République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
Yahia Farès Université De Médéa

Faculté Des Sciences Naturelles Et De La Vie

Mémoire de Master

Mémoire présenté en vue de satisfaire partiellement aux exigences du **Master** académique en sciences biologiques
Spécialité : immunologie et les maladies infectieuses

Présenté par :

MESBAH IKRAM
CHELALI NOHA NOUR HANE

Thème :

Dynamique de libération et effets anti-inflammatoire d'une formulation pharmacologique dans le micro-environnement du colon murin

Soutenue publiquement le : 25 /06/2025. Devant le jury composé de :

Président: Dr Douaoui Sanaa	MCB	Univ Médéa
Examinateur : Dr Meziane Warda	MCB	Univ Médéa
Encadrante : Dr Gasmi Sara	MCA	Univ Médéa
CO- Encadrante : Mme Yagoub Asmaa		

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Nous souhaitons tout d'abord remercier et exprimer notre profonde reconnaissance à Dieu Tout-Puissant, qui nous a accordé la force, la patience et la clarté d'esprit nécessaires pour achever ces cinq années d'études universitaires, ainsi que les mois intenses de préparation de ce mémoire, marqués par des journées souvent stressantes et épuisantes.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à ***Madame Gasmi Sarah****, notre promotrice, pour son encadrement rigoureux, sa bienveillance.*

Nos remerciements les plus sincères vont également à ***Madame Yagoub Asmaa****, notre co-promotrice, pour tout ce qu'elle a fait pour nous. Toujours disponible, à l'écoute et généreuse de son temps. Elle a su nous guider avec justesse, nous encourager dans les moments de doute, et nous transmettre sa passion pour la recherche.*

Nous souhaitons remercier les ***membres du jury*** *pour leur ferveur et leur dévouement, ainsi que pour leur honorable présence et le temps précieux qu'ils ont consacré à l'évaluation de notre travail*

Nous souhaitons adresser de très chaleureux remerciements aux personnes suivantes, pour leur disponibilité, pour tout ce qu'ils nous ont apporté, et pour avoir accepté de nous consacrer un peu de leur temps précieux :

Professeur Karine BENACHOUR*– Directrice du Laboratoire de Recherche en Biologie et Pharmacologie Expérimentales, Médéa, de nous avoir admise à travailler dans ledit Laboratoire.*

Professeur Mustapha OUMOUNA *– Responsable de la Spécialité Immunologie / Immunologie et Maladies infectieuse à l'université de Médéa.*

Nous remercions aussi ***l'ingénieure Lamia*** *pour son aide précieuse, ainsi que tous les* ***enseignants-chercheurs*** *et* ***doctorants*** *du laboratoire pour leur accueil chaleureux, leurs conseils constructifs et la qualité des échanges. Travailler dans ce laboratoire a été une expérience enrichissante, à la fois sur le plan scientifique et humain.*

Une mention spéciale à ***Madame Hayat Tabouzi****, dont la disponibilité, la sensibilité et les retours attentifs nous ont profondément aidées à avancer avec confiance et clarté.*

Sincères remerciements à ***D.Semoune Ibrahim****,* ***D.RahmaniHamza****pour les efforts consacrés à l'accompagnement de ce travail.*

Nous adressons nos sincères remerciements à ***Madame TahtaouiHayet*** *pour son soutien constant, sa conscience professionnelle exemplaire et sa motivation communicative tout au long de la réalisation de ce travail. Sa disponibilité et ses encouragements nous ont été d'un grand réconfort dans les moments les plus exigeants du parcours.*

Nos remerciements vont particulièrement à ***Monsieur Chaouati Mustapha*** *et* ***Monsieur Benhafri Nadir*** *pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail, ainsi que pour la qualité de leurs conseils et des informations partagées.*

Dédicace

Aujourd'hui, en posant ces mots, je me remémore chaque épreuve traversée, chaque moment où la vie a mis ma résilience à l'épreuve. J'ai appris que même dans la souffrance, il existe toujours une lumière, une lueur d'espoir, un chemin à poursuivre.

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont été mes piliers, dans l'ombre comme dans la lumière.

Avant tout, je rends grâce à Dieu Tout-Puissant, le Miséricordieux, le Sage, pour m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance tout au long de ce parcours. Sans Sa volonté et Sa miséricorde, rien n'aurait été possible.

À Maman Leila et Maman Om Hani, deux femmes au cœur infiniment généreux, dont l'amour inconditionnel, les prières silencieuses et la tendresse indéfectible ont été le socle de ma force. Leur lumière discrète mais essentielle m'a guidée à chaque pas.

À Papa Deifallah et Papa Djilali, modèles de sagesse et de courage, dont la force tranquille, la patience bienveillante et les paroles empreintes de justesse ont toujours orienté mes choix avec douceur et conviction. Leur présence a été ma boussole dans les moments d'incertitude.

À mon cher grand-père Baba, pilier de notre famille, pour sa sagesse, sa bonté et sa tendresse infinie.

À ma grand-mère chérie, source inépuisable de douceur et de prières, dont la présence est une bénédiction quotidienne.

À ma tante Khadidja et ma tante Sihem, femmes précieuses au cœur immense, toujours présentes avec affection.

À Meryem, l'épouse de mon oncle, pour sa gentillesse et sa place si particulière au sein de notre famille.

À mes frères et sœurs de vie : Ahlam, Achwak, Fathi, Nabil, Farouk, Kamel et Riad, pour leur amour, leur complicité et leur confiance indéfectible.

À Hiba et Wiam, les épouses de mes frères, pour leur bienveillance, leur patience et leur chaleur humaine, ainsi qu'à leurs enfants, véritables rayons de soleil de notre famille.

À Saïd, le mari de ma sœur, ainsi qu'à leurs merveilleux enfants : Islam, Ayoub et Aymen, pour l'amour et la lumière qu'ils apportent chaque jour à notre famille.

À mes amies fidèles : Malika, Randa et Kenza, pour leur amitié sincère, leur présence rassurante et leur soutien inestimable.

Et enfin, à toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, partagent ma vie, me soutiennent, m'inspirent et m'aiment, cette dédicace vous est adressée avec tout mon cœur et ma plus profonde reconnaissance.

Noha

Dédicace

En écrivant ces lignes, une vive émotion m'envahit en repensant à chaque étape de ce chemin aux épreuves affrontées, aux incertitudes traversées, et à toutes les présences discrètes ou visibles qui m'ont tendu la main. Ce mémoire représente bien plus qu'un simple accomplissement universitaire : il incarne un parcours façonné par la foi, l'amour et la ténacité.

Avant toute chose, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers Dieu Tout-Puissant, Le Clément et Le Sage, pour m'avoir éclairée, soutenue et donné la force d'avancer. C'est grâce à Sa volonté et à Sa miséricorde que ce chemin a été possible.

Je dédie ce travail, avec tout mon amour et ma gratitude,

À ma chère mère Malika et à mon cher père Abderrazak , piliers de ma vie et de mon parcours.Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour la confiance précieuse que vous avez toujours placée en moi, pour les efforts constants, le soutien indéfectible et les sacrifices silencieux que vous avez consentis tout au long de mes années d'études.

Que Dieu, dans Sa grande miséricorde, accorde la guérison à mon père bien-aimé, lui donne une santé durable et prolonge vos vies dans la sérénité et l'amour. Votre présence est, et restera, ma plus grande richesse.

À mes frères et sœurs, ainsi qu'à leurs familles,Merci pour tout l'amour que vous m'avez offert, pour votre présence chaleureuse, vos mots réconfortants et votre affection constante. Vos marques d'attention, grandes ou discrètes, ont été un véritable soutien tout au long de ce parcours.

À ma chère cousine HayetTouhami et à Semoun Ibrahim, Je vous remercie sincèrement pour votre soutien constant, votre présence réconfortante durant les moments difficiles, et votre manière si chaleureuse de m'encourager et d'élever mon moral quand j'en avais le plus besoin. Votre bienveillance a été un véritable appui sur ce chemin.

À mon amie Manel, pour la beauté de son amitié, sa présence bienveillante, son écoute précieuse et les éclats de rire partagés, qui ont apporté lumière et chaleur tout au long de ce parcours.

Et à toutes les personnes chères à mon cœur, qu'elles soient proches ou éloignées, connues ou discrètes, mais qui, par un mot, un geste ou une pensée, ont contribué à ma progression et à mon épanouissement…

Merci du fond du cœur.

Ikram

Résumé

Introduction :

Le cancer colorectal (CCR) représente un enjeu majeur de santé publique, étant le troisième cancer le plus diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Face aux limites des traitements conventionnels, des alternatives mieux tolérées sont explorées. Le célécoxib, inhibiteur sélectif de la COX-2, présente des effets anti-inflammatoires et anticancéreux prometteurs. La vitamine C, reconnue pour ses propriétés antioxydantes, est étudiée pour son potentiel préventif et antiprolifératif. Leur association pourrait constituer une approche thérapeutique synergique, alliant efficacité et moindre toxicité.

Objectifs : Étudier l'impact du célécoxib et de la vitamine C sur les lésions précancéreuses induites dans un modèle murin BALB/c de cancer colorectal, et comparer l'effet de leur administration combinée ou séparée sur l'amélioration des signes précancéreux.

Le But : Le but de cette étude est d'évaluer l'effet préventif du célécoxib et de la vitamine C sur la progression des lésions précancéreuses du cancer colorectal chez la sourisBALB/C, dans un modèle expérimental, afin d'explorer des alternatives thérapeutiques ou complémentaires aux traitements classiques.

Matériels et méthodes : Les trente (30) souris mâles BALB/c âgées de 21 jours, pesant en moyenne 23 ± 2 g ont été réparties aléatoirement en six groupes de cinq animaux chacun. Le groupe 1 a servi de contrôle négatif et a reçu uniquement une injection de solution saline (NaCl 0,9 %). Le groupe 2, désigné comme contrôle positif, a été soumis à une induction tumorale par le 1,2-diméthylhydrazine (DMH). Le groupe 3 a également été exposé au DMH, selon un schéma spécifique comprenant 7 semaines consécutives d'injection, suivies de 4 semaines de repos. Le groupe 4 a reçu une induction par le DMH, combinée à une administration de vitamine C. Le groupe 5 a été soumis au DMH associé à un traitement au célécoxib. Enfin, le groupe 6 a reçu une induction par le DMH, accompagnée d'une co-administration combinée de célécoxib et de vitamine C.

Résultats : L'administration du DMH a induit chez les souris des lésions **précancéreuses** du côlon, caractérisées par la présence de foyers de cryptes aberrantes et des altérations histologiques. Le traitement par la vitamine C, le célécoxib ou leur association a permis de réduire significativement le nombre de ces foyers précancéreux, d'améliorer l'architecture tissulaire et de limiter l'inflammation et la dysplasie. Aucun effet secondaire notable sur la consommation alimentaire ou le comportement n'a été observé dans les groupes traités.

Conclusion : Ces travaux démontrent que la vitamine C et le célécoxib, seuls ou en association, exercent un effet protecteur contre l'apparition et la progression des lésions précancéreuses induites expérimentalement dans le côlon de la souris. Ces résultats ouvrent la voie à l'exploration de ces molécules comme stratégies préventives ou adjuvantes contre le cancer colorectal.

Mots clés : cancer colorectal CCR; DMH ; célécoxib ; vitamine c ; anti-inflammatoire ; antioxydant

Abstract

Introduction:

Colorectal cancer (CRC) represents a major public health issue, being the thirdmostdiagnosed cancer and the second leading cause of cancer-related death world wide. Facedwith the limitations of conventional treatments, better-tolerated alternatives are beingexplored. Celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, shows promising anti-inflammatory and anticancereffects. Vitamin C, recognized for itsantioxidant properties, is beingstudied for itspreventive and antiproliferative potential. Their combination could represent a synergistictherapeuticapproach, combiningefficacy and reducedtoxicity.

Aim: Tostudy the impact of celecoxib and vitamin C on precancerouslesionsinduced in a BALB/c mouse model of colorectal cancer, and to compare the effect of theircombined or separate administration on the improvement of precanceroussigns.

Results : DMH administration induced precancerous coloniclesions in mice, characterized by the presence of aberrant cryptfoci and histological changes. Treatment with vitamin C, celecoxib, or theircombination significantly reduced the number of theseprecancerouslesions, improved tissue architecture, and limited inflammation and dysplasia. No notable sideeffects on foodintake or behaviorwereobserved in the treated groups.

Conclusion : This study shows thatvitamin C and celecoxib, alone or in combination, provide a protective effectagainst the development and progression of experimentally induced precancerous coloniclesions in mice. Thesefindings support further exploration of these agents as preventive or adjuvant strategiesagainst colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer (CRC); DMH; celecoxib; vitamin C; anti-inflammatory; antioxidant

Résumé

ملخص

المقدمة :

يُعد سرطان القولون والمستقيم (CRC) مشكلة صحية عامة رئيسية، فهو ثالث أكثر أنواع السرطانات التي يتم تشخيصها بشكل متكرر وثاني أكثر أسباب الوفيات المرتبطة بالسرطان في جميع أنحاء العالم. وفي مواجهة محدودية العلاجات التقليدية، يجري استكشاف بدائل أفضل تحملاً. يتميز سيليكوكسيب، وهو مثبط انتقائي لـ COX-2، بتأثيرات واعدة مضادة للالتهابات ومضادة للسرطان. وتجري دراسة فيتامين C، المعروف بخصائصه المضادة للأكسدة، لإمكاناته الوقائية والمضادة للتكاثر. ويمكن أن يمثل الجمع بينهما نهجًا علاجيًا تآزريًا يجمع بين الفعالية وتقليل السمية.

الهدف:

دراسة تأثير سيليكوكسيب وفيتامين سي على الآفات السرطانية التي يسببها نموذج الفأر BALB/c لسرطان القولون والمستقيم، ومقارنة تأثير إدارتهما مجتمعة أو منفصلة على تحسن العلامات السرطانية.

النتائج:

أدى إعطاء DMH إلى ظهور آفات قولونية سابقة للتسرطن لدى الفئران، والتي اتسمت بوجود بؤر شاذة في الخلايا اللمفاوية وتغيرات نسيجية. أدى العلاج بفيتامين C أو سيليكوكسيب أو توليفة منهما إلى انخفاض ملحوظ في عدد هذه البؤر، وتحسين بنية الأنسجة، والحد من الالتهاب وخلل التنسج. لم تُلاحظ أي آثار جانبية كبيرة على استهلاك الطعام أو السلوك لدى المجموعات المعالجة.

الخلاصة:

يوضح هذا البحث أن فيتامين Cوسيليكوكسيب، بمفردهما أو معًا، يُمارسان تأثيرًا وقائيًا ضد ظهور وتطور الآفات السابقة للتسرطنالمُستحثة تجريبيًا في قولون الفئران. تُمهد هذه النتائج الطريق لاستكشاف هذه الجزيئات كاستراتيجيات وقائية أو مساعدة ضد سرطان القولون والمستقيم.

الكلمات الدلالية: سرطان القولون والمستقيم CRC؛ DMH؛ سيليكوكسيب؛ فيتامين ج؛ مضاد للالتهابات؛ مضاد للأكسدة

Table des matières

Remerciements 2
Dédicace 3
Dédicace 4
Résumé 5
Liste des figures 10
Liste des tableaux 12
Liste des abreviations 13
Introduction 14
Chapitre I. Revue de littérature 17
I.1Côlon 17
I.1.1 Rappel anatomique 17
I.1.2 Rappel histologique 18
I.1.3Physiologie du côlon 19
I.1.4 Physiopathologie 19
I.2 Cancer du colon 21
I.2.1 Définition et généralité 21
I.2.2 L'incidence d cancer de colon dans le monde 21
I.2. 3Aspects morphologiques et évolutifs des lésions précancéreuses et tumorales du côlon 24
I.2.4 Aspects macroscopiques et microscopiques du CCR 27
I.2.5 Les étapes de la carcinogenèse 29
I.2.6 Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux 30
I.2.7Phénotypes moléculaires 31
I.2.8 Facteur de risque 32
I.3. Conception de la formulation pharmacologique 33
I.3.1.Célécoxib 33
I.3.2.Vitamine c 38
I.3.3 Les émulsions 41
Chapitre II. Matériels et méthodes 43
II.1 Matériels 43
II.1.1 Matériel biologique : souris et conditions d'hébergement 43
II.1.2 Produits chimiques expérimentaux 44
II.1.3 Préparation DMH 44
II.1.4 Préparation PBS 44
II.1.5Préparation de traitement 45

Sommaire

II.1.6 Design expérimental 45
II.2 Méthodes 46
II.2.1 Injection intra péritonéale et gavage 46
II.2.2 Sacrifice et collecte d'échantillons 47
II.2.3Étude histologique 49
II.2.4L'Analysa statistique L 54
Chapitre III. Résultats et interprétations 55
III.1L'Analysa statistique 55
III.1.1L'Analyse des poids des souris - Traitement DMH 55
III.1.2Analyse nourriture par groupe : 56
III. 2 Observation macroscopique et microscopique du colon coloré au bleu de méthylène 57
III.3 L'analyse histopathologique du colon 60
III.4 L'analyse histopathologique du foie 63
Chapitre IV. Discussion et interprétation 66
IV.1 Concernant l'effet de DMH 66
IV.2 Concernant les résultats de l'effet de vitamine c 67
IV.3 Concernant les résultats de l'effet de célécoxib 68
Chapitre V. Conclusion et perspectives 69
Chapitre VI. Bibliographie 70

Liste des figures

N	Titre	Page
1.1	localisation abdominale et les différentes parties de l'intestin gros.	17
1.2	Organisation histologique de base de la paroi du côlon.	19
1.3	Répartition des nouveaux cas de cancer chez les hommes et les femmes dans le monde en 2022.	22
1.4	Répartition des nouveaux cas de cancer chez les hommes les femmes dans l'Algérie en 2022.	23
1.5	Aspect macroscopique des polypes.	26
1.6	Progression tumorale colique de l'hyperplasie aberrante au carcinome via des altérations génétiques et inflammatoires	27
1.7	les différents types d'ADK.	28
1.8	Adénocarcinome colique (macroscopique: Bourgeonnante).	29
1.9	Diagramme de la séquence adénome-carcinome illustrant le développement du cancer colorectal ainsi que le stade tumoral primaire (T) correspondant.	30
1.10	Métabolisme hépatique du célécoxib impliquant les enzymes CYP2C9, CYP3A4, ADH et UGTs .	35
1.11	Voies de signalisation modulées par le célécoxib : inhibition de la COX-2 et effets sur l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse et le cycle cellulaire.	36
1.12	Voies de signalisation de la COX-2 et des prostaglandines dans la tumorigenèse du cancer colorectal	37
1.13	Fonctions biologiques et métabolisme de la vitamine C : rôles antioxydants, enzymatiques et réducteurs.	39
2.0	Conception de l'étude (Schémas représentant le study design)	43
2.1	Souri BALB/c.	43
2.2	les cages des souris.	44
2.3	Intra péritonéale (IP).	46
2.4	Gavage orale.	47
2.5	la boite de morte	48
2.6	fixation de la souris	48
2.7	Dissection.	48
2.8	prélèvement du colon	49

