancer drugs is not only a matter of DNA interactions. *Coordination Chemistry Reviews*, *360*, 17-33.

Bosman, F. T. (2018). Colorectal Cancer, Pathology and Genetics. *Encyclopedia of Cancer*, 428-443.

Boussensla, S. (2018). Chirurgie des metastases pulmonaires des cancers colorectaux. Thése de doctorat : Université d'Alger 1. 192.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, RL, Torre, LA., & Jemal, A. (2018). World Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Global Incidence and Mortality for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68 (6), 394-424.

Buckley, AM, Lynam-Lennon, N., O'Neill, H., & O'Sullivan, J. (2020). Target characteristics of cancer to improve radiosensitivity in gastrointestinal cancers. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 1-16.

Carini, F., Mazzola, M., Rappa, F., Jurjus, A., Geagea, A. G., Al Kattar, S., & Tomasello, G. (2017). Colorectal carcinogenesis: Role of oxidative stress and antioxidants. Anticancer research, 37 (9), 4759-4766.

Celik, H., Kucukler, S., Ozdemir, S., Comakli, S., Gur, C., Kandemir, F. M., & Yardim, A. (2020). Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting Oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rats. *NeuroToxicology*.

Chakraborti, S., Chakraborti, T., Das, S. K., & Chattopadhyay, D. (Eds.). (2019). *Oxidative Stress in Lung Diseases*. Springer.

Chen, W., Lian, W., Yuan, Y., & Li, M. (2019). The synergistic effects of oxaliplatin and piperlongumine on colorectal cancer are mediated by oxidative stress. Cell Death and Disease, 10 (8), 1-12.

Cherbal, F., Boumehdi, A. L., Khider, F., Nouredine, F. N., Layaida, K., Mahfouf, H., & Maaoui, M. (2019). Clinicopathological and genetic features of colorectal cancer in Algerian patients.

Cheung, K. S., Chen, L., Seto, W. K., & Leung, W. K. (2019). Epidemiology, characteristics, and survival of post-colonoscopy colorectal cancer in Asia: A population-based study. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *34*(9), 1545-1553.

Chong, L., Shao-Zhen, H., & Hua, Z. (2020). Mechanism Prediction of Monotropein for the Treatment of Colorectal Cancer by Network Pharmacology Analysis. *Digital Chinese Medicine*, *3*(1), 1-10.

Das, M., Zhu, C., & Kuchroo, V. K. (2017). Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunological reviews*, *276*(1), 97-111.

Dattani, M., Crane, S., Battersby, N. J., Di Fabio, F., Saunders, B. P., Dolwani, S., & Goussous, G. (2018). Variations in the management of significant polyps and early colorectal cancer: results from a multicentre observational study of 383 patients. *Colorectal Disease*, *20*(12), 1088-1096.

Delisle, M., Singh, S., Howard, J., P anda, N., Weppler, A. M., & Wang, Y. (2020). Refusal of Colorectal Cancer Surgery in the United States: Predictors and Associated Cancer-Specific Mortality in a SEER Cohort. *Surgery Open Science*.

Devanabanda, B., et Kasi, A. (2020). Oxaliplatine. Dans *StatPearls [Internet]*. Publication de StatPearls.

Donald, E. L., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V., & Nurgali, K. (2017). Resveratrol alleviates oxidative damage in enteric neurons and associated gastrointestinal dysfunction caused by chemotherapeutic agent oxaliplatin. *Maturitas*, *105*, 100-106.

Duque-Estrada, P., Kyriakopoulou, K., de Groot, W., van der Goot, AJ., & Berton-Carabin, CC (2020). Soy protein oxidation stability: from ground soybeans to structured products. Food chemistry, 126499.

Duwe, G., Knitter, S., Pesthy, S., Beierle, AS, Bahra, M., Schmelzle, M., & Sinn, M. (2017). Hepatotoxicity after systemic treatment for colorectal liver metastases and impact of liver damage associated with chemotherapy on outcome after curative liver resection. European Journal of Surgical Oncology, 43 (9), 1668-1681.

El Chediak, A., Haydar, A. A., Hakim, A., Massih, S. A., Hilal, L., Mukherji, D., & Shamseddine, A. (2018). Increase in spleen volume as a predictor of oxaliplatin toxicity. *Therapeutics and clinical risk management*, *14*, 653.

Elhabachi, B., & Brahim, M. S. B. (2019). Colorectal Cancers Screening in the General Population: Focusing. *Medical Technologies Journal*, *3*(1), 366-375.

El-Wekil, MM, Darweesh, M., Shaykoon, MSA., & Ali, R. (2020). Enzyme-free and label-free strategy for electrochemical aptasensing of oxaliplatin using rGO / MWCNT loaded with AuPd nanoparticles as signal probes and electro-catalytic amplifiers. Talanta, 121084.

Erdogan, A., & Lee, YY (2020). Anatomy and physiology of the colon and pelvic floor. In clinical and fundamental neurogastroenterology and motility.