Liste des figures

2.9	fixation des organes.	49
2.10	Coloration histologique du côlon au bleu de méthylène et observation en microscopie optique.	50
2.11	Préparation des organes dans les casettes.	50
2.12	les Baines de déshydratation.	51
2.13	Étuve de séchage et distributeur de paraffine utilisés dans la préparation histologique des tissus.	52
2.14	les bloques de paraffine	52
2.15	microtome semi-automatique SLEE.	53
3.1	Variation du poids corporel des souris selon les groupes expérimentaux .	55
3.2	Evolution de la consommation de nourriture par les groupe traité (vitamine c ;célécoxib ;combinaison)	56
3.3	Observation du côlon proximal au bleu de méthylène G X4 – Groupe I (Témoin).	58
3.4	Effet du DMH sur la morphologie colique chez la souris (coloration Bleue de méthylène, x10 et x4)	58
3.5:	Observation du côlon au bleu de méthylène	59
3.6	coupe histologique de colon sain **(**coloration H&E, x10 et x40)	60
3.7	Altérations histopathologiques du côlon induites par le DMH chez la souris (H&E, x10/x40)	61
3.8	Effet du traitement par Vitamine C, célécoxib et leur combinaison sur la morphologie colique chez la souris (coloration H&E, x10 et x40).	62
3.9	coupe histologique de foie sain **(**coloration H&E, x10 et x40)	63
3.10	Effets cytotoxiques du DMH sur le parenchyme hépatique : observation histologique (coloration H&E, x10 et x40)	64
3.11	Récupération partielle du tissu hépatique après arrêt du DMH (coloration H&E, x10 et x40).	65

Liste des tableaux

N	Titre	Page
1	signification de TNM	31
2.1	Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc	51
2.2	le protocole de coloration (H&E)	53
3.1	Tableau récapitulatif des groupes expérimentaux de souris.	59

LISTE DES ABREVIATIONS

ACF	Les foyers de cryptes aberrantes
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
APC	Adenomatouspolyposis coli
ASC	Ascorbate
CCR	Cancer colorectal
CIMP	Lephénotypeméthylateur des îlots CpG
CIN	L'instabilité chromosomique
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
DHA	Déshydroascorbate
DMH	1,2Diméthylhydrazine
IGF	Facteur de croissance analogue à l'insuline
KRAS	Kristen Rat Sarcoma viral oncogenehomolog
MAP	Polypose associée au gène MUTYH
MDT	Thérapie multidrogue
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MLH1	Mutlhomolog 1
MSI	L'instabilité des microsatellites
PAF	Polypose adénomateuse familiale
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SII	Syndrome de l'intestin irritable
SPJ	Syndrome de polypose juvénile
TP53	Tumorprotein p53

Introduction

Le côlon, segment terminal du tube digestif, peut être affecté par une large diversité de pathologies, allant de simples troubles fonctionnels à des affections organiques graves. Parmi les troubles fonctionnels, le syndrome de l'intestin irritable (SII) se distingue par des troubles du transit d'origine neuropsychologique, influencés par le stress via le système nerveux autonome (Farooqi and Tuma, 2025 ; Ishihara et al., 2019). En parallèle, des pathologies organiques telles que la maladie de Hirschsprung, la diverticulite, ou les colites inflammatoires (notamment les MICI) peuvent altérer la fonction colique de manière significative (Click and Regueiro, 2019).

Parmi ces affections, le cancer colorectal (CCR) se démarque par sa prévalence élevée et sa mortalité importante. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Le CCR résulte d'une transformation maligne progressive de la muqueuse colique, généralement via la cascade adénome-carcinome. Ce processus débute par des lésions précoces comme les foyers de cryptes aberrantes (FCA/ACF), considérés comme les premiers marqueurs morphologiques identifiables de la néoplasie colorectale (Heresbach et al., 1998 ; Cheng et Lai, 2003a). Ces foyers, principalement localisés dans le côlon distal, peuvent évoluer vers des polypes adénomateux, puis des adénocarcinomes invasifs (Castro et al., 2017).

Histologiquement, les adénocarcinomes lieberkhuniens représentent la majorité des CCR (environ 95 %), avec des degrés variables de différenciation (Safae et al., 2022). Leur développement repose sur une série d'altérations génétiques (ex. : mutations de APC, KRAS, TP53) et de perturbations des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la prolifération, la différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse. Ces altérations sont souvent déclenchées ou aggravées par un **stress oxydatif chronique**, résultant de l'accumulation excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui induisent des lésions à l'ADN, une instabilité chromosomique et une dérégulation des mécanismes de réparation (Cross et al., 1987 ; Sosa et al., 2013).

Face à la complexité biologique du CCR, l'identification de cibles thérapeutiques moléculaires constitue un enjeu majeur. Parmi les voies oncogéniques les plus impliquées figurent **PI3K/Akt/mTOR**, **Wnt/β-caténine**, **MAPK/ERK** et **NF-κB**, toutes favorisées par des médiateurs inflammatoires comme la prostaglandine E2 (PGE2), produite sous l'action de la **cyclooxygénase-2 (COX-2)** (Hsu et al., 2017 ; Lecarpentier et al., 2019 ; Karpisheh et al., 2020). Cette enzyme inductible est fortement exprimée dans les cellules tumorales

coliques, où elle favorise la prolifération, la migration, l'angiogenèse et la résistance à l'apoptose. L'inhibition de COX-2 par des agents pharmacologiques comme le **célécoxib** a montré des effets bénéfiques dans la réduction des polypes chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (Steinbach et al., 2000a ; Arber et al., 2006a).

Parallèlement, des approches complémentaires ciblant le stress oxydatif et les mécanismes épigénétiques sont en développement. La **vitamine C** (acide ascorbique), molécule antioxydante hydrosoluble, a démontré un potentiel anticancéreux notable dans divers modèles tumoraux, notamment dans le CCR. Elle agit à plusieurs niveaux : en tant que cofacteur des déméthylases KDM5, elle inhibe la voie PI3K/Akt/mTOR via une réduction de la triméthylation de l'histone H3K4, entraînant une suppression transcriptionnelle (Mustafi et al., 2021). Elle interfère également avec la voie Wnt/β-caténine en réduisant la translocation nucléaire de la β-caténine et l'expression de Snail, limitant ainsi la migration cellulaire (Kim et al., 2022). En ciblant les cellules KRAS/BRAF mutées à haute expression de GLUT1, la vitamine C provoque un stress oxydatif sélectif en raison de l'accumulation intracellulaire de déhydroascorbate (DHA), induisant une apoptose préférentielle (Yun et al., 2015). Elle a aussi été décrite comme inhibiteur potentiel des voies MAPK/ERK (Kim et al., 2012) et NF-κB (Son et al., 2004), soulignant son intérêt en tant qu'agent chimiopréventif.

Ainsi, la combinaison du célécoxib, inhibiteur sélectif de COX-2, et de la vitamine C, agent redox multifonctionnel, représente une stratégie thérapeutique potentiellement synergique contre le CCR. Leur action convergente sur des voies de signalisation clés et sur le microenvironnement tumoral pourrait renforcer l'efficacité anticancéreuse tout en réduisant les effets secondaires associés à l'utilisation prolongée des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ce mémoire est structuré en six chapitres. Le premier chapitre est consacré à une revue de la littérature portant sur l'anatomie et la physiologie du côlon, les bases du cancer colorectal, ainsi que les mécanismes moléculaires et les principales cibles thérapeutiques associées. Le deuxième chapitre décrit en détail le matériel et la méthodologie expérimentale employés pour étudier les effets du célécoxib, de la vitamine C, et de leur association sur un modèle murin BALB/c de carcinogenèse induite. Le troisième chapitre présente les principaux résultats obtenus, tandis que le quatrième les discute à la lumière des connaissances actuelles. Le cinquième chapitre expose la conclusion générale de l'étude ainsi que les

perspectives de recherche future. Enfin, le sixième chapitre rassemble la bibliographie utilisée.

Ce travail de recherche vise à explorer cette synergie, en évaluant les effets du célécoxib, de la vitamine C, ainsi que de leur association, sur la progression du cancer colorectal induit expérimentalement chez la souris BLBC/c par le 1,2-diméthylhydrazine (DMH)

Chapitre I. Revue de littérature

I.1Côlon

I.1.1 Rappel anatomique

Le colon Est un Partie centrale du gros intestin, situé entre le cæcum et le rectum, subdivisé en côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde. Il mesure en moyenne 1,5 mètre(Ellis and Mahadevan, 2014; Mirjalili et al., 2017) .

Le côlon forme une structure appelée *cadre colique* et se compose de quelque segments principaux (**Figure 1.1**) :

Le cæcum, situé dans la fosse iliaque droite à la jonction iléo-cæcale, est une poche initiale du côlon ascendant. Il reçoit l'iléon terminalvia la valvule iléo-cæcale**.** Bien que sans mésentère, il reste mobile**.** L'appendice**,** long de 6 à 10 cm, s'attache à sa paroi postéromédiale**,** souvent en position rétrocæcale**,** et reçoit sa vascularisation par lemésoappendice**.**

- **Le côlon ascendant :**rétropéritonéal, monte jusqu'au foie (angle colique droit) ;
- **Le côlon transverse :** le plus long et mobile, va de l'angle droit à l'angle colique gauche, fixé par le **ligament phrénicocolique**. Il est suspendu par le mésocôlon transverse ;
- **Le côlon descendant :**rétropéritonéal, descend le long du flanc gauche jusqu'au **côlon sigmoïde** ;
- **Le côlon sigmoïde :** en forme de S, relie le côlon gauche au rectum (Omole et al., 2025) ;
- **Le rectum :** fixe et rétro/sous-péritonéal, se termine au canal anal à hauteur de la sangle puborectale. Son ampoule stocke les matières fécales(M et al., 2020).

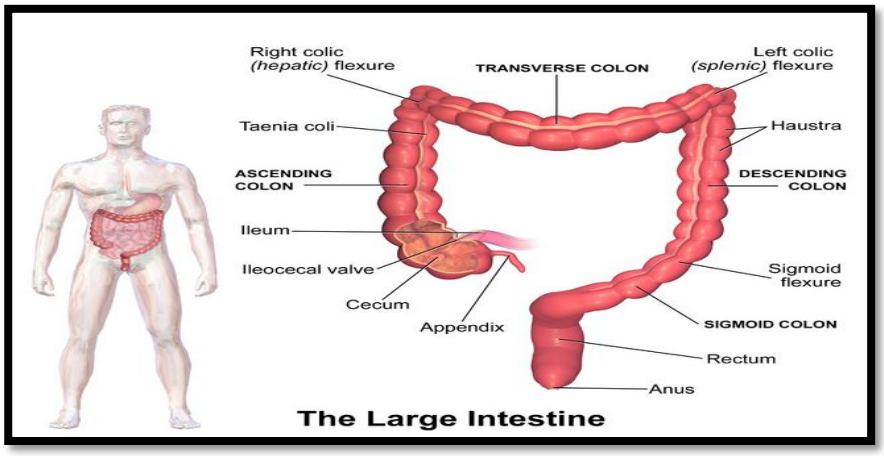


Figure 1.1 : localisation abdominale et les différentes parties de l'intestin gros(Omole et al., 2025).

I.1.2 Rappel histologique

La paroi du côlon, semblable à celle du reste du tube digestif, est constituée de cinq couches : muqueuse, musculaire muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse et séreuse. Contrairement à l'intestin grêle, elle ne possède pas de structures d'amplification de surface comme les villosités ou les valvules conniventes. Selon Kalmogho (2001)etGuennouni (2014), l'histologie du côlon et du rectum suit cette organisation (**Figure 1.2**):

- **La muqueuse :** couche la plus interne, est constituée d'un épithélium de revêtement qui s'enfonce en profondeur pour former les cryptes de Lieberkühn. Elle repose sur un chorion (ou tissu conjonctif lâche) riche en éléments lymphoïdes. Les glandes de Lieberkühn contiennent plusieurs types cellulaires :descellules caliciformes, productrices de mucus,descellulesabsorbantes,et des cellules souches, responsables du renouvellement cellulaire.

Cette muqueuse joue un rôle central dans les échanges entre la lumière intestinale et les tissus : elle permet l'absorption et la sécrétion d'ions (sodium, potassium, chlorure, bicarbonate) ainsi que de l'eau ;

- **La sous-muqueuse** est un tissu conjonctif dense qui renferme des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que le plexus nerveux de Meissner, intervenant dans la régulation de la sécrétion et du flux sanguin local ;
- **La musculeuse** comprend deux couches de muscle lisse : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale. Entre les deux se trouve le plexus nerveux d'Auerbach, qui coordonne les contractions péristaltiques, assurant la progression du contenu fécal vers le rectum ;
- **La séreuse** (ou adventice, selon la région du côlon) constitue la couche la plus externe. C'est une membrane fine qui sécrète un liquide séreux, permettant au côlon de glisser facilement contre les organes abdominaux environnants (Schäffler et al., 2004).

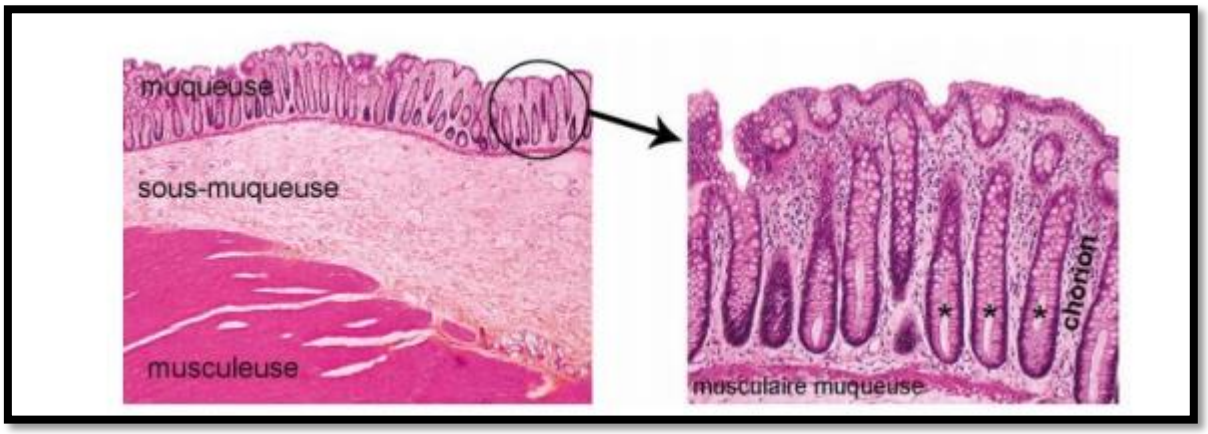


Figure 1.2 : Organisation histologique de base de la paroi du côlon.*(Dominique Wendum, 2014)*

I.1.3Physiologie du côlon

Le gros intestin a trois fonctions principales : l'absorption de l'eau et des électrolytes, la production et l'absorption de certaines vitamines, et la formation des selles. Une fois que les matières alimentaires arrivent dans le côlon, la plupart des nutriments et environ 90 % de l'eau ont déjà été absorbés dans l'intestin grêle. Le côlon ascendant absorbe l'eau restante et les nutriments, formant ainsi les selles. Le côlon descendant stocke les matières fécales, tandis que le côlon sigmoïde les pousse vers le rectum. Les matières fécales sont ensuite conservées dans le rectum jusqu'à leur élimination par défécation.(Azzouz and Sharma, 2025)

Le Rôle de la flore bactérienne dans le côlon. Le côlon abrite l'une des plus fortes densités bactériennes de l'organisme, avec près de 10^{11} à 10^{12} bactéries par gramme de contenu colique. Ce microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la santé digestive et globale de l'hôte. Il intervient dans la fermentation des fibres alimentaires, produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que l'acétate, le propionate et le butyrate. Ces métabolites fournissent de l'énergie aux cellules épithéliales coliques (notamment le butyrate), régulent l'inflammation locale, et maintiennent l'intégrité de la barrière intestinale(O'Hara and Shanahan, 2006).Le microbiote contribue aussi à la synthèse de vitamines (K, B9, B12), à la maturation du système immunitaire intestinal et à la protection contre les agents pathogènes par compétition et production de substances antimicrobiennes(Louis et al., 2014). Un déséquilibre du microbiote, appelé dysbiose, est associé à plusieurs pathologies digestives et systémiques, dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le cancer colorectal(Marchesi et al., 2016).

I.1.4 Physiopathologie

Le côlon peut être affecté par diverses pathologies, dont certaines sont dites fonctionnelles, telles que :

I.1.4.1 Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Le syndrome de l'intestin irritable serait lié à l'influence de facteurs psychologiques sur la motricité du côlon, via le système nerveux autonome extrinsèque. En période de stress, l'activité des contractions segmentaires peut être perturbée, devenant soit excessive, soit insuffisante, ce qui entraîne respectivement des diarrhées ou de la constipation(Farooqi and Tuma, 2025; Ishihara et al., 2019).

I.1.4.2Maladie de Hirschsprung (ou mégacôlon congénital)

La maladie de Hirschsprung est une malformation congénitale rare, caractérisée par l'absence de cellules nerveuses ganglionnaires (plexus d'Auerbach) dans une portion du côlon. Cette anomalie empêche la progression normale des selles, entraînant des troubles de la motilité intestinale et souvent une occlusion. Elle se manifeste dès la naissance, notamment par une constipation sévère ou une incapacité à évacuer le méconium.

I.1.4.3 Diverticulose et Diverticulite

La diverticulose est une affection dans laquelle de petites poches (diverticules) se forment dans la muqueuse du côlon, en raison d'un affaiblissement des couches musculaires de la paroi colique. Elle est fréquente chez les personnes âgées et souvent asymptomatiques. Lorsque ces poches s'infectent ou s'enflamment, on parle alors de diverticulite, qui se manifeste par des douleurs abdominales, des troubles du transit et parfois de la fièvre. On parle alors de maladie diverticulaire, un trouble très courant dans les pays industrialisés.

I.1.4.4 La colite

La colite désigne une inflammation du côlon, pouvant être d'origine inflammatoire, ischémique ou infectieuse.

Parmi les colites inflammatoires, on retrouve les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), regroupant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces affections provoquent une inflammation et une fibrose du tube digestif, altérant son fonctionnement. Leur origine reste inconnue, mais impliquerait une réaction immunitaire anormale. La rectocolite touche uniquement le côlon, tandis que la maladie de Crohn peut affecter l'ensemble du tractus digestif, de la bouche à l'anus.

La colite ischémique, plus fréquente chez les personnes âgées, est causée par une diminution du flux sanguin vers le côlon, entraînant des lésions inflammatoires. Elle peut résulter de l'athérosclérose, d'une hypotension, de thromboses ou d'occlusions intestinales.

Enfin, la colite infectieuse résulte d'une infection du côlon par des bactéries, virus ou parasites, souvent par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Les germes les plus courants incluent *E. coli, Salmonella, Shigella* et *Campylobacter*. Une forme particulière est liée à la prolifération de *Clostridium difficile*, qui peut survenir après une antibiothérapie, détruisant la flore intestinale normale et permettant à cette bactérie opportuniste de se développer, provoquant douleurs et diarrhées(Click and Regueiro, 2019).

I.2 Cancer du colon

I.2.1 Définition et généralité

Une tumeur se définit comme une prolifération anormale et excessive de cellules formant une masse tissulaire, plus ou moins semblable au tissu d'origine, qu'il soit adulte ou embryonnaire. Cette masse possède une autonomie de croissance, se manifestant par sa capacité à persister et à se développer indépendamment des mécanismes physiologiques de contrôle (Mosnier et al., 2005). On distingue principalement deux types de tumeurs : les tumeurs bénignes, telles que les polypes, qui restent localisées, et les tumeurs malignes, désignées par le terme de cancer, qui présentent un potentiel invasif et destructeur (Mosnier et al., 2005).

Le cancer résulte d'une prolifération désordonnée de cellules normales, échappant aux mécanismes habituels de régulation et de différenciation. Ces cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus voisins, les altérer, puis migrer vers d'autres organes à distance pour former des métastases (Mosnier et al., 2005). En raison de leurs nombreuses caractéristiques communes, les cancers touchant le côlon et le rectum sont regroupés sous l'appellation de cancer colorectal (CCR) (Jendrossek, 2013).

I.2.2 L'incidence d cancer de colon dans le monde

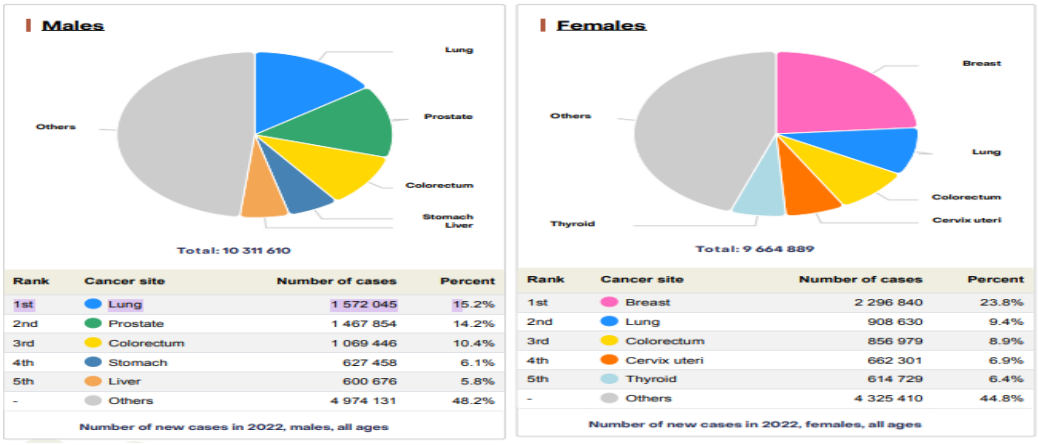
I.2.2.1 Situation mondiale du cancer colorectal

Le cancer colorectal représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Selon les données du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), environ 1,9 million de nouveaux cas ont été enregistrés en 2020, faisant de ce cancer la troisième tumeur maligne la plus fréquente après celles du poumon et du sein("Colorectal cancer," 2023).

En 2022, il représentait environ 9,6 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer dans le monde (Bray et al., 2024). La même année, près de 930 000 décès lui ont été attribués, soit 9,3 % de la mortalité globale par cancer.

L'Europe et l'Océanie affichent les taux d'incidence les plus élevés, tandis que les taux de mortalité sont particulièrement élevés en Europe de l'Est ("Colorectal cancer," n.d.). ("Colorectal cancer," 2023)

Le cancer colorectal touche légèrement plus les hommes que les femmes : en 2022, il occupait la 3e position chez les deux sexes, avec respectivement 1 069 446 cas (10,4 %) chez les hommes et 856 979 cas (8,9 %) chez les femmes("G L O B O C A N 2 0 2 2-worldf," n.d.) .



Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Lung	1 572 045	15.2%
2nd	Prostate	1 467 854	14.2%
3rd	Colorectum	1 069 446	10.4%
4th	Stomach	627 458	6.1%
5th	Liver	600 676	5.8%
-	Others	4 974 131	48.2%

Number of new cases in 2022, males, all ages

Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Breast	2 296 840	23.8%
2nd	Lung	908 630	9.4%
3rd	Colorectum	856 979	8.9%
4th	Cervix uteri	662 301	6.9%
5th	Thyroid	614 729	6.4%
-	Others	4 325 410	44.8%

Number of new cases in 2022, females, all ages

Figure 1.3 :Répartition des nouveaux cas de cancer chez les hommes et les femmes dans le monde en 2022("G L O B O C A N 2 0 2 2-worldf," n.d.)

L'incidence augmente avec l'âge, notamment après 50 ans, bien qu'une hausse préoccupante chez les moins de 50 ans ait été observée récemment dans certains pays à revenu élevé("Colorectal cancer," 2023).

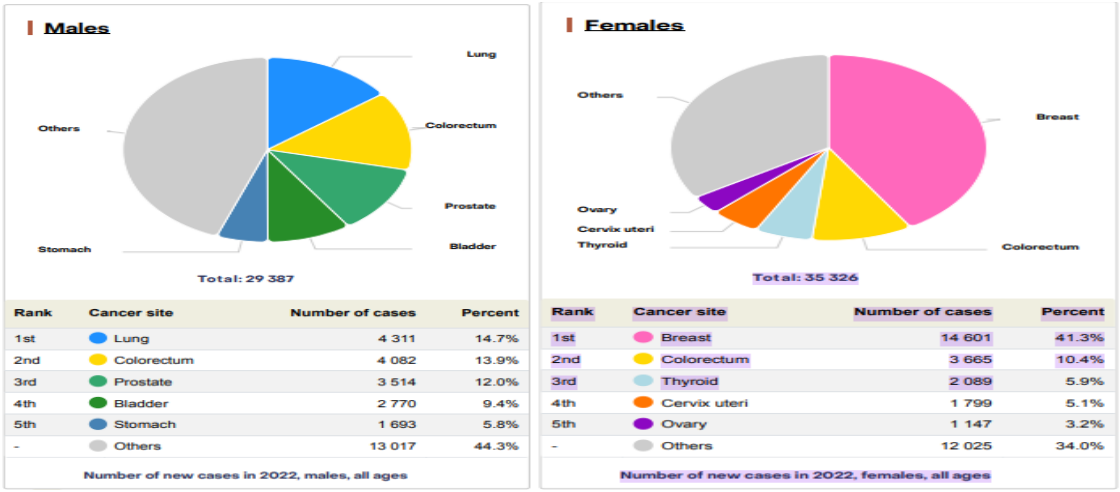
Les projections de l'OMS pour 2040 estiment que l'incidence mondiale pourrait atteindre 3,2 millions de nouveaux cas par an, soit une hausse de 63 % par rapport à 2020, tandis que la mortalité pourrait dépasser 1,6 million de décès, en augmentation de 73 % ("Colorectal cancer," 2023).

I.2.2.2 Situation du cancer colorectal en Algérie

En Algérie, le cancer colorectal constitue également une problématique croissante. D'après les données de GLOBOCAN 2022, on estime à 7 747 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués cette année-là, ce qui en fait le deuxième cancer le plus fréquent, représentant 12 % de l'ensemble des cas de cancer enregistrés ("GLOBOCAN 2022 Algeria," n.d.).

La mortalité associée est également élevée, avec 4 380 décès en 2022, plaçant ce cancer au troisième rang des causes de décès par cancer dans le pays (12,2 %) ("GLOBOCAN 2022 Algeria," n.d.).

Comme ailleurs, les hommes sont légèrement plus touchés : 4 082 cas (13,9 % des cancers masculins) contre 3 665 cas chez les femmes (10,4 %), soit une répartition globale de 52,7 % d'hommes contre 47,3 % de femmes ("GLOBOCAN 2022 Algeria," n.d.).



Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Lung	4 311	14.7%
2nd	Colorectum	4 082	13.9%
3rd	Prostate	3 514	12.0%
4th	Bladder	2 770	9.4%
5th	Stomach	1 693	5.8%
-	Others	13 017	44.3%

Number of new cases in 2022, males, all ages

Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Breast	14 601	41.3%
2nd	Colorectum	3 665	10.4%
3rd	Thyroid	2 089	5.9%
4th	Cervix uteri	1 799	5.1%
5th	Ovary	1 147	3.2%
-	Others	12 025	34.0%

Number of new cases in 2022, females, all ages

Figure 1.4 : Répartition des nouveaux cas de cancer chez les hommes les femmes dans l'Algérie en 2022("G L O B O C A N 2 0 2 2 ALGERIA," n.d.)

L'incidence augmente avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic de 57 ans chez les hommes et de 65 ans chez les femmes, selon le registre national du cancer de 2017("General Oncology Care in Algeria | SpringerLink," 2022).

Les tendances actuelles montrent une augmentation significative de l'incidence du cancer colorectal en Algérie. Entre 2019 et 2020, le nombre de cas déclarés a presque doublé (+94 %) selon les registres locaux .Par ailleurs, le Plan National Cancer 2015-2019 signale une progression annuelle moyenne de 7 % pour ce type de cancer. Depuis 2016, le cancer colorectal s'est ainsi hissé au 2e rang en incidence après le cancer du sein, et au 3e rang en termes de mortalité, derrière les cancers du poumon et du sein. (Herrag et al., 2024).

I.2.2.3 Incidence dans la wilaya de Médéa (2018–2022)

La wilaya de Médéa, qui comptait environ 1,06 million d'habitants en 2019 appartient au Réseau Centre des registres du cancer, aux côtés de wilayas telles qu'Alger, Blida, Tipaza ou Tizi Ouzou. Les données issues de ces registres indiquent que le profil épidémiologique de Médéa est comparable à celui des wilayas voisines : chez les hommes, le cancer colorectal figure parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués, rivalisant souvent avec le cancer de la prostate selon les années, tandis que chez les femmes, il occupe systématiquement la deuxième place derrière le cancer du sein (El Watan, 2025).

En 2020, pour l'ensemble des 13 wilayas du Réseau Centre incluant Médéa, 980 nouveaux cas de cancers du côlon-rectum ont été enregistrés chez les hommes, faisant de ce cancer le plus fréquent dans la population masculine cette année-là (El Watan, 2025). La même année, tous sexes confondus, le Réseau Centre a recensé un total de 13 695 nouveaux cas de cancers, dont 55 % concernaient des femmes et 45 % des hommes, reflétant notamment la forte incidence des cancers du sein et du côlon dans la région (37Degrés, 2025).

I.2. 3Aspects morphologiques et évolutifs des lésions précancéreuses et tumorales du côlon

Le CCR évolue de manière lente et progressive, typiquement sur une durée de 10 à 20 ans. Il suit une séquence lésionnelle caractéristique : crypte aberrante → adénome à dysplasie de bas grade → adénome à dysplasie de haut grade → carcinome invasif. L'adénocarcinome est la forme histologique prédominante, représentant environ 95 % des cas. Pour des considérations cliniques et thérapeutiques, on distingue généralement les carcinomes du côlon gauche (de l'angle gauche au sigmoïde) et les carcinomes rectaux (Benseddik, 2021).

I.2.3.1 Les tumeurs colorectales

Les tumeurs colorectales présentent des caractéristiques morphologiques et cliniques variables selon leur localisation anatomique. Les tumeurs du côlon droit adoptent le plus souvent une architecture exophytique, c'est-à-dire qu'elles se développent vers la lumière intestinale, et se manifestent généralement par des signes cliniques généraux, tels qu'-une anémie ferriprive secondaire à des saignements occultes chroniques (Sakorafas, Zouros et Peros, 2006 ; Houston et al., 2016). À l'inverse, les tumeurs du côlon gauche, souvent de type annulaire, peuvent entraîner un rétrécissement progressif de la lumière intestinale, se traduisant cliniquement par des troubles du transit, notamment une alternance constipation-diarrhée ou une occlusion intestinale (Sakorafas, Zouros et Peros, 2006 ; Houston et al., 2016). Cette différence topographique et morphologique reflète des trajectoires tumorales distinctes en termes de développement et de symptomatologie.

I.2.3.2 Les foyers de cryptes aberrantes (FCA/ACF)

Le développement du cancer colorectal débute fréquemment par une phase d'hyperprolifération de l'épithélium colique, aboutissant à l'apparition des foyers de cryptes aberrantes (FCA), également appelés aberrant cryptfoci (ACF). Ces micro-lésions précoces,

principalement localisées dans le côlon distal (Cheng et Lai, 2003a), représentent les premiers marqueurs morphologiques identifiables du néoplasie colorectale. Sur le plan histologique, elles peuvent se manifester sous forme d'hyperplasie, caractérisée par une prolifération accrue mais ordonnée de cellules, ou de dysplasie, marquée par des altérations nucléaires, cytoplasmiques et architecturales traduisant une dérégulation des processus de différenciation cellulaire. Les FCA se distinguent par des cryptes coliques dilatées, un épithélium épaissi, appauvri en mucines, et une organisation désorganisée (Heresbach et al., 1998 ; Heresbach et al., 2003). Bien que non invasives à ce stade, ces lésions peuvent évoluer vers un adénome en cas de persistance et d'accumulation de mutations génétiques favorisant leur progression (Ban et al., 2014).

I.2.3.3 Les polypes et leur rôle dans la carcinogenèse

Les polypes du côlon représentent des lésions précancéreuses majeures dans la cascade adénome-carcinome, puisque plus de 95 % des adénocarcinomes colorectaux en dérivent (Castro et al., 2017). Les polypes néoplasiques comprennent notamment les polypes adénomateux et les polypes dentelés. Ces derniers, en particulier les polypes sessiles dentelés du côlon proximal, présentent un risque faible de transformation maligne en l'absence de dysplasie, mais ce risque devient significatif dès l'apparition de signes dysplasiques. L'adénome dentelé traditionnel, localisé préférentiellement dans le côlon distal, est associé à un potentiel élevé de cancérisation (Dabbous et al., 2019). À côté de ces formes, les polypes non néoplasiques tels que les polypes hyperplasiques, juvéniles, hamartomateux et lespseudopolypes inflammatoires ont en général un potentiel malin très limité. Les polypes juvéniles, typiquement observés chez l'enfant dans la région rectosigmoïde, sont bénins et ne présentent pas de risque significatif de transformation, sauf dans le cadre de syndromes héréditaires (Raab et al., 2018).

La transformation maligne des polypes est généralement déclenchée par l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, tels que APC et MLH1. Ce processus peut être favorisé par des syndromes génétiques héréditaires tels que la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de polypose juvénile (SPJ), tous deux à transmission autosomique dominante, ainsi que par la polypose associée au gène MUTYH (MAP), de transmission autosomique récessive. Ces affections augmentent considérablement le risque de cancer colorectal à un âge précoce (Castro et al., 2017 ; Dabbous et al., 2019 ; Raab et al., 2018).

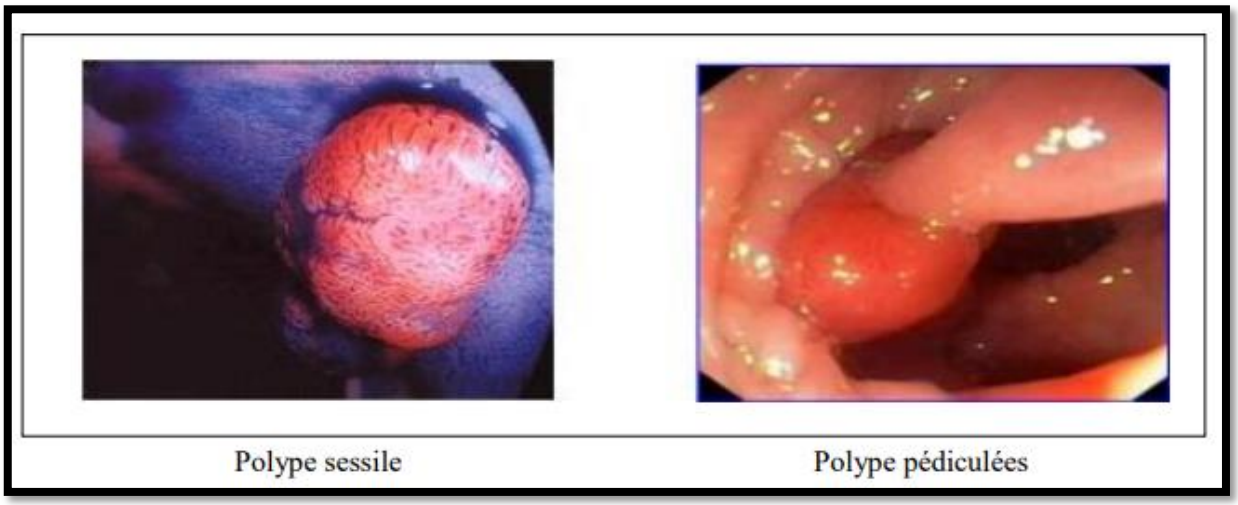


Figure 1.5 : Aspect macroscopique des polypes. (Müller, 2000).

I.2.3.4 Adénome du cancer colorectal

L'adénome colorectal est une lésion précurseur fréquente du cancer colorectal. Il s'agit d'une tumeur bénigne épithéliale qui peut évoluer progressivement vers un carcinome invasif par accumulation de mutations génétiques. L'adénome est caractérisé histologiquement par une prolifération glandulaire dysplasique de l'épithélium colique, avec différents types architecturaux : tubulaire, tubulo-villeux, ou villeux, ce dernier présentant un risque plus élevé de transformation maligne (Nagtegaal et al., 2020).

La progression de l'adénome vers le carcinome colorectal est généralement associée à une séquence bien établie d'altérations moléculaires, notamment des mutations des gènes APC, KRAS, et TP53, ainsi qu'à des modifications épigénétiques(Fearon and Vogelstein, 1990). Cliniquement, la détection précoce et l'exérèse des adénomes permettent de prévenir le développement du cancer colorectal, ce qui souligne l'importance des programmes de dépistage par coloscopie (Winawer et al., 1993).

Histologiquement, l'adénome présente une architecture glandulaire désorganisée, une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, une hyperchromasie nucléaire et une stratification cellulaire, caractéristiques de la dysplasie de bas grade à haute grade selon le degré d'anomalie cellulaire(Cairns et al., 2010).