Feeney, G., Sehgal, R., Sheehan, M., Hogan, A., Regan, M., Joyce, M., & Kerin, M. (2019). Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World Journal of Gastroenterology*, *25*(33), 4850.

Feng, K., Wei, Y. S., Hu, T. G., Linhardt, R. J., Zong, M. H., & Wu, H. (2020). Colon-targeted delivery systems for nutraceuticals: A review of current vehicles, evaluation methods and future prospects. *Trends in Food Science & Technology*.

Fong, W., & To, K. K. (2019). Drug repurposing to overcome resistance to various therapies for colorectal cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1-24.

Ganaie, MA, Jan, BL, Khan, TH, Alharthy, KM., & Sheikh, IA (2019). The protective effect of naringenin on oxaliplatin-induced genotoxicity in mice. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 67 (5), 433-438.

Ganesh, K., Stadler, ZK, Cercek, A., Mendelsohn, RB, Shia, J., Segal, NH., & Diaz, LA (2019). Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16 (6), 361-375.

Gaya-Bover, A., Hernández-López, R., Alorda-Clara, M., de la Rosa, JMI, Falcó, E., Fernández, T., & Sastre-Serra, J. (2020). Antioxidant enzymes change at different non-metastatic stages in tumor and peritumoral tissues of colorectal cancer. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 120, 105698.

Gelibter, A. J., Caponnetto, S., Urbano, F., Emiliani, A., Scagnoli, S., Sirgiovanni, G., & Cortesi, E. (2019). Adjuvant chemotherapy in resected colon cancer: when, how and for how long ? Surgical Oncology, 30, 100-107.

Ghanbarian, M., Afgar, A., Yadegarazari, R., Najafi, R., & Teimoori-Toolabi, L. (2018). Through induction of resistance to oxaliplatin in colorectal cancer cells, the increase in the level of ABCB1 accompanies the decrease in the level of miR-302c-5p, miR-3664-5p and miR-129-5p. Biomedicine & Pharmacotherapy, 108, 1070-1080.

GLOBOCAN. The Global Cancer Observatory; 2018. gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations/. Consulté le 23 Février 2019.

Hacking, S., Ebare, K., Angert, M., Lee, L., Vitkovski, T., Thomas, R., & Nasim, M. (2020). Immature Stoma and Prognostic Profiling in Colorectal Carcinoma: Development and Validation of Novel Classification Systems. *Pathology-Research and Practice*, 152970.

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

Hatano, Y., Fukuda, S., Hisamatsu, K., Hirata, A., Hara, A., & Tomita, H. (2017). Multifaceted interpretation of colon cancer stem cells. *International journal of molecular sciences*, *18*(7), 1446.

Hayar, M., Durankuş, N. K., Altun, G. D., Koçak, Z., Uzal, M. C., & Saynak, M. (2019). Investigation of differences of sacral and vertebral bone mineral densities before and after radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Cancer/Radiothérapie*, *23*(5), 408-415.

Hosokawa, M., Tanaka, S., Ueda, K., Iwakawa, S., & Ogawara, K. I. (2019). Decitabine exerted synergistic effects with oxaliplatin in colorectal cancer cells with intrinsic resistance to decitabine. *Biochemical and biophysical research communications*, *509*(1), 249-254.

Hsu, H. H., Chen, M. C., Baskaran, R., Lin, Y. M., Day, C. H., Lin, Y. J., & Huang, C. Y. (2018). Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis. *Journal of Cellular Physiology*, *233*(7), 5458-5467.

Hu, W., Lei, L., Xie, X., Huang, L., Cui, Q., Dang, T., & Zhou, Z. (2019). The heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L facilitates the recruitment of 53BP1 and BRCA1 to oxaliplatin-induced DNA breakage sites in colorectal cancer. Cell death and disease, 10 (8), 1-16.

Imad, F. E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Jouti, N. T., Benider, A., & Radallah, D. (2019). Influence of socio-economic factors and education level on colorectal cancer in the Moroccan population. *The Pan African Medical Journal*, *34*, 209-209.

Imad, F. E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Jouti, N. T., Benider, A., & Radallah, D. (2019). Epidemiological, nutritional and anatomopathological aspects of colorectal cancers in the greater Casablanca region. The Pan African Medical Journal, 32.

Ito, Y., Kobuchi, S., Shimizu, R., & Katsuyama, Y. (2018). Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of neuropathy and haematological toxicity induced by oxaliplatin in rats. Chemotherapy and Cancer Pharmacology, 81 (1), 155-161.

Jarrar, A., Lotti, F., DeVecchio, J., Ferrandon, S., Gantt, G., Mace, A., & Lathia, J. (2019). Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition Sensitizes Colorectal Cancer-Initiating Cells to Chemotherapy. *Stem cells*, *37*(1), 42-53.

Jasperson, KW, Tuohy, TM, Neklason, DW., & Burt, RW (2010). Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology, 138 (6), 2044-2058.

Jeong, S., Kim, D. Y., Kang, S. H., Yun, H. K., Kim, J. L., Kim, B. R., & Kim, B. G. (2019). Docosahexaenoic acid enhances oxaliplatin-induced autophagic cell death via the ER stress / Sesn2 pathway in colorectal cancer. Cancers, 11 (7), 982.

Jiang, D., & Rusling, JF (2019). Oxidative chemistry of DNA and the tumor suppressor gene p53. ChemistryOpen, 8 (3), 252-265.

Johnston, L., & Carey, F. (2020). Pathology of colorectal polyps and cancer. *Surgery (Oxford)*, *38*(1), 12-17.

Ju, H. Q., Lu, Y. X., Wu, Q. N., Liu, J., Zeng, Z. L., Mo, H. Y., & Xie, D. (2017). Disrupting G6PD-mediated Redox homeostasis enhances chemosensitivity in colorectal cancer. *Oncogene*, *36*(45), 6282-6292.

Juchems, M. S., & Wessling, J. (2019). Rationales staging und Follow-up beim kolorektalen Karzinom. *Der Radiologe*, *59*(9), 820-827.

Kanoute, P. A. (2019). Hirschsprung's disease: Place of anatomo-pathological examination in the diagnosis and management of 38 cases (Doctoral dissertation, USTTB).

Karlsson, JOG, Andersson, RG., & Jynge, P. (2017). Mangafodipir a selective cytoprotector - with particular reference to oxaliplatin and its association with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Translational Oncology, 10 (4), 641-649.

Kasai, T., Nakanishi, T., Ohno, Y., Shimada, H., Nakamura, Y., Arakawa, H., & Tamai, I. (2016). Role of OATP2A1 in PGE2 secretion from human colorectal cancer cells via exocytosis in response to oxidative stress. Experimental Cell Research, 341 (2), 123-131.

Kato, R., Sato, T., Iwamoto, A., Yamazaki, T., Nakashiro, S., Yoshikai, S., & Chikuma, M. (2019). Interaction of agents based on platinum, cisplatin, carboplatin and oxaliplatin against albumin in vivo in rats and in vitro study using inductively coupled plasma mass spectrometry. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 40 (7), 242-249.

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.

Khiari, H., Ayoub, HWB, Khadhra, HB et Hsairi, M. (2017). Tendance et projections de l'incidence du cancer colorectal en Tunisie (1994-2024). *Journal Asie-Pacifique de la prévention du cancer : APJCP*, *18* (10), 2733.

Kim, J. H., Park, S. J., Lee, J. H., Kim, T. O., Kim, H. J., Kim, H. W., & Group, B. U. G. I. S. (2016). Is forceps more useful than visualization for measurement of colon polyp size? *World journal of gastroenterology*, *22*(11), 3220.

Kim, M., Vogtmann, E., Ahlquist, D. A., Devens, M. E., Kisiel, J. B., Taylor, W. R., & Sinha, R. (2020). Fecal Metabolomic Signatures in Colorectal Adenoma Patients Are Associated with Gut Microbiota and Early Events of Colorectal Cancer Pathogenesis. *Mbio*, *11*(1).

Kim, N. H., Lee, M. Y., Park, J. H., Park, D. I., Sohn, C. I., Choi, K., & Jung, Y. S. (2017). Serum CEA and CA 19-9 levels are associated with the presence and severity of colorectal neoplasia. *Yonsei medical journal*, *58*(5), 918-924.

Kim, S. J., Kim, H. S., & Seo, Y. R. (2019). Understanding of ROS-inducing strategy in anticancer therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*.

Kim, S., Song, S., Kim, Y. S., Yang, S. Y., & Lee, J. E. (2020). The association between predicted inflammatory status and colorectal adenoma. *Scientific reports*, *10*(1), 1-12.

Kiokias, S., Proestos, C., & Oreopoulou, V. (2018). Effect of natural food antioxidants against LDL and DNA oxidative changes. *Antioxidants*, *7*(10), 133.

Koda, K., Yamazaki, M., Shuto, K., Kosugi, C., Mori, M., Narushima, K., & Shimizu, H. (2019). Etiology and management of low anterior resection syndrome based on the normal defecation mechanism. *Surgery today*, 1-6.

Koike, J., Funahashi, K., Yoshimatsu, K., Yokomizo, H., Kan, H., Yamada, T., & Katsumata, K. (2017). Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levofolinate for T3 or T4 stage.

Krishnamurthi, S. S., & Macaron, C. (2019). Management of acute chemotherapy-related diarrhea. *Up-to-date. Accessed August 5*.

Laurent-Puig, P., Agostini, J., & Maley, K. (2010). Colorectal oncogenesis. *Bulletin du cancer*, *97*(11), 1311-1321.