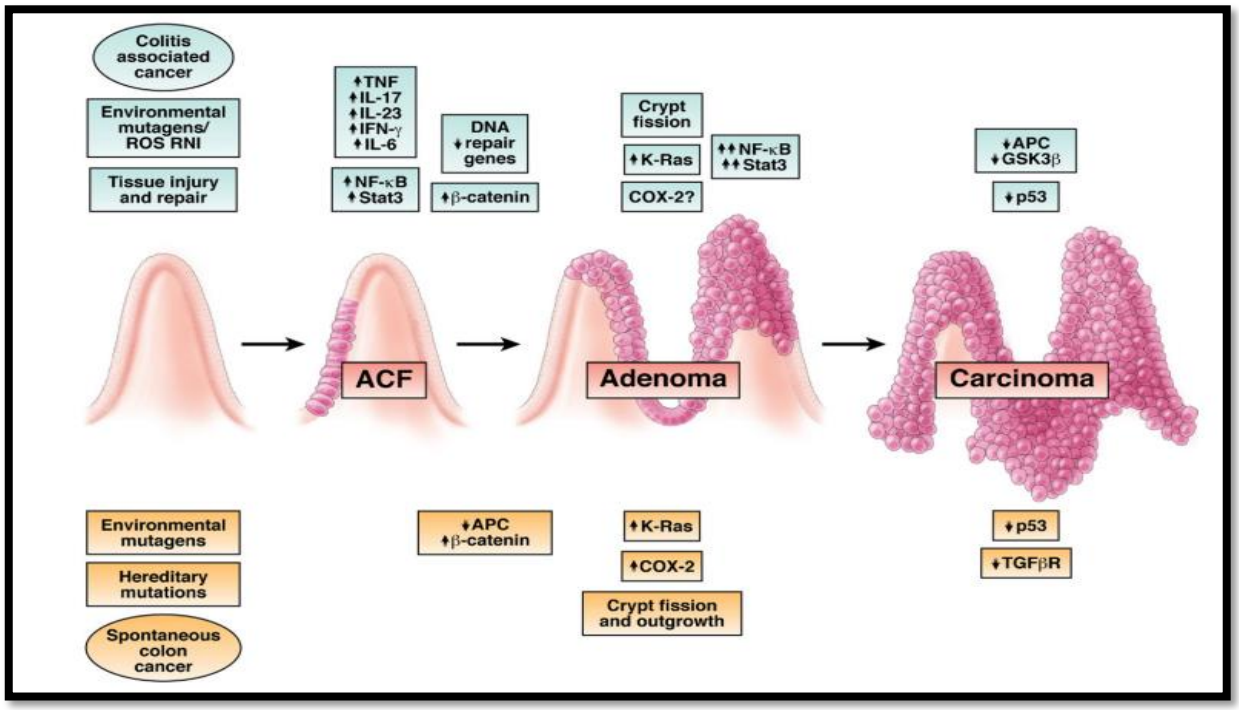


Figure 1.6: Progression tumorale colique : de l'hyperplasie aberrante au carcinome via des altérations génétiques et inflammatoires(Terzić et al., 2010).

I.2.4 Aspects macroscopiques et microscopiques du CCR

I.2.4.1 Aspects microscopiques

La majorité des CCR sont des adénocarcinomes, bien que d'autres formes histologiques rares puissent être rencontrées, comme les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les sarcomes et les carcinomes épidermoïdes, surtout dans le rectum (Cuffy et al., 2006).

I.2.4.1.1 Adénocarcinome lieberkhunien

Il s'agit du type histologique le plus fréquent, représentant 95 % des CCR. Il résulte de la prolifération tumorale des glandes coliques. Selon leur différenciation, on distingue :

- Bien différenciés : 75 % des cas
- Moyennement différenciés : 10 %
- Peu différenciés ou indifférenciés : 5 %, avec une perte notable de l'architecture glandulaire (Safae et al. 2022)

I.2.4.1.2 Adénocarcinomemucineux

Correspond à 17 % des CCR. Il se caractérise par une sécrétion abondante de mucine, occupant plus de 50 % de la tumeur (Safae, 2022).

I.2.4.1.3 Carcinome épidermoïde

Très rare au niveau colique, représentant seulement 0,1 % des cas.

I.2.4.1.4 Types histologiques rares

- Lymphomes non hodgkiniens coliques : 1–2 % des CCR
- Léiomyosarcomes : issus du muscle lisse du côlon
- Tumeurs carcinoïdes coliques : <10 % des tumeurs carcinoïdes digestives

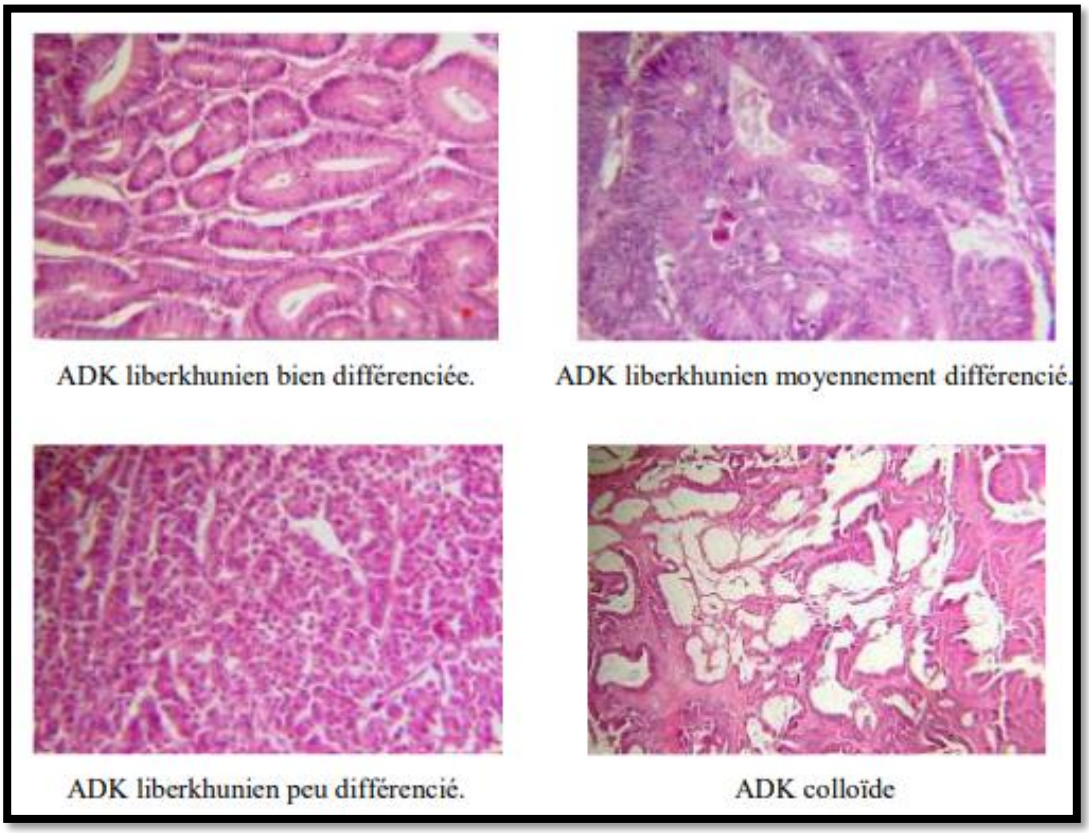


Figure 1.7: les différents types d'ADK (Sedkaoui, 2015).

I.2.4.2 Aspects macroscopiques

L'aspect macroscopique du CCR dépend de son évolution, du diamètre colique et de la consistance des selles, la déshydratation favorisant l'ulcération (Potet et al., 1974).

Côlon transverse et descendant **:** Formes ulcéro-infiltrantes, entraînant une sténose typique en « virole » (Boutaibi, 2018).Les Formes macroscopiques principales :

- **Bourgeonnantes ou végétantes :** Masses exophytiques sessiles, érodées, pouvant causer une sténose. Fréquentes dans le côlon droit, notamment au cæcum.
- **Linite plastique :** Rare, aspect de segment colique épaissi et rigide (rectum ou côlon gauche), potentiellement sténosant.
- **Adénocarcinomes minutes :** Tumeurs très petites, polypoïdes ou planes, souvent détectées précocement.

Souvent, ces formes macroscopiques coexistent avec des polypes adénomateux en nombre variable (Simony, 2007).

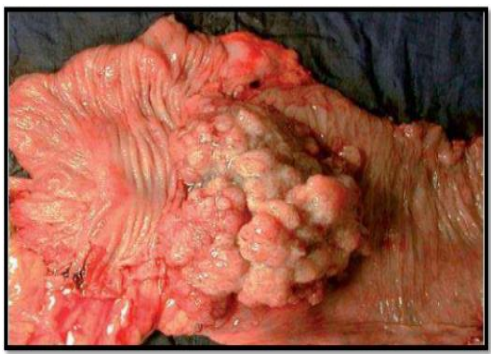


Figure 1.8: Adénocarcinome colique (macroscopique: Bourgeonnante) (Boutaiba, 2018)

I.2.5 Les étapes de la carcinogenèse

Le cancer colorectal se forme en plusieurs étapes, allant de changements précoces dans les cellules du côlon jusqu'à l'apparition d'une tumeur cancéreuse. Ces étapes se développent lentement, sur plusieurs années, à cause de mutations génétiques et de modifications dans le fonctionnement cellulaire. Comprendre ces étapes aide à mieux prévenir et détecter le cancer à un stade précoce. Ce processus évolutif peut être schématiquement divisé en quatre grandes phases : l'initiation, la promotion, la progression et la métastase**. (Figure1.9)**

I.2.5.1. Initiation

Cette première phase implique des altérations génétiques irréversibles, comme la formation d'adduits à l'ADN, dus à la fixation covalente de substances cancérigènes à l'ADN. Ces adduits, observés dans la muqueuse colique humaine, peuvent être réparés ou éliminés par apoptose. Leur persistance peut induire des mutations dans les gènes régulant la prolifération cellulaire, initiant ainsi la formation de néoplasmes bénins (adénomes).(Keum and Giovannucci, 2019;Pfohl-Leszkowicz et al, 1995)

I.2.5.2. Promotion

Les cellules mutées acquièrent un avantage de croissance et prolifèrent activement, ce qui mène à la constitution de néoplasmes visibles. Cette phase reflète une expansion clonale des cellules altérées.(Keum and Giovannucci, 2019)

I.2.5.3. Progression

De nouvelles modifications génétiques et épigénétiques surviennent, rendant les cellules tumorales plus agressives et invasives. Elles acquièrent des propriétés de migration et d'invasion tissulaire.(Carethers and Jung, 2015)

I.2.5.4. Métastase

À ce stade final, les cellules cancéreuses disséminent vers d'autres organes (souvent foie et poumons) via les voies sanguines ou lymphatiques. Ce processus peut s'étendre sur plusieurs années, voire décennies.(Carethers and Jung, 2015).

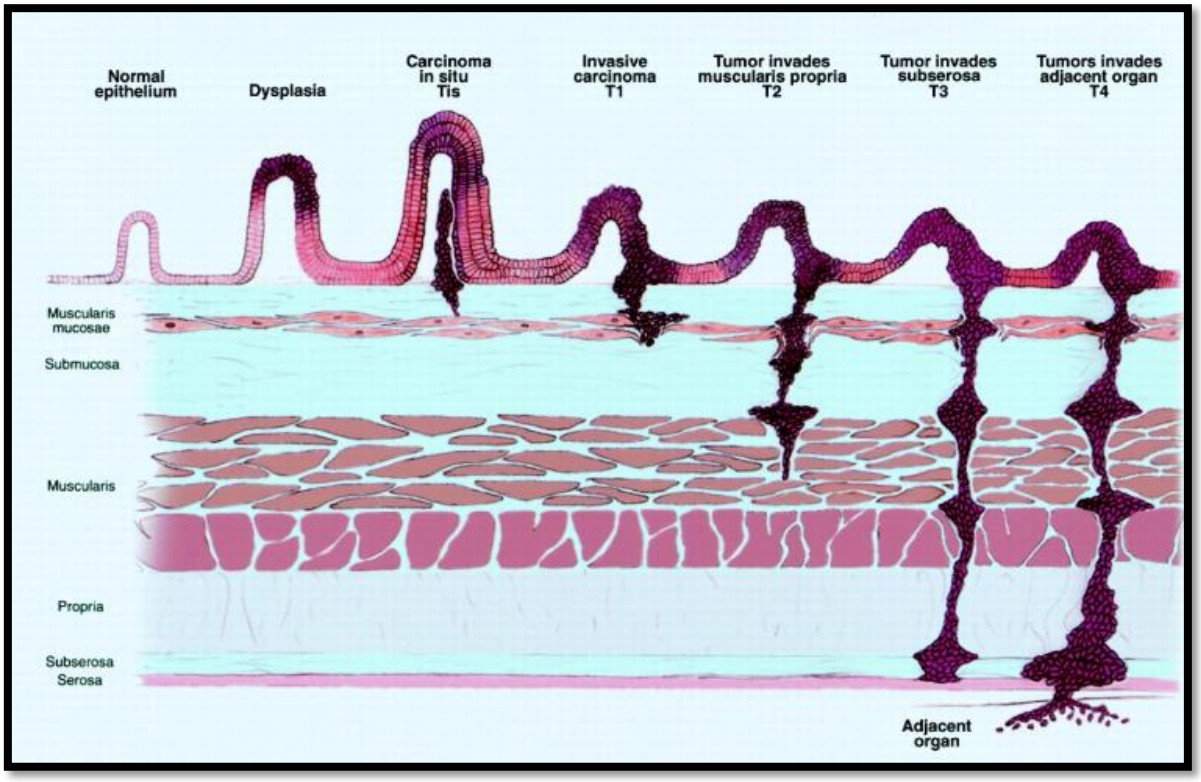


Figure 1.9: Diagramme de la séquence adénome-carcinome illustrant le développement du cancer colorectal ainsi que le stade tumoral primaire (T) correspondant.(Iyer et al., 2002)

I.2.6 Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux

L'étendue de la tumeur à travers la paroi du côlon et la présence de métastases dans les ganglions lymphatiques sont les facteurs pronostiques les plus significatifs et indépendants dans le cancer colorectal.

Le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est la classification la plus couramment employée en oncologie pour les tumeurs cancéreuses solides, fournissant un langage universel aux médecins pour décrire l'étendue du cancer, où :

T représente la **tumeur** primitive.

N indique l'atteinte des **ganglions** lymphatiques régionaux (nodes).

M signale la présence de **métastases** à distance (Rosen and Sapra, 2025).

Tableau 1.1 : signification de TNM(Bruening et al., 2014; Keung and Gershenwald, 2018).

Tumeur	TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
	T0	Aucune tumeur primitive n'est détectée.
	Tis	La tumeur est un carcinome in situ, avec envahissement limité à l'épithélium

		ou à la lamina proprio (la couche de tissu conjonctif sous l'épithélium)
	T1	La tumeur s'est étendue à la sous-muqueuse (la couche de tissu sous la muqueuse)
	T2	La tumeur a envahi la musculeuse (la couche musculaire).
	T3	La tumeur a traversé la musculeuse et atteint la sous-séreuse (la couche de tissu conjonctif sous la séreuse) ou les tissus autour du rectum et du côlon qui ne sont pas recouverts par le péritoine.
	T4	La tumeur a atteint la séreuse (la membrane externe) ou s'est étendue aux organes voisins. **T4a :** La tumeur a perforé le péritoine viscéral (la membrane qui recouvre les organes abdominaux). **T4b :** La tumeur a adhéré à un organe voisin ou l'a envahi.
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	Nx	Les ganglions lymphatiques régionaux n'ont pas pu être évalués.
	N0	Il n'y a pas de métastase (propagation) aux ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Il y a métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux. **N1a :** Métastase dans 1 ganglion lymphatique. **N1b :** Métastase dans 2 ou 3 ganglions lymphatiques. **N1c :** Présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux satellites dans la sous-séreuse ou dans les tissus autour du côlon ou du rectum qui ne sont pas recouverts par le péritoine, sans métastase ganglionnaire régionale.
	N2	Il y a métastase dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux. **N2a :** Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques. **N2b :** Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques.
Métastases à distance (M)	M0	Il n'y a pas de signe de métastase à distance.
	M1	Des métastases à distance sont présentes. **M1a :** Les métastases sont limitées à un seul organe (par exemple, le foie, le poumon ou l'ovaire) ou à un ou plusieurs ganglions lymphatiques non régionaux.

I.2.7Phénotypes moléculaires

La cancérogenèse du cancer colorectal (CCR) repose sur trois grands types de perturbations génétiques et épigénétiques : l'instabilité chromosomique (CIN), le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP) et l'instabilité des microsatellites (MSI).(Li et al., 2024)

I.2.7.1 L'instabilité chromosomique (CIN)

L'instabilité chromosomique est le mécanisme le plus fréquent dans le CCR sporadique, présent dans environ 85 % des cas. Elle se manifeste par des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes, telles que des pertes, des duplications ou des translocations. Ces anomalies sont généralement liées à des défauts lors de la mitose, notamment au niveau des protéines du point de contrôle mitotique ou de la duplication des centrosomes, entraînant

une division cellulaire désorganisée et favorisant l'apparition de cellules cancéreuses. (Siri et al., 2021)

I.2.*7*.2. Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)

Le CIMP est un phénomène épigénétique marqué par une hyperméthylation étendue des îlots CpG dans les régions promotrices de gènes suppresseurs de tumeurs. Cette méthylation empêche la transcription de ces gènes, favorisant ainsi le développement tumoral. L'origine du CIMP reste encore peu claire, et il n'existe pas encore de critères standardisés universels pour classifier ses sous-types. Ce phénotype est retrouvé dans environ 20 % des cas de CCR. (Ogino and Goel, 2008)

I.2.*7*.3 L'instabilité des microsatellites (MSI)

Le MSI résulte d'une accumulation d'erreurs dans les séquences répétées d'ADN appelées microsatellites, due à une défaillance du système de réparation des mésappariements de l'ADN. Cela est souvent lié à une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, empêchant son expression. Ce mécanisme est observé dans environ 15 % des cas de CCR sporadique. (Ogino and Goel, 2008)

I.2.8 Facteur de risque

I.2.8.1 Âge

L'avancée en âge constitue un facteur de risque majeur pour l'incidence du cancer colorectal (CCR). Les personnes de plus de 50 ans sont particulièrement à haut risque, représentant plus de 90 % de l'ensemble des cas de CCR(Sung et al., 2021).