Lee, MTG, Chiu, CC, Wang, CC, Chang, CN, Lee, SH, Lee, M., & Lee, CC (2017). Trends and Outcomes of Surgical Treatment of Colorectal Cancer Between 2004 and 2012 - An Analysis Using the National Inpatient Database. Scientific Reports, 7 (1), 1-8.

Li, H., Zhang, Z., Chen, L., Sun, X., Zhao, Y., Guo, Q., & Zhang, S. (2019). Cytoplasmic asporin promotes cell migration by regulating the TGF-β / Smad2 / 3 pathway and indicates a poor prognosis in colorectal cancer. Cell Death and Disease, 10 (2), 1-14.

Li, X., Lin, Z., Zhang, B., Guo, L., Liu, S., Li, H., &Ye, Q. (2016). B-elemene sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin by preventing oxaliplatin-induced degradation of the copper transporter 1. Scientific Reports, 6 (1), 1-12.

Li, Z., Yang, L., Du, C., Fang, X., Wang, N., & Gu, J. (2017). Characteristics and comparison of the incidence of colorectal cancer in Beijing with other regions of the world. Oncotarget, 8 (15), 24593.

Liao, W., Overman, MJ, Boutin, AT, Shang, X., Zhao, D., Dey, P., & Tang, M. (2019). The KRAS-IRF2 axis stimulates immunosuppression and resistance to immunotherapies in colorectal cancer. Cancer cell, 35 (4), 559-572.

Liu, Q., & Tan, YQ (2019). Progress in the identification of genetic abnormalities in hereditary colorectal cancer susceptibility. Journal of Cancer, 10 (3), 643.

Liu, T., Zhang, X., Du, L., Wang, Y., Liu, X., Tian, H., & Xie, Y. (2019). Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer. *Molecular cancer*, *18*(1), 43.

Lu, Y., Lin, Y., Huang, X., Wu, S., Wei, J., & Yang, C. (2019). Oxaliplatin aggravates hepatic oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. International Journal of Molecular Medicine, 43 (6), 2398-2408.

Lu, Y., Wu, S., Xiang, B., Li, L. and Lin, Y. (2020). Curcumin alleviates liver damage and oxidative stress induced by oxaliplatin by activating the Nrf2 pathway. Drug Design, Development and Therapy, 14, 73.

Ma, Z., Lou, S., & Jiang, Z. (2020). PHLDA2 regulates EMT and autophagy in colorectal cancer via the PI3K/AKT signaling pathway. *Aging (Albany NY)*, *12*(9), 7985.

Ma, Z., Williams, M., Cheng, YY., & Leung, WK (2019). Roles of methylated DNA biomarkers in patients with colorectal cancer. Disease markers, 2019.

Macejová, M., Sačková, V., Hradická, P., Jendželovský, R., Demečková, V., & Fedoročko, P. (2020). Combination of photoactive hypericin and Manumycin A exerts multiple anticancer effects on oxaliplatin-resistant colorectal cells. *Toxicology in Vitro*, 104860.

Madigan, J. P., Robey, R. W., Poprawski, J. E., Huang, H., Clarke, C. J., Gottesman, M. M., & Rosenberg, D. W. (2020). A role for ceramide glycosylation in resistance to oxaliplatin in colorectal cancer. *Experimental Cell Research*, *388*(2), 111860.

Mahadevan, V. (2020). Anatomy of the rectum and anal canal. Surgery (Oxford), 38 (1), 7-11.

Mannucci, A., Zuppardo, RA, Rosati, R., Di Leo, M., Perea, J., & Cavestro, GM (2019). Screening for colorectal cancer from the age of 45: thesis, antithesis and synthesis. World Journal of Gastroenterology, 25 (21), 2565.

Mármol, I., Quero, J., Rodríguez-Yoldi, M. J., & Cerrada, E. (2019). Gold as a possible alternative to platinum-based chemotherapy for colon cancer treatment. *Cancers*, *11*(6), 780.Mazri, C., Chimbo, S., & Medjkouh, H. (2020). Etude epidemiologique du cancer colorectal, dans la wilaya de bouira en algerie et l'influence de l'alimentation. *Algerian Journal of Environmental Science and Technology*, *6*(4).

Martinez-Balibrea, E., Martínez-Cardús, A., Ginés, A., de Porras, VR, Moutinho, C., Layos, L., & Abad, A. (2015). Tumor molecular mechanisms of oxaliplatin resistance. Molecular Cancer Therapeutics, 14 (8), 1767-1776.

Mattiuzzi, C., Sanchis-Gomar, F., & Lippi, G. (2019). Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of Translational Medicine*, *7*(21).

Mauri, G., Gori, V., Bonazzina, E., Amatu, A., Tosi, F., Bencardino, K., & Siena, S. (2020). Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer : systematic review and future research opportunities. *Cancer Treatment Reviews*, 102112.

McQuade, RM, Carbone, SE, Stojanovska, V., Rahman, A., Gwynne, RM, Robinson, AM,. & Nurgali, K. (2016). Role of oxidative stress in enteric neuropathy induced by oxaliplatin and colonic dysmotility in mice. British Journal of Pharmacology, 173 (24), 3502-3521.