I.2.*8*.2 Héréditaires

les plus fréquentes de cancer colorectal (CCR) sont liées à des mutations germinales dans le gène APC (polypose adénomateuse familiale)(La Vecchia and Sebastián, 2020; Zhang and Shay, 2017) et dans les gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (syndrome de Lynch) (L et al., 2019). Bien que ces mutations augmentent fortement le risque de CCR (Yurgelun et al., 2017), elles ne représentent qu'environ 5 % des cas (L et al., 2019). Une proportion plus élevée (16 %) de syndromes héréditaires a été rapportée dans les CCR à début précoce (EOCRC) (Pearlman et al., 2017). Des études GWAS ont également identifié de nouveaux variants génétiques associés au risque de CCR, nécessitant des recherches supplémentaires pour en comprendre les implications cliniques. Des études futures pourraient ainsi révéler des variants rares (prévalence 0,05–5 %) (Montazeri et al., 2020).

I.2.*8*.3 Mode de vie

Plusieurs facteurs liés au mode de vie ont été identifiés comme augmentant significativement le risque de cancer colorectal (CCR). La consommation excessive d'alcool (≥ 50 g/jour) est associée à une élévation du risque, possiblement par des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, altérant ainsi l'expression génique et la stabilité du génome (McNabb et al., 2020 ; Thanikachalam and Khan, 2019). Le tabagisme constitue également un facteur de risque bien établi, avec un effet dose-dépendant. L'exposition chronique à des substances carcinogènes contenues dans la fumée de cigarette induit des mutations somatiques dans les cellules de la muqueuse colorectale, favorisant la transformation maligne (Cheng et al., 2015 ; Pande et al., 2010). Par ailleurs, l'obésité contribue au développement du CCR par le biais de mécanismes métaboliques et inflammatoires impliquant notamment une hyperinsulinémie, une élévation du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF), ainsi que des altérations de la composition et du métabolisme des acides biliaires au niveau colique (Lauby-Secretan et al., 2016).

I.3. Conception de la formulation pharmacologique

I.3.1.Célécoxib

Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Sur le plan chimique, le célécoxib est un dérivé de la pyrazole dont le nom IUPAC est 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl) pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide, avec la formule moléculaire $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$. il est couramment utilisé dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, ainsi que pour la prise en charge de la douleur aiguë (Fort, 1999; Clemett and Goa, 2000). Au-delà de ses indications classiques, le célécoxib a suscité un intérêt considérable en oncologie, notamment dans la prévention du cancer colorectal. Il a été employé comme traitement adjuvant à la chirurgie pour réduire le nombre de polypes adénomateux colorectaux chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF), un syndrome héréditaire prédisposant au cancer colorectal (Steinbach et al., 2000a; Arber et al., 2006a). Son activité pharmacologique repose principalement sur l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2 (COX-2), également appelée prostaglandine G/H synthase-2, une enzyme codée par le gène PTGS2, impliquée dans la biosynthèse des prostaglandines (PG) pro-inflammatoires. Les deux isoformes de cette enzyme, PTGS1 (COX-1) et PTGS2 (COX-2), possèdent à la fois des fonctions cyclooxygénase et hydroperoxydase, mais seules les isoformes inductibles, en

particulier COX-2, sont ciblées par le célécoxib pour limiter la réponse inflammatoire (Davies et al., 2000a).

I.3.1.1. Pharmacocinétique

Le célécoxib est un agent pharmacologique administré par voie orale dont l'absorption digestive est rapide, atteignant des concentrations plasmatiques maximales environ trois heures après ingestion (Paulson et al., 2000). Il subit un métabolisme hépatique quasi exclusif, avec une excrétion négligeable sous forme inchangée. L'élimination du médicament s'effectue principalement par les voies biliaire (fèces) et urinaire (Solomon et al., 2008).

Le principal processus métabolique du célécoxib repose sur l'action de l'enzyme cytochrome P450 CYP2C9, qui transforme le composé en hydroxycélécoxib. Une contribution mineure est également assurée par le CYP3A4 (<25 %) (Davies et al., 2000a ; Paulson et al., 2000 ; Sandberg et al., 2002). L'hydroxycélécoxib est ensuite converti en carboxycélécoxib via les enzymes alcool déshydrogénases ADH1 et ADH2, puis conjugué à l'acide glucuronique. Ces métabolites sont biologiquement inactifs (Davies et al., 2000a).

La variabilité génétique du CYP2C9 influence significativement la pharmacocinétique du célécoxib. Les individus porteurs de variantshypofonctionnels tels que l'allèle *3 présentent une réduction de la clairance métabolique, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique du médicament (Sandberg et al., 2002 ; Tang et al., 2001). Cette observation souligne l'importance de considérer les interactions médicamenteuses impliquant des inhibiteurs du CYP2C9 lors de l'administration de célécoxib.

Par ailleurs, bien que le célécoxib ne soit pas substrat du CYP2D6, il agit comme inhibiteur de cette isoenzyme. Il peut ainsi interférer avec le métabolisme d'autres médicaments dépendants du CYP2D6, tels que le métoprolol, ce qui peut modifier leur efficacité ou leur toxicité (Werner et al., 2003).

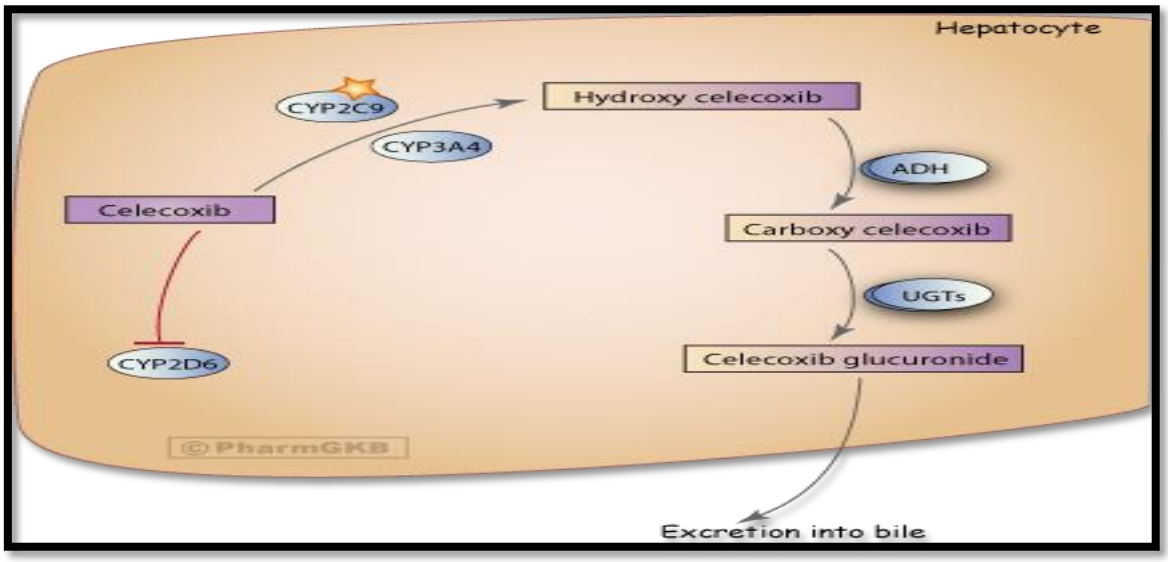


Figure 1.10 :Métabolisme hépatique du célécoxib impliquant les enzymes CYP2C9, CYP3A4, ADH et UGTs(Jendrossek, 2013).

I.3.1.2 Pharmacodynamie

Le célécoxib exerce ses effets anti-inflammatoires et analgésiques en bloquant la synthèse des prostanoides (PG) inflammatoires(Davies et al., 2000; Grosser, 2006; Ricciotti and FitzGerald, 2011), des médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique (AA) via l'activité des enzymes cyclooxygénases (COX-1 et COX-2)(Simmons et al., 2004). Ces prostanoides sont impliqués dans divers processus physiologiques et pathologiques. La production de PG débute par la libération d'AA des phospholipides membranaires par les phospholipases (sPLA2 ou cPLA2), suivie de la conversion de l'AA en PGG2 puis en PGH2 par les enzymes COX-1 (PTGS1) et COX-2 (PTGS2). Le PGH2 est ensuite transformé en métabolites actifs (PGE2, PGI2, TxA2, PGD2, PGF2a) par des synthases spécifiques aux tissus (Funk, 2001; Murakami et al., 2000), qui se lient à des récepteurs couplés aux protéines G pour induire des réponses physiologiques variées.

Les enzymes COX-1, exprimée constitutivement et principalement dans l'estomac (jouant un rôle protecteur de la muqueuse), et COX-2, inductible par des stimuli inflammatoires mais aussi exprimée constitutivement dans certains tissus, présentent des profils d'expression et des rôles distincts. L'inhibition de la COX-2 a été associée à des complications cardiovasculaires thrombotiques (Grosser et al., 2006), un risque documenté pour le célécoxib dans des études contrôlées (bien qu'il soit maintenant utilisé à des doses plus faibles). Le célécoxib inhibe préférentiellement la COX-2 (30 fois plus que la COX-1) aux concentrations thérapeutiques (Capone et al., 2007; Fries et al., 2006a), bien que sa sélectivité in vitro soit inférieure à celle d'autres coxibs. Sa capacité résiduelle à inhiber la

COX-1 et ses implications cliniques restent à élucider (Fries et al., 2006b; Rouzer and Marnett, 2009).

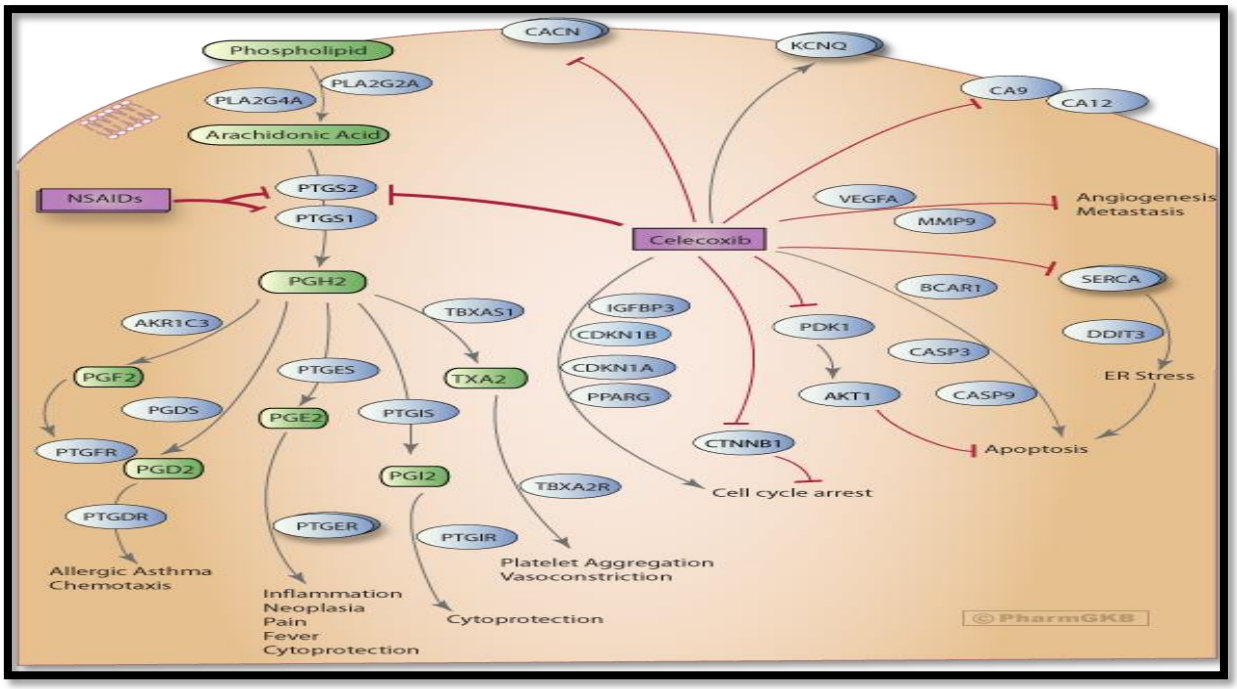


Figure 1.11: Voies de signalisation modulées par le célécoxib : inhibition de la COX-2 et effets sur l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse et le cycle cellulaire (Jendrossek, 2013).

I.3.1.3.Les voies de signalisation de cox2

La cyclooxygénase-2 (COX-2) est une enzyme clé dans la tumorigenèse du cancer colorectal, principalement via la production de prostaglandine E2 (PGE2).Cette dernière active plusieurs voies de signalisation favorisant la prolifération, la survie, l'inflammation et l'angiogenèse tumorales.

I.3.1.3.1. Voie PI3K/Akt/mTOR

La PGE2, produite par COX-2, active la voie PI3K/Akt/mTOR via les récepteurs EP2 et EP4. Cette activation stimule la prolifération cellulaire, la survie et l'angiogenèse. Des études ont montré que l'inhibition des récepteurs EP2 et EP4 réduit l'expression de COX-2 et supprime la voie PI3K/Akt dans les cellules cancéreuses du côlon(Hsu et al., 2017) .

I.3.1.3.2 Voie Wnt/β-caténine

La voie Wnt/β-caténine est activée par la PGE2**,** un produit de la COX-2**,** dans les cellules cancéreuses colorectales. Cette activation augmente la stabilisation et la translocation nucléaire de la β-caténine, favorisant ainsi la transcription de gènes oncogéniques impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire. Ce mécanisme souligne l'interaction entre

inflammation (via COX-2) et signalisation tumorale, jouant un rôle clé dans la progression du cancer colorectal(Lecarpentier et al., 2019; Shao et al., 2005).

I.3.1.3.3 Voie MAPK/ERK

La voie de signalisation MAPK/ERK (Mitogen-ActivatedProtein Kinase/Extracellular signal-Regulated Kinase) est activée par la prostaglandine E2 (PGE2), un produit de la COX-2, via les récepteurs EP1 et EP4.Cette activation entraîne une cascade de phosphorylation impliquant RAS, RAF, MEK et ERK, favorisant ainsi la prolifération et la migration des cellules cancéreuses colorectales.Des études ont démontré que l'activation de cette voie par la PGE2 est médiée principalement par le récepteur EP4, conduisant à l'activation de voies de signalisation telles que cAMP/PKA/CREB, PI3K/AktetERK, ce qui renforce la survie, la migration, la prolifération et l'angiogenèse des cellules cancéreuses du côlon. De plus, l'activation de la voie ERK/MAPK est l'un des mécanismes par lesquels la PGE2 favorise la croissance tumorale dans le cancer colorectal(Karpisheh et al., 2020).

I.3.1.3.4.Voie NF-κB

La PGE2 induit l'activation de NF-κB en inhibant son inhibiteur IκBα, ce qui permet la translocation de NF-κB dans le noyau et la transcription de gènes pro-inflammatoires et anti-apoptotiques. Cette activation contribue à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses colorectales(Xu et al., 2025).

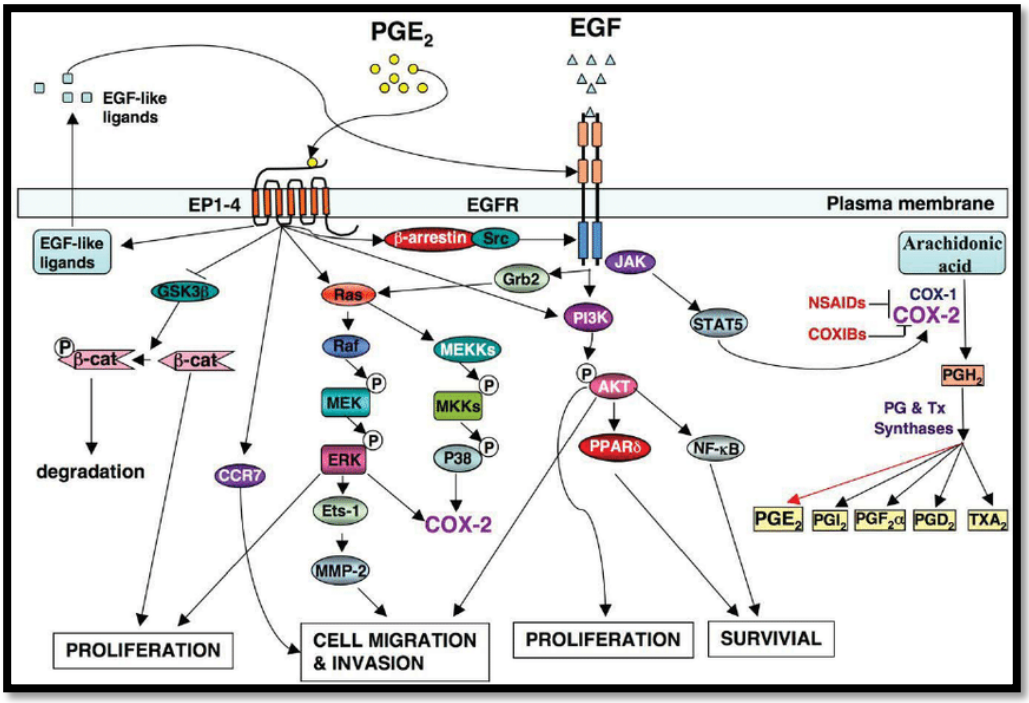


Figure 1.12: Voies de signalisation de la COX-2 et des prostaglandines dans la tumorigenèse du cancer colorectal(Wang et al., 2011).

I.3.2.Vitamine c

I.3.2.1 Définition

La vitamine C (Acide L-ascorbique, $C_6H_8O_6$), antioxydant hydrosoluble d'origine exogène, joue un rôle clé dans divers processus physiologiques. Elle agit notamment comme piégeur direct des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ; contribuant ainsi à la protection des structures cellulaires contre les dommages oxydatifs. Dans le contexte du cancer, elle présente un double potentiel : un effet antioxydant à faible concentration, et un effet pro-oxydant à forte dose, ce qui suggère un rôle possible dans la prévention, la progression ou le traitement tumoral..(Oh et al., 2016; Villagran et al., 2021)

I.3.2.2. Stresse Oxydatif et carcinogènes

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical superoxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle (OH^-), sont des dérivés instables de l'oxygène capables d'oxyder les composants cellulaires comme l'ADN, les lipides et les protéines, provoquant ainsi des altérations fonctionnelles et structurelles (Cross et al., 1987). Lorsque leur production dépasse les capacités des systèmes antioxydants, incluant des enzymes telles que la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxydedismutase (SOD), un stress oxydatif s'installe, créant un déséquilibre cellulaire délétère (Sosa et al., 2013). Cette accumulation excessive de ROS peut induire des mutations, une instabilité chromosomique, et favoriser une prolifération cellulaire désordonnée, contribuant ainsi à la cancérogenèse (Cross et al., 1987). En outre, les ROS perturbent des processus clés tels que la signalisation intracellulaire, la synthèse protéique et la régulation du cycle cellulaire, accentuant leur implication dans le développement tumoral (Sosa et al., 2013).

I.3.2.3 la pharmacocinétique

La vitamine C, présente sous forme réduite (ascorbate, ASC) et oxydée (déshydroascorbate, DHA), est principalement absorbée dans l'intestin par transport actif via SVCT1 pour l'ASC, et par diffusion facilitée via les transporteurs GLUT pour le DHA (Kübler and Gehler, 1970 ; Wang et al., 2000 ; Corpe et al., 2013a). L'administration intraveineuse permet de contourner les limitations intestinales. Une fois dans la circulation, la vitamine C est activement distribuée vers les tissus via SVCT2, permettant des concentrations intracellulaires élevées, particulièrement dans le cerveau et les glandes surrénales (Frikke-Schmidt et al., 2011 ; Harrison and May, 2009).

Métaboliquement(Figure 14), l'ASC agit comme antioxydant en cédant des électrons, formant un radical ascorbyl, puis du DHA, qui peut être recyclé ou dégradé selon les besoins cellulaires (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019 ; Bánhegyi et al., 1997). En tant que cofacteur enzymatique, elle participe à des processus clés tels que la biosynthèse du collagène, de la carnitine et des catécholamines (Levine et al., 1999). Enfin, son excrétion rénale dépend d'un transport actif saturable via SVCT1 ; en cas d'excès, l'ASC est éliminé dans les urines, ce qui peut être accentué chez les individus porteurs de variants génétiques affectant la réabsorption (Levine et al., 1996, 2001 ; Corpe et al., 2013b).

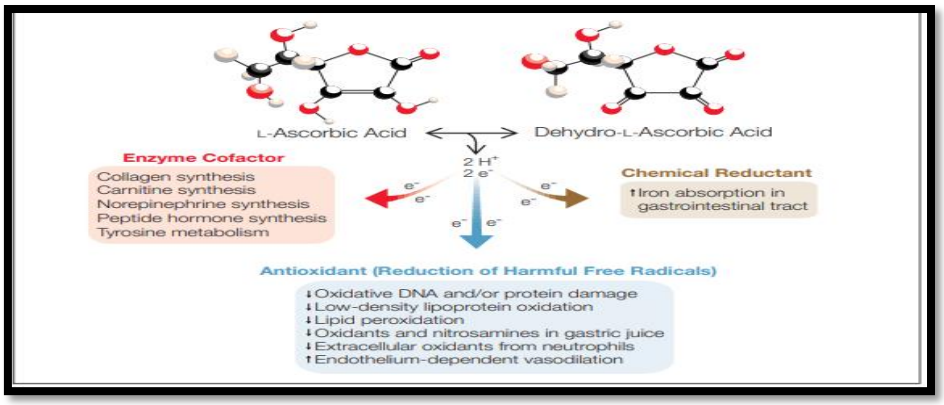


Figure 1.13 : Fonctions biologiques et métabolisme de la vitamine C : rôles antioxydants, enzymatiques et réducteurs.

I.3.2.4.Pharmacodynamique

La vitamine C (acide ascorbique) exerce ses effets pharmacodynamiques principalement en tant qu'antioxydant hydrosoluble, protégeant les cellules contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène(Carr and Frei, 1999). Elle agit également comme cofacteur essentiel pour plusieurs enzymes impliquées dans des processus biologiques vitaux, tels que la biosynthèse du collagène, la production de carnitine, la synthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline), et l'activation des hormones peptidiques. En renforçant la fonction des leucocytes, elle soutient l'immunité innée et adaptative(Carr and Maggini, 2017). Par ailleurs, la vitamine C améliore l'absorption intestinale du fer non héminique, contribuant ainsi à la prévention de l'anémie ferriprive(Lynch and Cook, 1980). Elle joue aussi un rôle dans la protection de l'ADN, des lipides et des protéines contre l'oxydation, et pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale et la régulation de la pression artérielle(Duarte and Lunec, 2004). Ces propriétés soulignent son

rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité cellulaire et la prévention de diverses pathologies.

I.3.2.6 les vois de signalisation ciblé par la vitamine c

La vitamine C (acide ascorbique) exerce des effets anticancéreux dans le cancer colorectal en modulant plusieurs voies de signalisation clés impliquées dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires.Ces voies comprennent PI3K/Akt/mTOR, Wnt/β-caténine, MAPK/ERK et NF-κB.

I.3.2.6.1 Voie PI3K/Akt/mTOR

La vitamine C joue un rôle essentiel en tant que cofacteur des déméthylases de la famille KDM5, facilitant leur activité enzymatique. Elle inhibe ainsi la voie PI3K/Akt/mTOR en réduisant l'expression de protéines clés telles qu'AKT2, mTOR, GSK3α et mLST8. Cette inhibition est médiée par une diminution de la triméthylation de l'histone H3K4 (H3K4me3), conséquence directe de l'activation de la déméthylase KDM5. Cette régulation épigénétique entraîne une suppression de la transcription des gènes de cette voie, ce qui contribue à freiner la prolifération cellulaire et à induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses. (Mustafi et al., 2021).

I.3.2.6.2 Voie Wnt/β-caténine

La vitamine C supprime l'activité de cette voie en inhibant la translocation nucléaire de la β-caténine et en réduisant les niveaux de β-caténine non phosphorylée.Cette inhibition diminue l'expression de Snail, un facteur de transcription impliqué dans l'épithélio-mésenchymal transition (EMT), et réduit la migration cellulaire, suggérant un potentiel effet anti-métastatique(Kim et al., 2022).

I.3.2.6.3 Voie MAPK/ERK

La voie MAPK/ERK (Mitogen-ActivatedProtein Kinase / Extracellular signal-Regulated Kinase) joue un rôle central dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire. Elle est activée par des signaux extracellulaires, comme les facteurs de croissance via des récepteurs tels qu'EGFR, déclenchant une cascade impliquant RAS, RAF, MEK, puis ERK. Dans le cancer colorectal, des mutations de gènes comme KRAS ou BRAFentraînent une activation excessive de cette voie, favorisant la croissance tumorale (Dhillon et al., 2007). Par ailleurs, les cellules cancéreuses mutées KRAS ou BRAF expriment en grande quantité le transporteur GLUT1, ce qui leur permet d'absorber beaucoup de déhydroascorbate (DHA), une forme oxydée de la vitamine C. Une fois à l'intérieur, le DHA est réduit en vitamine C par les antioxydants internes, mais leur épuisement rapide dû à cette absorption massive provoque un stress oxydatif important,

conduisant à la mort des cellules cancéreuses. En revanche, les cellules normales, qui expriment moins de GLUT1, absorbent peu de DHA et conservent suffisamment d'antioxydants pour se protéger contre ce stress (Yun et al., 2015). La vitamine C a également montré un effet inhibiteur sur la voie MAPK/ERK dans certains modèles tumoraux, réduisant son activation et ainsi la prolifération et la survie cellulaire (Kim et al., 2012).

I.3.2.6.4 Voie NF-κB

La vitamine C inhibe l'activation de NF-κB induite par le TNF-α en empêchant la dégradation d'IκBα, l'inhibiteur de NF-κB.Cette inhibition réduit l'expression de gènes pro-inflammatoires tels que ICAM-1, suggérant un rôle anti-inflammatoire de la vitamine C dans le contexte tumoral(Son et al., 2004).

L'acide ascorbique (vitamine C) est capable d'induire une cytotoxicité par apoptose, attribuée à la génération extracellulaire de peroxyde d'hydrogène, ce qui pourrait cibler préférentiellement les cellules tumorales en phase d'initiation, entravant leur prolifération et leur transformation maligne (Frömberg et al., 2011). Ces voies de signalisation, largement impliquées dans le développement et la progression du cancer colorectal, sont modulées par la vitamine C, soulignant ainsi son potentiel en tant qu'agent thérapeutique complémentaire dans le traitement de cette maladie.

I.3.3 Les émulsions

I.3.3.1 définitions et applications

Les émulsions sont des systèmes colloïdaux composés de deux phases liquides non miscibles, généralement une phase aqueuse et une phase huileuse, où l'une est dispersée sous forme de fines gouttelettes dans l'autre grâce à un agent tensioactif ou émulsifiant. Ce type de formulation permet de véhiculer simultanément des substances actives hydrosolubles ou liposolubles, tout en améliorant leur stabilité et leur biodisponibilité (Wang et al., 2014).

I.3.3.2 Préparation des émulsions

La préparation des émulsions repose sur la dispersion mécanique ou ultrasonique des deux phases sous agitation, souvent à l'aide d'un homogénéisateur ou d'un système microfluidique, en présence de tensioactifs. L'avènement de la microfluidique a permis de produire des émulsions complexes, avec un contrôle précis de la taille des gouttelettes et une encapsulation multiple, ce qui rend cette technique particulièrement adaptée à la thérapie multidrogue (MDT) (Shao et al., 2022; Trinh et al., 2023).

L'utilisation des émulsions complexes préparées par microfluidique permet d'encapsuler plusieurs médicaments dans une seule formulation, réduisant ainsi le nombre de doses nécessaires par jour. Cette approche répond efficacement au fardeau thérapeutique lié à la polypharmacie, améliore l'observance des traitements et limite les interactions médicamenteuses (Anna, 2016; Zhao, 2013).

I.3.3.3 Protocole expérimental de préparation

La préparation des émulsions consiste à disperser une phase huileuse dans une phase aqueuse (ou inversement) en présence d'agents tensioactifs qui stabilisent l'interface entre les deux phases. Afin d'optimiser la miscibilité et la stabilité, les phases sont souvent préchauffées séparément à une température comprise entre 60 et 70 °C avant leur mélange (Tadros et al., 2004). La phase huileuse est ensuite incorporée lentement à la phase aqueuse sous agitation mécanique continue pour favoriser la formation de gouttelettes homogènes et uniformes (McClements, 2011).

L'obtention d'une émulsion stable et à faible taille de gouttelettes est généralement réalisée par homogénéisation à haute énergie. L'utilisation d'un homogénéisateur à haute pression ou d'un agitateur mécanique à vitesse élevée (entre 10 000 et 20 000 rpm) pendant 5 à 30 minutes permet d'obtenir une dispersion fine des gouttelettes (Anton &Vandamme, 2009;Solans et al., 2005). Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie progressivement sous agitation douce, favorisant ainsi sa stabilité à long terme (Tadros et al., 2004).

I.3.3.4 Caractérisation et évaluation de la stabilité

La caractérisation des émulsions préparées s'appuie sur des techniques telles que la microscopie optique et la diffusion dynamique de la lumière (DLS) pour mesurer la distribution et la taille des gouttelettes (McClements, 2007). Par ailleurs, des tests de stabilité, incluant l'observation de la séparation des phases au fil du temps, sont essentiels pour évaluer la robustesse et la durabilité de la formulation (Tadros et al., 2004).

Ce travail s'inscrit dans la continuité d'un précédent intitulé «EVALUATION DE L'IMPACT DE L'ENCAPSULATION DU CÉLÉCOXIB SUR SON EFFET THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFLAMMATOIRE AVÉRÉE, SUR UN MODELE DUNE COLITE ULCERUESE CHEZ LES SOURIS BALB/c». Il en constitue un prolongement complémentaire, visant à approfondir la compréhension des mécanismes associés à la pathologie colorectale dans une approche intégrée.

Chapitre II. Matériels et méthodes

Notre étude s'articule autour de trois étapes principales : dans un premier temps, l'induction expérimentale de lésions précancéreuses coliques par administration du 1,2-diméthylhydrazine (DMH) ; suivie par une phase de traitement par les composés étudiés ; enfin, les animaux ont été euthanasiés afin de procéder au prélèvement des organes cibles (foie et côlon) en vue d'analyses topographiques et histologiques.

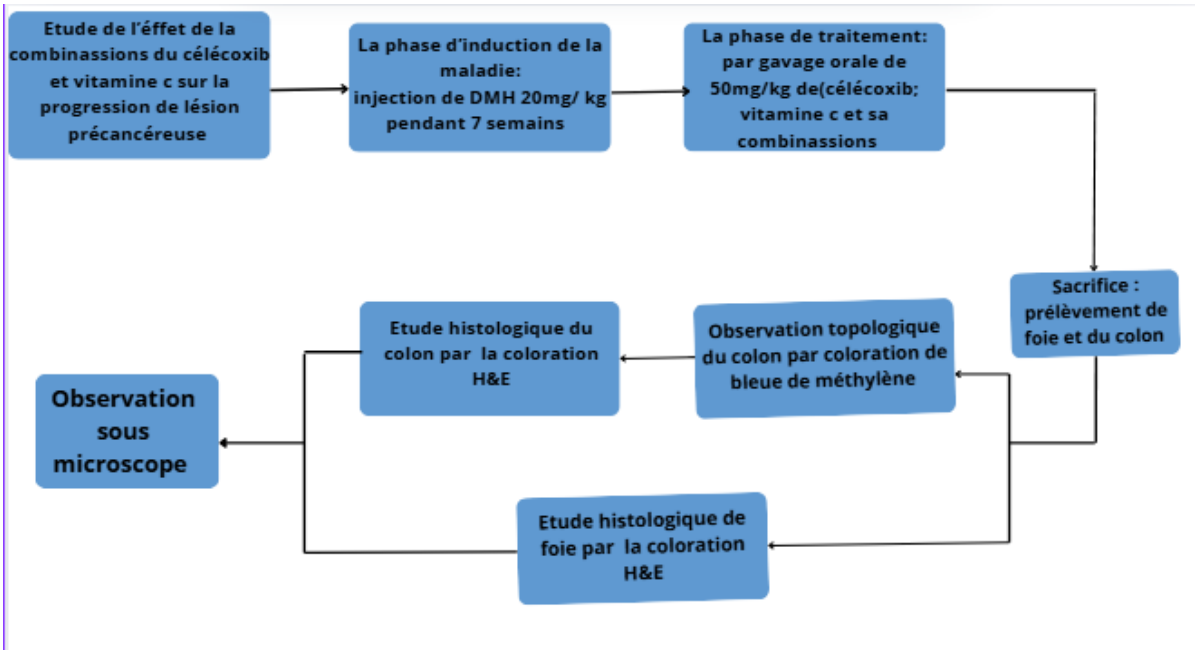


Figure 2.0 : Conception de l'étude (Schémas représentant le study design)

II.1 Matériels

II.1.1 Matériel biologique : souris et conditions d'hébergement

Trente souris mâles de la souche BALB/c, pesant entre 23 et 25 grammes et provenant de l'Institut Pasteur d'Alger, ont été utilisées dans cette étude.

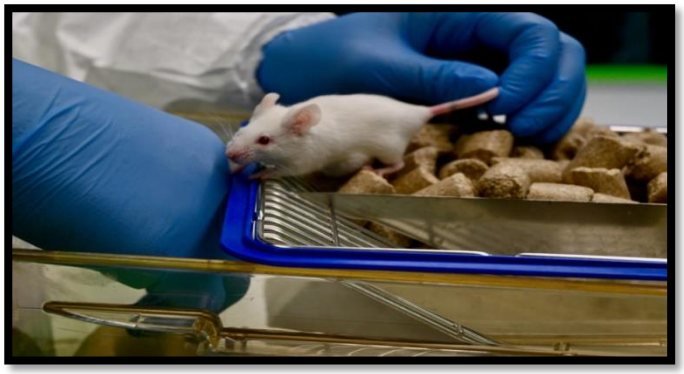


Figure 2.1 : Souri BALB/c

À leur réception, les souris ont été assignées aléatoirement à six groupes et hébergées dans des grandes cages en plastique dotées de couvercles en acier inoxydable.



Figure2.2: les cages des souris

Le fond des cages était recouvert d'une litière épaisse de sciure, dont le renouvellement était effectué tous les deux jours, et plus fréquemment pour les animaux en phase expérimentale.

Les animaux bénéficiaient d'un accès ad libitum à l'eau potable et à une alimentation standardisée sous forme de croquettes, fournies par l'Office National des Animaux du Bétail (ONAB Bejaïa).

Avant toute manipulation expérimentale, les souris ont subi une période d'acclimatation pendant deux semaines dans l'animalerie, maintenue à une température stable.

II.1.2 Produits chimiques expérimentaux

Le DMH (1,2diméthylhydrazine) ; célécoxib ; Vitamine C ; EDTA ; NACL ; Eau distillée ; Citrate ; Eau physiologique (NaCl 0.9%) ; Alcool absolu 100 % ; Alcool 90% ; Alcool 70 % ; Xylène100 % ; Formol 10 % ; Paraffine ; Bleu de méthylène 0,2 % ; PBS ; Chloroforme ; l'Eu-Kit.

II.1.3 Préparation DMH

La solution de 1,2-diméthylhydrazine (DMH) utilisée pour les injections a été préparée extemporanément avant chaque administration. Le DMH a été dissous dans une solution saline à 0,9 % de NaCl, enrichie en citrate de sodium (10 mM) et en EDTA (1 mM). Le pH de la solution a été ajusté à 8,0 afin de garantir la stabilité du DMH.

II.1.4 Préparation PBS

Pour la préparation de la solution, 800 ml d'eau distillée ont d'abord été versés dans un récipient approprié. Ensuite, 8 g de chlorure de sodium (NaCl) ont été dissous dans ce

volume, suivis de l'incorporation de 0,2 g de chlorure de potassium (KCl). À cette solution ont été ajoutés successivement 1,44 g de phosphate de sodium dibasique (Na_2HPO_4) et 0,245 g de phosphate de potassium monobasique (KH_2PO_4). Le pH de la solution a ensuite été ajusté à une valeur proche de 7,4 à l'aide d'une solution acide ou basique appropriée. Enfin, le volume final a été complété à 1 litre par l'ajout d'eau distillée.

II.1.5Préparation de traitement

•**Pour le célécoxib :** 50 mg/kg dissous dans 0,3 ml de PBS, administré à chaque souris.

•**Pour la vitamine C :** 50 mg/kg dissous dans 0,3 ml de solution physiologique (NaCl 0,9 %), administré à chaque souris.

Pour la Combinision:

- Dans un travail précédent réalisé par «Mr. RAFIK ALIKACEM » de « EVALUATION DE L'IMPACT DE L'ENCAPSULATION DU CÉLÉCOXIB SUR SON EFFET THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFLAMMATOIRE AVÉRÉE, SUR UN MODELE DUNE COLITE ULCERUESE CHEZ LES SOURIS BALB/c» Des doses de formulations de double émulsion à base de célécoxib ont été préparées afin d'identifier la forme la plus stable. Les paramètres variables concernaient la masse de cire d'abeille dans la phase huileuse (formulations F1 à F4) et le temps d'homogénéisation (T1 à T3). Chaque formulation a été soumise à une analyse par diffusion dynamique de la lumière (DLS) afin de déterminer la taille et la stabilité des particules, ce qui a permis d'identifier la formulation F3 comme étant la plus stable.