Miao, F., Wang, R., Cui, G., Li, X., Wang, T., & Li, X. (2019). Engagement of microRNA-155 in exaggerated oxidative stress signal and TRPA1 in the dorsal horn of the spinal cord and neuropathic pain during oxaliplatin chemotherapy. Neurotoxicity Research, 36 (4), 712-723.

Micheli, L., Mattoli, L., Maidecchi, A., Pacini, A., Ghelardini, C., & Mannelli, L. D. C. (2018). Effect of Vitis vinifera hydroalcoholic extract against oxaliplatin neurotoxicity: in vitro and in vivo evidence. *Scientific reports*, *8*(1), 1-14.

Minami, T., Takeda, M., Sata, M., Kato, H., Yano, K., Sakai, T., & Ito, A. (2020). Thrombomodulin alfa prevents oxaliplatin-induced neuropathic symptoms through activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C without affecting anti-tumor activity. *European Journal of Pharmacology*, 173196.

Moyret-Lalle, C., Drouet, Y., & Puisieux, A. (2019). The anaphase-promoting complex APC11 catalytic subunit is involved in the tumor progression of colorectal cancers with chromosomal instability. Medicine / science, 35 (2), 118-122.

Narayanankutty, A. (2019). PI3K / Akt / mTOR pathway as a therapeutic target for colorectal cancer: a review of preclinical and clinical evidence. Current Drug Targets, 20 (12), 1217-1226.

Nguyen, H. T., & Duong, H. Q. (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology letters*, *16*(1), 9-18.

Nie, S., Huang, Y., Shi, M., Qian, X., Li, H., Peng, C., & Shen, S. (2018). Protective role of ABCG2 against oxidative stress in colorectal cancer and its potential underlying mechanism. *Oncology reports*, *40*(4), 2137-2146.

Nikolaou, S., Qiu, S., Fiorentino, F., Rasheed, S., Tekkis, P., & Kontovounisios, C. (2018). Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. *Techniques in coloproctology*, *22*(7), 481-498.

Noor, A., Desai, A., & Singh, M. (2019). Reversible ocular toxicity of oxaliplatin: a case report. *Cureus*, *11*(5).

Ohsugi, T., Yamaguchi, K., Zhu, C., Ikenoue, T., Takane, K., Shinozaki, M., & Furukawa, Y. (2019). Anti-apoptotic effect by the suppression of IRF1 as a downstream of Wnt/β-catenin signaling in colorectal cancer cells. *Oncogene*, *38*(32), 6051-6064.

Opattova, A., Horak, J., Vodenkova, S., Kostovcikova, K., Cumova, A., Macinga, P., & Turnovcova, K. (2019). Ganoderma Lucidum induces oxidative DNA damage and enhances the effect of 5-Fluorouracil in colorectal cancer in vitro and in vivo. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *845*, 403065.

Ouedraogo, S., Tapsoba, T. W., Bere, B., Ouangre, E., & Zida, M. (2019). Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bulletin du Cancer*, *106*(11), 969-974.

Ozawa-Umeta, H., Kishimoto, A., Imaizumi, A., Hashimoto, T., Asakura, T., Kakeya, H., & Kanai, M. (2020). Curcumin β-D-glucuronide exhibits anti-tumor effects on oxaliplatin-resistant colon cancer with less toxicity in vivo. Cancer Science.

Padmanabhan, S., Waly, M. I., Taranikanti, V., Guizani, N., Ali, A., Rahman, M. S., & Dong, J. (2019). Folate/Vitamin B12 Supplementation Combats Oxidative Stress-Associated Carcinogenesis in a Rat Model of Colon Cancer. *Nutrition and cancer*, *71*(1), 100-110.

Pereira, AF, Pereira, LMS, Silva, CMP, Alves, BWF, Barbosa, JS, Pinto, FMM., & Lima-Júnior, RCP (2019). Metformin reduces expression of c-Fos and ATF3 in dorsal root ganglia and protects against oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in mice. Neuroscience Letters, 709, 134378

Piawah, S., & Venook, AP (2019). Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of targeted molecular therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer, 125 (23), 4139-4147.

Post, JB, Roodhart, JM., & Snippert, HJ (2020). Modeling of colorectal cancer with organoids: discrimination between oncogenic variants of RAS and BRAF. Trends in Cancer, 6 (2), 111- 129.

Pozsgai, E., Busa, C., Fodor, D., Bellyei, S., & Csikos, A. (2019). Wait times to diagnosis and treatment in patients with colorectal cancer in Hungary. *Cancer Epidemiology*, *59*, 244-248.

Prossomariti, A., Piazzi, G., Alquati, C., & Ricciardiello, L. (2020). Are Wnt/β-catenin and PI3K/AKT/mTORC1 distinct pathways in colorectal cancer? *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*.

Qi, FF, Yang, Y., Zhang, H., & Chen, H. (2020). Long non-coding RNAs: key regulators of oxaliplatin resistance in colorectal cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy, 128, 110329.

Ranieri, G., Laforgia, M., Nardulli, P., Ferraiuolo, S., Molinari, P., Marech, I., & Gadaleta, CD (2019). Oxaliplatin-based intra-arterial chemotherapy in liver metastases from colorectal cancer: a review from pharmacology to clinical application. Cancers, 11 (2), 141.

Rapado-González, Ó., Álvarez-Castro, A., López-López, R., Iglesias-Canle, J., Suárez-Cunqueiro, M. M., & Muinelo-Romay, L. (2019). Circulating microRNAs as promising biomarkers in colorectal cancer. *Cancers*, *11*(7), 898.

Rashid, M., Vishwakarma, R. K., Deeb, A. M., Hussein, M. A., & Aziz, M. A. (2019). Molecular classification of colorectal cancer using the gene expression profile of tumor samples. *Experimental Biology and Medicine*, *244*(12), 1005-1016.

Rawla, P., Sunkara, T., and Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival and risk factors. Przegląd Gastroenterologiczny, 14 (2), 89.

Reynolds, IS, O'Connell, E., Fichtner, M., McNamara, DA, Kay, EW, Prehn, JH., & Burke, JP (2020). Mucinous adenocarcinoma is a pharmacogenomically distinct subtype of colorectal cancer. The Pharmacogenomics Journal, 20 (3), 524-532.

Rogers, B. B., Cuddahy, T., Briscella, C., Ross, N., Olszanski, A. J., & Denlinger, C. S. (2019). Oxaliplatin: Detection and management of hypersensitivity reactions. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *23*(1).

Röhrl, K., Guren, MG, Småstuen, MC., & Rustøen, T. (2019). Symptoms during chemotherapy in patients with colorectal cancer. Supportive Cancer Care, 27 (8), 3007-3017.

Saha, S. K., Lee, S. B., Won, J., Choi, H. Y., Kim, K., Yang, G. M., & Cho, S. G. (2017). Correlation between oxidative stress, nutrition, and cancer initiation. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(7), 1544.

Sánchez-Hidalgo, JM, Rodríguez-Ortiz, L., Arjona-Sánchez, Á., Rufián-Peña, S., Casado-Adam, Á., Cosano-Álvarez, A., & Briceño-Delgado, J. (2019). Colorectal peritoneal metastases: review of optimal management. World Journal of Gastroenterology, 25 (27), 3484.

Sarniak, A., Lipińska, J., Tytman, K., & Lipińska, S. (2016). Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, *70*, 1150-1165.

Sedkaoui, C. (2015). *Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le canser colorectal métastatique* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Sehgal, R., Sheahan, K., O'Connell, P. R., Hanly, A. M., Martin, S. T., & winter, D. C. (2014). Lynch syndrome: an updated review. *Genes*, *5*(3), 497-507.

Serbanescu, G. L., Gruia, M. I., Bara, M., & Anghel, R. M. (2017). The evaluation of the oxidative stress for patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Journal of Medicine and Life*, *10*(1), 99.

Shan, M., Yin, H., Li, J., Li, X., Wang, D., Su, Y., & Kang, W. (2016). Detection of aberrant methylation of a panel of six genes in serum DNA for the diagnosis of breast cancer. Oncotarget, 7 (14), 18485.

Sharma, R. (2020). A review of the burden of colorectal cancer by socioeconomic status: evidence from GLOBOCAN 2018. EPMA Journal, 11 (1), 95-117.

Shigematsu, N., Kawashiri, T., Kobayashi, D., Shimizu, S., Mine, K., Hiromoto, S., & Shimazoe, T. (2020). Neuroprotective effect of alogliptin on peripheral neuropathy induced by oxaliplatin in vivo and in vitro. Scientific Reports, 10 (1), 1-8.

Sies, H., Berndt, C. and Jones, DP (2017). Oxidative stress. Annual Journal of Biochemistry, 86, 715-748.

Simon, K. (2016). Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical interventions in aging*, *11*, 967.

Snezhkina, A. V., Kudryavtseva, A. V., Kardymon, O. L., Savvateeva, M. V., Melnikova, N. V., Krasnov, G. S., & Dmitriev, A. A. (2019). ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2019*.

Soler, M., Estevez, MC, Villar-Vazquez, R., Casal, JI., & Lechuga, LM (2016). Non-labeling nanoplasmonic detection of tumor associated autoantibodies for the early diagnosis of colorectal cancer. Analytica chimica acta, 930, 31-38.

Song, E. M., Park, B., Ha, C. A., Hwang, S. W., Park, S. H., Yang, D. H., & Byeon, J. S. (2020). Endoscopic diagnosis and treatment planning for colorectal polyps using a deep-learning model. *Scientific reports*, *10*(1), 1-10.