Dans le cadre de notre travail actuel, nous avons poursuivi cette démarche en utilisant la formulation F3 pour encapsuler cette fois une combinaison de célécoxib et de vitamine C (50% célécoxib 50% vitamine c).

II.1.6 Design expérimental

L'étude a été menée sur six groupes de souris mâles BALB/c (n = 5 par groupe), homogènes en termes d'âge et de poids. L'identification individuelle a été réalisée par numérotation de la queue à l'aide d'un marqueur indélébile.

L'expérimentation s'est déroulée en deux phases :

- **Phase d'induction** : Les groupes 2, 3, 4, 5 et 6 ont reçu une injection intra péritonéale de 1,2-diméthylhydrazine (DMH) à la dose de 20 mg/kg, tandis que le groupe 1

(témoin) a reçu une injection intra péritonéale de solution saline (0,2 ml par souris). Les injections ont été administrées une fois par semaine pendant sept semaines.

- **Phase de traitement :** Après une période de repos de deux semaines suivant la dernière injection de DMH, les traitements ont été administrés par gavage pendant treize jours consécutifs : le groupe 4 a reçu du célécoxib (50 mg/kg), le groupe 5 de la vitamine C (50 mg/kg), et le groupe 6 la combinaison des deux molécules aux mêmes doses, à raison de 0,3 ml par souris.

À l'issue de 11 semaines d'expérimentation, toutes les souris ont été sacrifiées pour la collecte et l'analyse des tissus.

II.2 Méthodes

II.2.1 Injection intra péritonéale et gavage

II.2.1.1 Injection intra péritonéale

Les injections intra péritonéales ont été réalisées selon une procédure standardisée afin de garantir la sécurité des animaux et la précision de l'administration. Chaque souris a été maintenue manuellement, tête orientée vers le bas, afin de favoriser le déplacement des organes abdominaux par gravité. L'injection a été effectuée dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen, afin d'éviter les organes vitaux. Une aiguille fine, adaptée à la taille des souris, a été insérée à un angle de 45°, biseau orienté vers le haut. Une aspiration douce a été réalisée avant l'injection pour vérifier l'absence de sang ou d'urine, signe d'un mauvais positionnement. En cas d'aspiration de liquide, l'injection était interrompue et une nouvelle tentative était effectuée à un autre site. Un volume de 0,2 ml de solution (DMH, saline) a été injecté rapidement. Après administration, l'aiguille a été retirée avec précaution et les souris ont été remises dans leur cage.



Figure2.3: Intra péritonéale (IP)**.**

II.2.1.2 Gavage

- Préparation du matériel : Utilisation d'une sonde de gavage spéciale pour souris (en acier inoxydable) adaptée à la taille de l'animal. La seringue est remplie avec la quantité appropriée de solution à injecter (0.3 ml de solution de traitement).
- Positionnement de l'animal : Maintenir la souris de manière à ce que sa tête soit immobile pendant toute la procédure.
- Insertion de la sonde : Introduire délicatement la sonde à côté des incisives, en formant un angle de 45°. La sonde est ensuite insérée en longeant doucement le palais et en descendant lentement, sans exercer de force excessive.
- Administration de la solution : La solution est administrée une fois la sonde correctement positionnée dans l'œsophage.
- Retrait de la sonde : Après le gavage, retirer doucement la sonde.

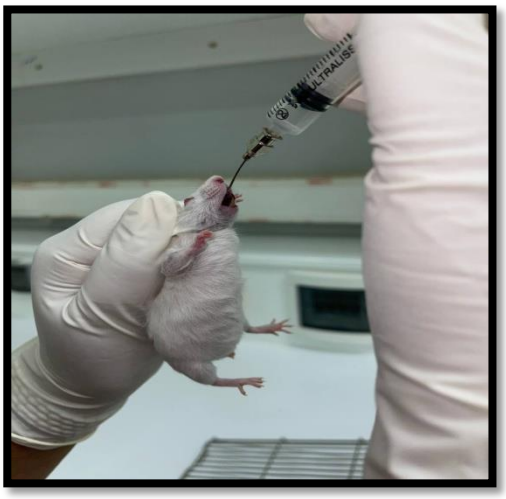


Figure2.4: Gavage orale.

II.2.2 Sacrifice et collecte d'échantillons

À la fin de l'expérience, après la dernière pesée, les animaux ont été euthanasiés selon le protocole suivant :

Les souris ont été anesthésiées par inhalation de chloroforme durant 1 à 2 minutes dans une enceinte hermétiquement fermé.



Figure2.5: la boite de morte

Chaque souris anesthésiée a ensuite été placée en décubitus dorsal sur une surface en liège.

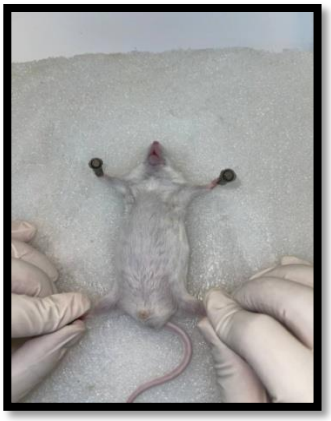


Figure2.6: fixation de la souris

Les membres ont été étendus et fixés afin de faciliter la dissection ultérieure.



Figure2.7: Dissection.

Les organes cibles (foie, côlon) ont été excisés en vue d'un examen histologique.

Le colon est rapidement prélevé, puis lavé abondamment à l'eau physiologique pour le débarrasser de tous les déchets. Ensuite, sa longueur a été mesuré, puis il a été incisé longitudinalement, ouvert et fixé à l'aide d'épingles.

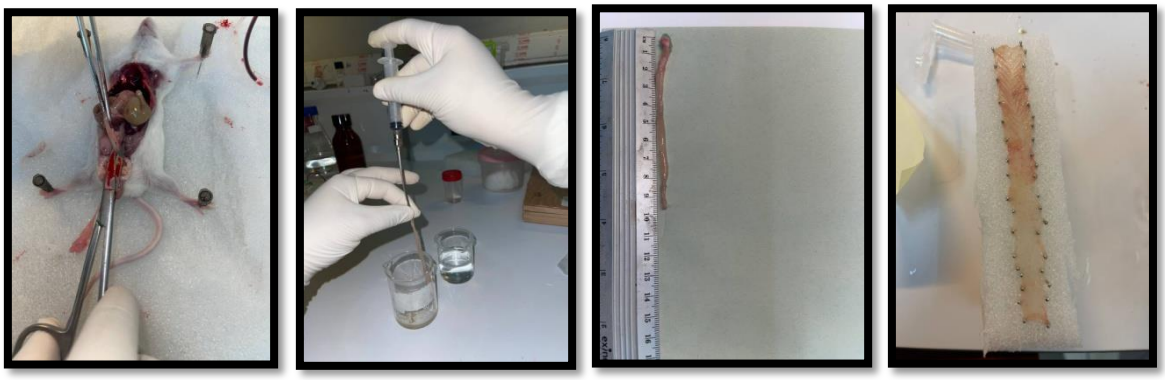


Figure2.8: prélèvement du colon

II.2.3Étude histologique

Pour étudier l'apparence structurale comparée (technique histologique), des coupes de paraffine ont été effectuées sur le foie et le colon recueillis lors du sacrifice.

II.2.3.1 Fixation des organes

Il s'agit d'une étape cruciale qui permet la préservation des tissus dans un état similaire à celui du vivant. Le fixateur utilisé était une solution tamponnée de formol à 10%, dans laquelle les organes ont été immergés pendant 48 heures. Cette étape a été réalisée immédiatement après le sacrifice des animaux.



Figure2.9: fixation des organes.

Après fixation, le côlon a été divisé en trois segments distincts : côlon proximal, côlon moyen et côlon distal. Les tissus ont ensuite été rincés avec de l'alcool à 70 % afin d'éliminer les résidus de fixateur, puis immergés dans une solution de bleu de méthylène à

0,2 % pendant environ 3 minutes. Après la coloration, les segments ont été lavés délicatement à l'alcool à 70 %. Ils ont ensuite été soit montés directement sur une lame, soit examinés au microscope optique à faible grossissement (×4 ou ×10) pour % pour le dépistage des foyers de cryptes aberrantes paranéoplasiques (ACF)



Figure2.10: Coloration histologique du côlon au bleu de méthylène et observation en microscopie optique.

Et le foie en plusieurs petits fragments.

Les organes ont ensuite été placés dans des cassettes et lavés à l'eau du robinet pendant une heure et demie.



Figure2.11: Préparation des organes dans les casettes.

II.2.3.2Déshydratation

Cette étape est cruciale pour la préparation des tissus en vue de leur inclusion en paraffine. Les cassettes contenant les échantillons ont été successivement immergées dans

une série de bains d'éthanol de concentrations croissantes (figure 2.12), allant de 70% à 100%, afin d'assurer une déshydratation progressive et complète des tissus. Par la suite, les cassettes ont été placées dans du xylène pendant 40 minutes, dans le but de remplacer l'éthanol absolu et de préparer les tissus à l'infiltration par la paraffine.

Tableau 2.1: Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc

Etapes	Réactifs	Durée
Fixation	Formol	48h
Déshydratation	Alcool 70 Alcool70	30 min 30min
	Alcool 90	30 min
	Alcool 90	30 min
	Alcool 100	30 min
	Alcool 100	1h
Imprégnation	Xylène	30 min
	Xylène	30 min
Inclusion	Paraffine	90 min
	Paraffine	90 min



Figure 2.12: les Baines de déshydratation.

II.2.3.3Inclusion en paraffine

La paraffine a été choisie comme milieu d'inclusion pour les échantillons, les tissus ont été placés dans de la paraffine fondue, chauffée à 60°C pendant trois heures dans une étuve. La paraffine a ensuite pénétré dans toutes les cellules des tissus, les rigidifiant pour permettre leur découpe ultérieure. Les pièces ont été incluses et les cassettes ont été collées sur les moules. Après refroidissement, la paraffine s'est solidifiée pour former un bloc prêt à être coupé.



Figure 2.13 : Étuve de séchage et distributeur de paraffine utilisés dans la préparation histologique des tissus.



Figure 2.14: les bloques de paraffine.

II.2.3.4Coupe au microtome

Pour préparer les échantillons à l'observation microscopique au microscope optique, nous avons utilisé un microtome semi-automatique SLEE (médical) an ORGENTE Ccompany (figure 2.15) pour réaliser des coupes ultrafines. Le bloc de paraffine contenant le tissu a été découpé en rubans de cinq micromètres d'épaisseur. Les coupes tissulaires ont ensuite été étalées sur des lames en verre et séchées pour assurer une bonne adhésion des tissus à la lame avant la coloration.



Figure2.15: microtome semi-automatique SLEE.

II.2.3.5Coloration

La coloration permet de différencier les structures cellulaires, la technique de l'hématoxyline-éosine a été utilisée pour créer un contraste entre elles. L'hématoxyline est un colorant nucléaire qui teinte les noyaux en bleu ou en violet. L'éosine est un colorant cytoplasmique qui colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose ou en rouge.

Pour réaliser la coloration, nous avons suivi le protocole suivant :

Tableau2.2: le protocole de coloration (H&E)

La solution	Le temps
Xylène Xylène Alcool 100 Alcool 90 Alcool 70	15 min 15 min 2 min 2 min 2 min
Rinçage à l'eau courante	30 s
Hématoxyline	2 min
Rinçage à l'eau courante	30 s
Eosine	30 s
Rinçage à l'eau courante	30 s 30 s
Alcool 70 Alcool 90 Alcool 100 Xylène	15s 15s 15s 30s

II.2.3.6 Observation microscopique

Le montage des coupes entre lames et lamelles a été réalisé en utilisant l'Eu-Kit. La lame a été positionnée sur la platine du microscope optique. La lecture des lames a été réalisée avec le plus petit grossissement (× 10), puis le grossissement (× 40).

II.2.4L'Analysa statistique

Les moyennes ont été comparées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA one-way). La comparaison des fréquences a été réalisée à l'aide du test de benferroni. L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide du logiciel python pour Windows. Une valeur de $p< 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Chapitre III. Résultats et interprétations

Les spécificités des groupes expérimentaux de souris sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Groupe1	Groupe2	Groupe3	Groupe4	Groupe5	Groupe 6
Témoin Saline	Contrôle DMH 7S + 2S	DMH7S+4S	DMH+ vitamine c	DMH+ célécoxib	DMH+ combinaison (vitamine c +célécoxib)

Tableau 3.1: Tableau récapitulatif des groupes expérimentaux de souris.

III.1L'Analysa statistique

III.1.1L'Analyse des poids des souris - Traitement DMH

Ce graphique représente la distribution des poids (en g) des souris dans les 6 groupes expérimentaux.

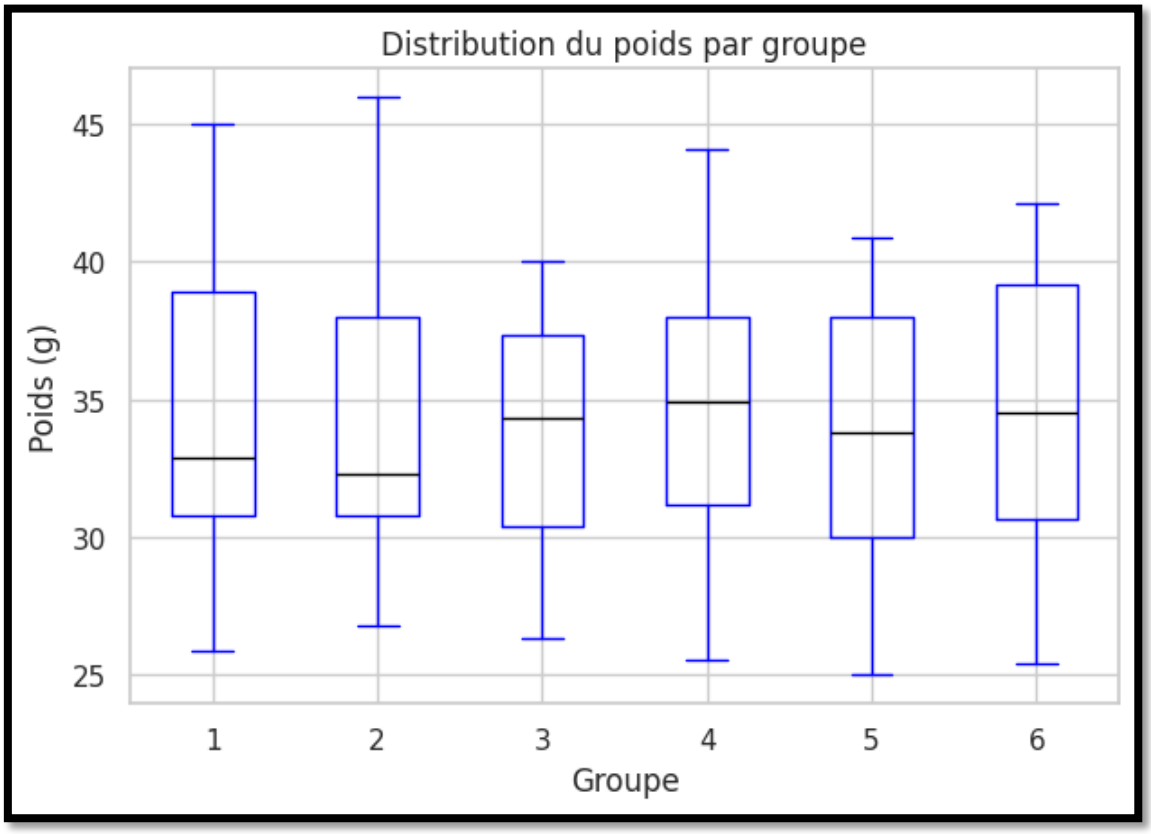


Figure 3.1 : Distribution du poids corporel des souris selon les groupes expérimentaux.

➢ **Interprétation du graphiuqe**

Le graphique ci-dessus présente des boxplots illustrant la distribution des poids dans chaque groupe.

- Le groupe 1 (témoin) montre une médiane plus élevée que les autres groupes.
- Les groupes 2 à 6, ayant reçu le DMH seul, présentent une médiane de poids légèrement réduite.
- Les écarts interquartiles sont similaires, mais quelques groupes (ex. groupe 5) montrent une plus grande dispersion.

Ces résultats suggèrent que le DMH n'a pas entraine de modification notable du poids chez les souris.

III.1.2Analyse nourriture par groupe :

Cette analyse présente la consommation alimentaire observée chez trois groupes de souris traités. L'objectif est d'évaluer l'impact des différents traitements (vitamine c ; célécoxib ; combinaison) sur la quantité de nourriture ingérée, en comparant les niveaux de consommation entre les groupes.

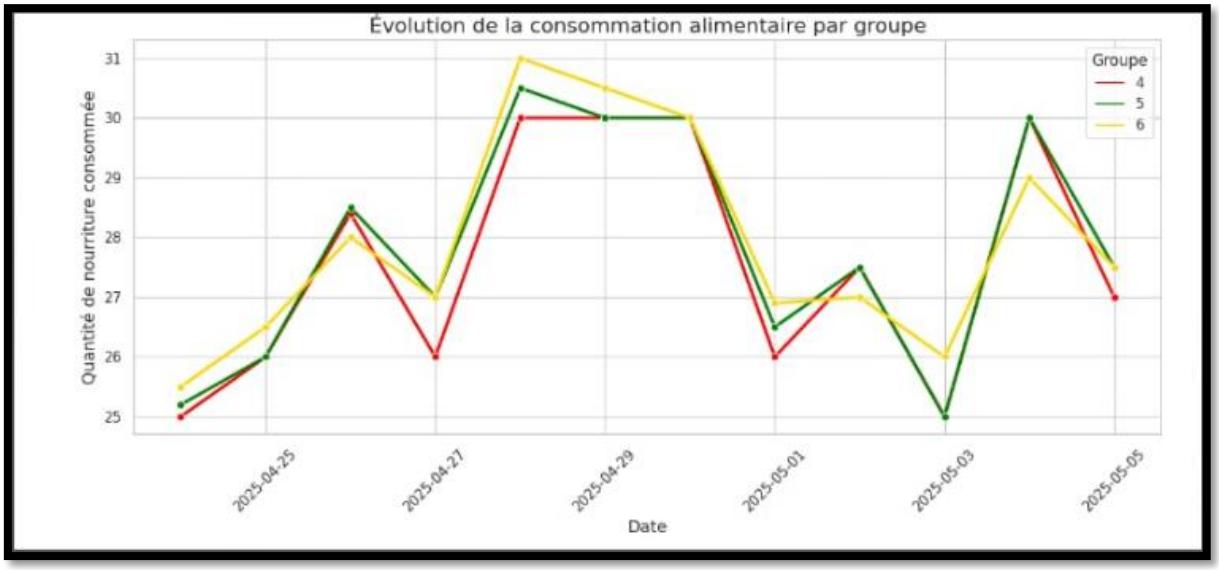


Figure 3.2 : Evolution de la consommation de nourriture par les groupe traité (vitaminec ;célécoxib ;combinaison)

➢ **Interprétation du graphique**

Au début de la période (15–17 avril), la consommation alimentaire est légèrement inférieure à la norme dans tous les groupes, suggérant une phase d'adaptation ou un stress initial.