Spáčilová, Z., Solgajová, A., Vörösová, G., & Zrubcová, D. (2018). Exogenous risk factors for colorectal cancer in people aged 50 years and older. *Kontakt*, *20*(2), e126-e133.

Spartalis, C., Schmidt, E. M., Elmasry, M., Schulz, G. B., Kirchner, T., & Horst, D. (2019). In vivo effects of chemotherapy on oncogenic pathways in colorectal cancer. *Cancer science*, *110*(8), 2529.

Staff, N. P., Cavaletti, G., Islam, B., Lustberg, M., Psimaras, D., & Tamburin, S. (2019). Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. Journal of the Peripheral Nervous System, 24, S26-S39.

Staudacher, JJ, Bauer, J., Jana, A., Tian, J., Carroll, T., Mancinelli, G., & Grippo, P. (2017). Activin signaling is an essential component of the pro-metastatic phenotype induced by TGF-β in colorectal cancer. Scientific Reports, 7 (1), 1-9.

Sutherland, R. L., Ormsbee, J., Pader, J., Forbes, N., Town, S., Hilsden, R. J., & Brenner, D. R. (2020). Vitamin D supplementation reduces the occurrence of colorectal polyps in high-latitude locations. *Preventive Medicine*, 106072.

Svrcek, M. (2019, November). Towards systematic screening for MMR deficient / MSI status on all stomach cancer biopsies. In Annales de pathologie (Vol. 39, No. 6, pp. 381-382). Elsevier Masson.

Tanaka, T., Kojima, K., Yokota, K., Tanaka, Y., Ooizumi, Y., Ishii, S., & Kojo, K. (2019). Comprehensive genetic research to clarify the molecular mechanism of drug resistance identifies the ASCL2-LEF1 / TSPAN8 axis in colorectal cancer. Annals of Surgical Oncology, 26 (5), 1401-1411.

Teixeira, C., Martins, C., Dantas, E., Trabulo, D., Mangualde, J., Freire, R., & Oliveira, A. P. (2019). Cáncer colorrectal of intervalo después of colonoscopia. Revista de Gastroenterología de México, 84 (3), 284-289.

Tian, P., Zhu, Y., Zhang, C., Guo, X., Zhang, P., & Xue, H. (2018). Ras-ERK1 / 2 signaling contributes to the development of colorectal cancer through the regulation of H3K9ac. Cancer BMC, 18 (1), 1-10

To, K. K., Tong, C. W., Wu, M., & Cho, W. C. (2018). MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside. *World journal of gastroenterology*, *24*(27), 2949.

Tolan, D., Almotairy, ARZ, Howe, O., Devereux, M., Montagner, D., and Erxleben, A. (2019). Cytotoxicity and ROS production of novel Pt (IV) oxaliplatin derivatives with indole propionic acid. Inorganica Chimica Acta, 492, 262-267.

Touati, A., Talbi, M., Mairi, A., Messis, A., Adjebli, A., Louardiane, M., & Lavigne, J. P. (2020). Fecal Carriage of Extended-Spectrum β-Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacterales Strains in Patients with Colorectal Cancer in the Oncology Unit of Amizour Hospital, Algeria: A Prospective Cohort Study. *Microbial Drug Resistance*.

Tummala, S., Kumar, MS., & Pindiprolu, SK (2016). Improvement of the anti-tumor activity of oxaliplatin by encapsulating in gold nanoparticles targeted anti-DR5. Drug delivery, 23 (9), 3505-3519.

Umeno, A., Biju, V., & Yoshida, Y. (2017). Production of ROS in vivo and use of biomarkers derived from oxidative stress to detect the onset of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and diabetes. Free Radical Research, 51 (4), 413-427.

Ursem, C., Van Loon, K., & Venook, A. (2016). Adjuvant therapy trials. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, *22*(3), 196.

Valera-Alberni, M., & Canto, C. (2018). Mitochondrial stress management: a dynamic journey. *Cell Stress*, *2*(10), 253.

Van der Jeught, K., Xu, HC, Li, YJ, Lu, XB,. & Ji, G. (2018). Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology, 24 (34), 3834.

Wang, X., Saud, SM, Zhang, X., Li, W., & Hua, B. (2019). Protective effect of Shaoyao's decoction against colorectal cancer via the Keap1 - Nrf2 - ARE signaling pathway. Journal of Ethnopharmacology, 241, 111981.

Wasan, H. S., Gibbs, P., Sharma, N. K., Taieb, J., Heinemann, V., Ricke, J., & Wilson, C. (2017). First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*, *18*(9), 1159-1171.

Waters, K. M., Kim, S. A., & Guindi, M. (2020). Colon and Rectum; Anatomy and Development.

Williams, D. S., Mouradov, D., Browne, C., Palmieri, M., Elliott, M. J., Nightingale, R., & Jones, I. T. (2020). Overexpression of TP53 protein is associated with the lack of adjuvant chemotherapy benefit in patients with stage III colorectal cancer. *Modern Pathology*, *33*(3), 483-495.

Wolf, A. M., Fontham, E. T., Church, T. R., Flowers, C. R., Guerra, C. E., LaMonte, S. J., & Walter, L. C. (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.

Yang, C., Zhou, Q., Li, M., Tong, X., Sun, J., Qing, Y., & Yan, X. (2016). Upregulation of CYP2S1 by oxaliplatin is associated with p53 status in colorectal cancer cell lines. *Scientific reports*, *6*(1), 1-11.

Yang, H., Villani, R. M., Wang, H., Simpson, M. J., Roberts, M. S., Tang, M., & Liang, X. (2018). The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *Journal of experimental & clinical cancer research*, *37*(1), 266

Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., & Cui, H. (2020). Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, *5*(1), 1-35.

Yau, T. O., Tang, C. M., Harriss, E. K., Dickins, B., & Polytarchou, C. (2019). Faecal microRNAs as a non-invasive tool in the diagnosis of colonic adenomas and colorectal cancer: A meta-analysis. *Scientific reports*, *9*(1), 1-13.

Zhang, H., Zhu, M., Shan, X., Zhou, X., Wang, T., Zhang, J., & Liu, P. (2019). A signature panel of seven miRNAs in plasma as a potential biomarker for the diagnosis of colorectal cancer. Gene, 687, 246-254.

Zhang, X., Guan, Z., Wang, X., Sun, D., Wang, D., Li, Y., & Yue, X. (2020). Curcumin alleviates peripheral neuropathic pain induced by oxaliplatin by inhibiting the activation of NF-κB induced by oxidative stress and by reducing inflammation. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 43 (2), 348-35.

Zhao, Y., Li, Y., Sheng, J., Wu, F., Li, K., Huang, R., & Chen, X. (2019). P53-R273H mutation enhances colorectal cancer stemness through regulating specific lncRNAs. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *38*(1), 379.

Résumé

Effet oxydant de l'oxaliplatine dans le cancer colorectal

ملخص

أدى الوضع المقلق الذي يحتله سرطان القولون والمستقيم باعتباره أحد الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم إلى تطوير العديد من العوامل المضادة للسرطان التي تعمل بآليات عمل مختلفة، مثل أوكساليبلاتين، رغم فعالية هذا الدواء فإنه قد تسبب في ظهور العديد من الآثار الجانبية ذات آليات فيزيولوجية مرضية معقدة وغير مفهومة تمامًا. من أجل فهم أفضل للإجهاد المؤكسد والذي قد يكون الآلية الأكثر ارتباطًا بسمية أوكساليبلاتين، انتقلنا إلى تحليل المقالات العلمية على أوكساليبلاتين، أظهرت النتائج أن العلاج بـالاوكساليبلاتين تسبب في زيادة معنوية في مستويات MDA وROS في أنسجة الكبد لدى الفئران، بالإضافة إلى انخفاض كبير في نشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة SOD وGSH، وهذا يشير إلى أن أوكساليبلاتين يمكن أن يضخم الإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم-العلاج الكيميائي-أوكساليبلاتين-الاجهاد التاكسدي- أنواع الأكسجين التفاعلية- السمية.

Résumé

La place préoccupante que détient le CCR comme l'une des principales causes de mortalité dans le monde a conduit au développement de nombreux agents anticancéreux agissant avec différents mécanismes d'action comme OXL. Malgré l'éfficacité de ce médicament, il provoque l'apparition de plusieurs effets secondaires dont le mécanisme physiopathologique est complexe et pas totalement connu. Dans le but de mieux comprendre le stress oxydatif qui peut ètre le mécanisme le plus relatif à la toxicité de l'OXL, nous avons procédé à l'analyse d'articles scientifiques sur l'OXL. Les résultats ont révélé que traitment par l'OXL provoque une augmentaion significative des taux de MDA et ROS dans les tissus hépatiques des rats, ainsi qu'une diminition significative de l'activité des enzymes antioxydantes SOD et GSH, cela indique que l'OXL peut amplifer le stress oxidatif.

Mots clés : Cancer colorectale- Chimiothérapie- Oxaliplatine- Stress oxidatif- Espèces réactives de l'oxygène- toxicité.

Abstract

The worrying position of CRC as the leading cause of death in the world has led to the Development of numerous anticancer agents acting with different mechanisms of action. Such as OXL. Despite the effectiveness of this drug, it causes the appearance of several side effects, the physiopathological mechanism of which is complex and not fully understood. In order to better understand the oxidative stress, which may be the mechanism, most related to the toxicity of the OXL, we proceeded to the analysis of scientific articles on the OXL. The results revealed that treatment with the OXL caused a significant increase in the levels of MDA and ROS in the liver tissues of rats, as well as a significant decrease in the activity of the antioxidant enzymes SOD and GSH, this indicates that the OXL can amplify oxidative stress.

Key words: Colorectal cancer- Oxaliplatin- Chemotherapy- Oxidative stress- Reactive oxygen species- Toxicity.