Un pic net est observé autour du 19 avril, avec des consommations dépassant largement les 25 g, en particulier dans le groupe 6, ce qui pourrait indiquer un amélioration transitoire de l'appétit ou une adaptation complète au protocole alimentaire.

Une baisse soudaine est notée le 21 avril dans les trois groupes, avec des niveaux largement inférieurs à la norme, pouvant être liée à une intervention expérimentale, un stress ou une réaction transitoire au traitement.

Par la suite, une reprise progressive est observée, atteignant de nouveau des niveaux proches ou légèrement supérieurs à la norme le 3 mai, avant un léger repli.
La Comparaison entre groupes montre que Le groupe 6 (traitement combiné) se distingue par une consommation plus régulière et souvent supérieure à la norme, suggérant une meilleure tolérance au traitement et un état physiologique globalement plus stable.Les groupes 4 et 5, traités respectivement par le célécoxib seul ou la vitamine C seule, présentent des consommations légèrement plus faibles, traduisant une efficacité partielle de chacun des traitements pris isolément.

Ces résultats suggèrent que La prise alimentaire constitue un indicateur indirect de bien-être et de tolérance aux traitements. Le dépassement fréquent du seuil de 25 g dans le groupe 6 selon laquelle la combinaison de la vitamine C et du célécoxib exerce un effet protecteur synergique permettant de préserver l'appétit et l'état général des animaux.

III. 2 Observation macroscopique et microscopique du colon coloré au bleu de méthylène

À la fin de l'expérience, le côlon a été prélevé, nettoyé, fixé dans du formol tamponné à 10 %, puis coloré au bleu de méthylène à 0,2 % afin d'identifier les foyers de cryptes aberrantes (ACF) prénéoplasiques. Cette procédure a permis d'observer les altérations précancéreuses induites au niveau colique.

- **Groupe 1**

On observe des cryptes coliques normales apparaissent comme des structures tubulaires régulières et parallèles, bien alignées dans le tissu. La lumière de la crypte, bien délimitée, se

distingue par une zone plus claire en son centre. L'agencement harmonieux des cryptes, la coloration est homogène sans zones plus foncées.

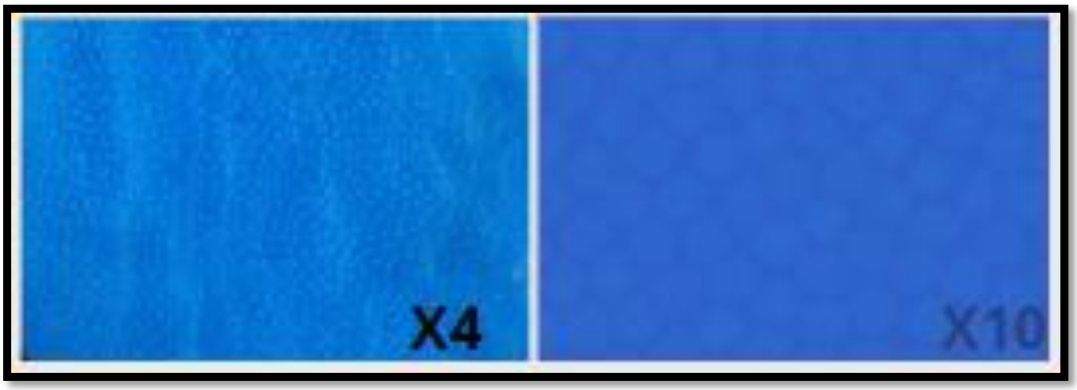


Figure 3.3 : Observation du côlon proximal au bleu de méthylène G X4 – Groupe I (Témoin).

- **Groupe 2 et 3**

La coloration du côlon au bleu de méthylène a mis en évidence de nombreux foyers de cryptes aberrantes (ACF), principalement localisés dans le côlon distal (4-6), présentant une coloration plus intense, une taille plus importante, une lumière cryptique dilatée, et un alignement perturbé par rapport aux cryptes voisines. Il est à noter que ces lésions évoluent vers des polypes dans le groupe 3.

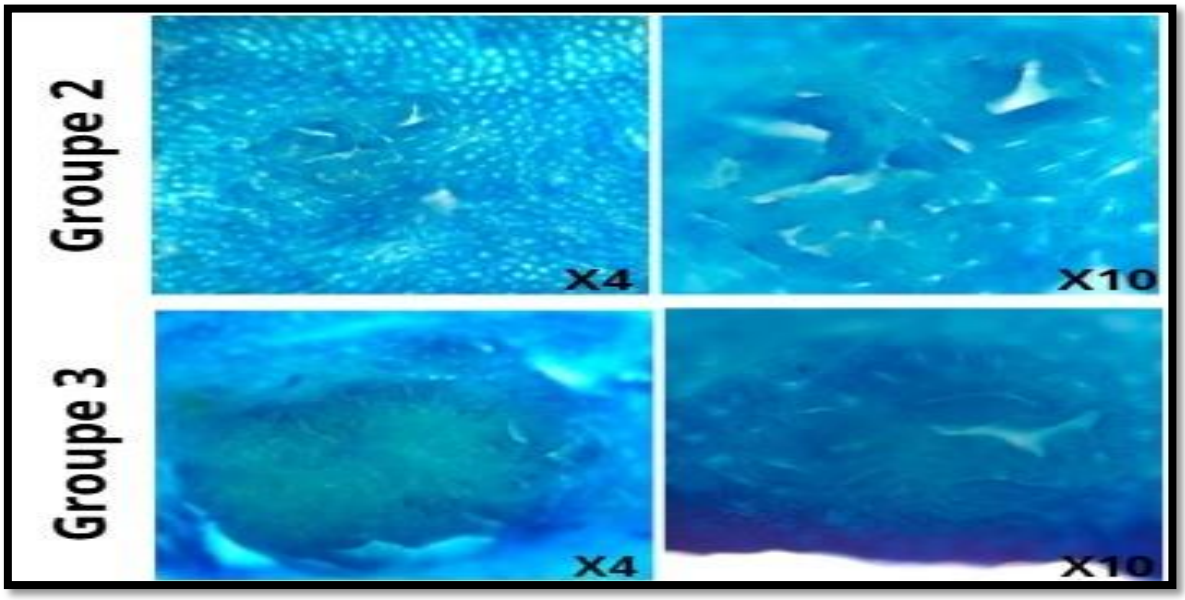


Figure 3.4: Effet du DMH sur la morphologie colique chez la souris (coloration Bleue de méthylène, x10 et x4)

- **Groupe 4,5 et 6**

Dans les groupes 4, 5 et 6, la coloration du côlon au bleu de méthylène révèle une amélioration progressive de l'architecture colique, traduisant des effets protecteurs contre les dommages induits par le DMH. Dans le groupe 4, on observe une récupération morphologique évidente.les cryptes coliques deviennent régulières, bien alignées, et le tissu épithélial apparaît plus homogène. Les foyers de cryptes aberrantes (ACF) sont nettement réduits en nombre et en taille, tandis que les structures polyploïdes tendent à réintégrer une organisation histologique plus stable, indiquant une action réparatrice notable de la vitamine C. Le groupe 5 montre également une amélioration visible.les cryptes sont mieux organisées, l'épithélium plus régulier, les ACF et les structures précancéreuses sont moins nombreux, suggérant un effet préventif du célécoxib, probablement via une modulation du processus inflammatoire. Enfin, dans le groupe 6, une nette réduction du nombre d'ACF et une restauration marquée de l'architecture colique sont observées. Les cryptes affichent une organisation proche de celle d'un tissu sain, et certaines zones montrent même un retour à un état histologique quasi normal, traduisant une régénération épithéliale efficace et une diminution significative des lésions.

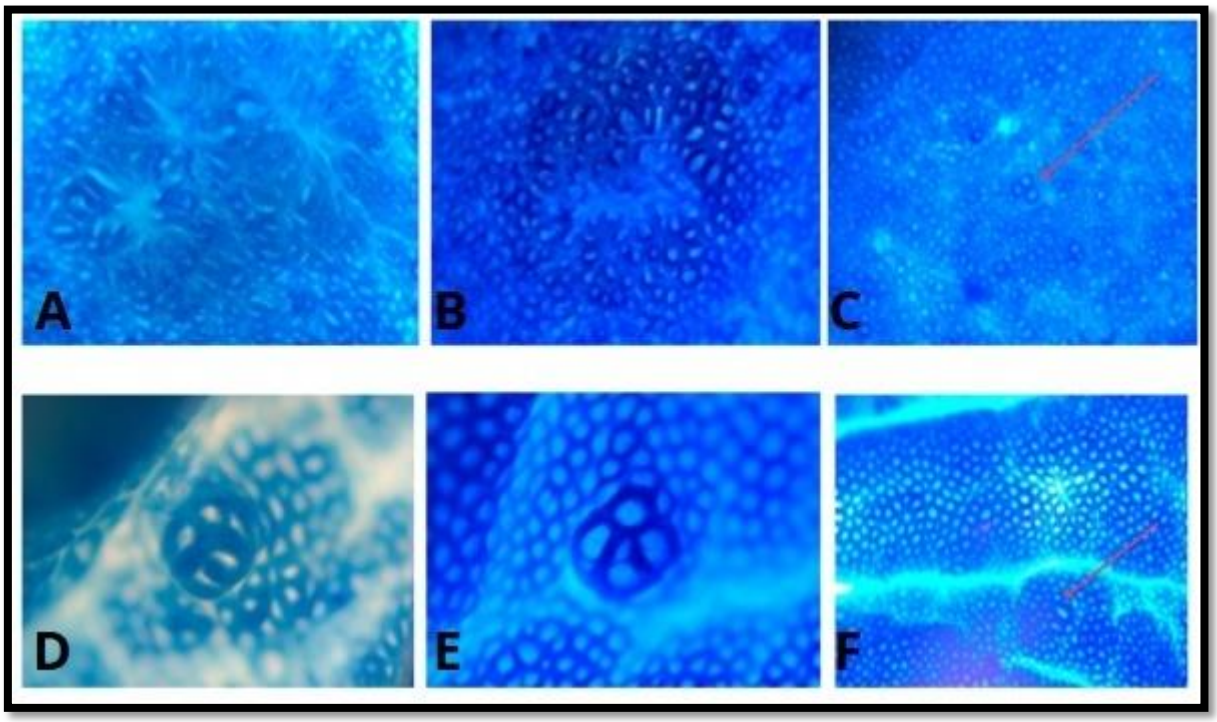


Figure 3.5: Observation du côlon au bleu de méthylène G X 10/X4 **A.** Observation de polypes coliques chez les souris injectées avec le DMH(X4).**B.** Polypes observés chez les souris traitées avec la vitamine C(X4).**C.** Foyers de cryptes aberrantes (ACF) observés dans le groupe 5 (traité par célécoxib)(X4).**D.** Foyers de cryptes aberrantes (ACF) observés dans le groupe 3 (DMH seul)(X10).**E.** Foyers de cryptes aberrantes (ACF) observés dans le groupe 4 (traité par vitamine C)(X10).**F.** Observation du côlon dans le groupe traité par la combinaison (vitamine C + célécoxib)(X4).

III.3 L'analyse histopathologique du colon

L'analyse histologique de colon a permis d'identifier différentes altérations tissulaires liées aux effets de traitement et DMH. L'observation obtenue est détaillées ci-dessous **:**

- **Groupe 1**

L'examen histologique du côlon a mis en évidence un épithélium colique de morphologie normale. Les couches musculaire et séreuse ne révélaient aucune anomalie significative. De plus, aucune dysplasie ni lésion maligne n'a été détectée dans les sections observées, attestant de l'intégrité tissulaire du côlon.

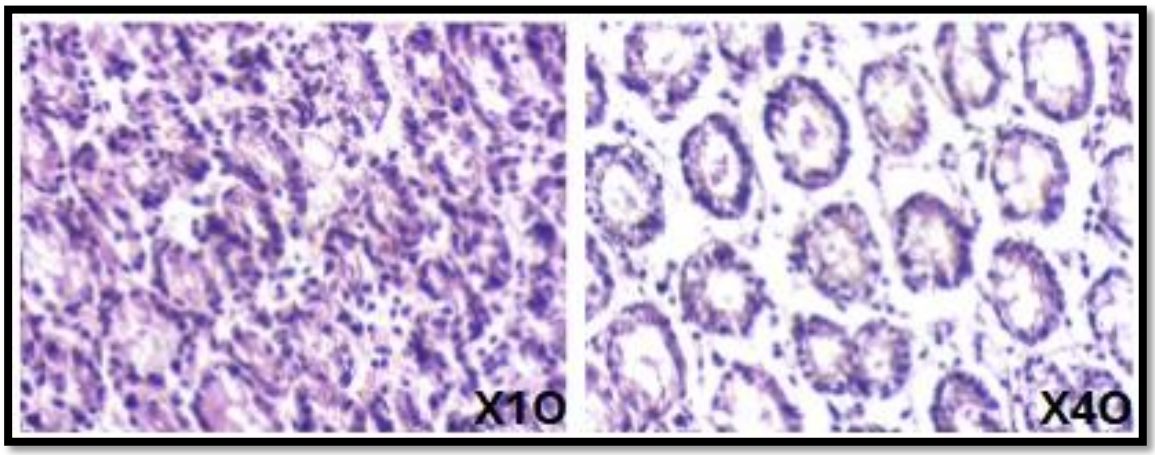


Figure 3.6: coupe histologique de colon sain (coloration H&E, x10 et x40) .

- **Groupe 2 et 3**

Dans le groupe 2, au niveau des coupes histologiques, on a observé dans le côlon distal des polypes tubuleux associés à une dysplasie de bas grade, caractérisés par une prolifération architecturale des cryptes coliques avec désorganisation épithéliale légère. Dans le côlon proximal, une dysplasie glandulaire de bas grade sans formation de polype a été notée, localisée principalement au niveau des glandes de Lieberkühn, suggérant une atteinte épithéliale précoce. Dans le groupe 3, les coupes du côlon distal montrent également une dysplasie de bas grade, associée cette fois à une infiltration inflammatoire modérée de la muqueuse, traduisant une réponse inflammatoire chronique. Au niveau du côlon moyen, des polypes tubuleux avec dysplasie de bas grade ont été identifiés, tandis que dans le côlon proximal, une dysplasie épithéliale légère touchant les glandes cryptiques a été observée, ce qui constitue un signe précoce de transformation précancéreuse, mais sans caractère agressif à ce stade.

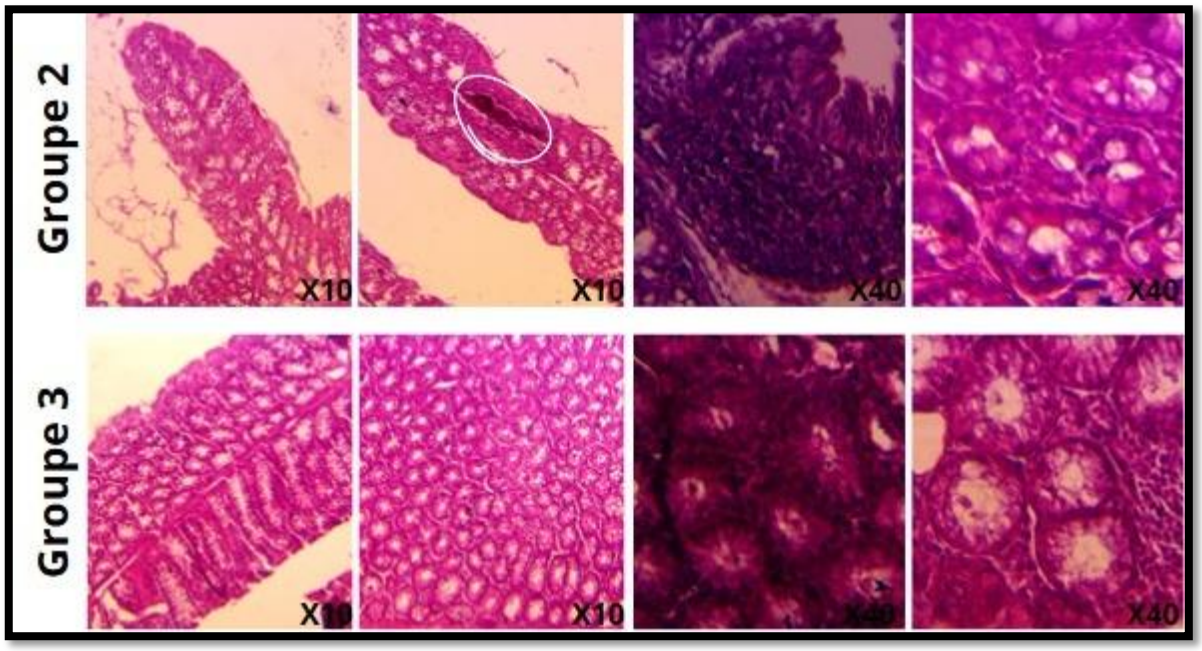


Figure 3.7 : Altérations histopathologiques du côlon induites par le DMH chez la souris (H&E, x10/x40).

- **Groupe 4 ,5 et 6**

L'analyse histologique du côlon dans le groupe traité par la vitamine C montre une préservation globale de l'architecture glandulaire**,** avec des cryptes coliques bien organisées et sans altération structurale. On observe une infiltration inflammatoire légère, ce qui indique une inflammation chronique modérée, sans caractère agressif. Aucun signe de dysplasie ni de transformation maligne n'est détecté, suggérant que la vitamine C a exercé un effet préventif contre les altérations précancéreuses induites par le DMH, en préservant à la fois la structure histologique et l'équilibre immunitaire local.

Concernant le groupe traité par le célécoxib révèle une muqueuse d'aspect subnormal, conservant une structure relativement proche de la normale. On note une inflammation discrète, caractérisée par une infiltration légère de polynucléaires éosinophiles, suggérant une réponse immunitaire modérée sans signe d'agressivité tissulaire. Aucune lésion dysplasique n'a été mise en évidence, ce qui indique une absence de transformation précancéreuse**.** Ces résultats suggèrent que le célécoxib pourrait atténuer les effets nocifs du DMH sur la muqueuse colique en limitant l'inflammation et en préservant l'intégrité histologique.

Par a port au groupe traité par la combinaison de vitamine C et du célécoxib L'analyse histologique du côlon révèle une muqueuse globalement bien préservée, avec une diminution de l'inflammation et aucune dysplasie ni signe de malignité n'a été observé,

suggérant un effet préventif combiné contre les altérations précancéreuses induites par le DMH.

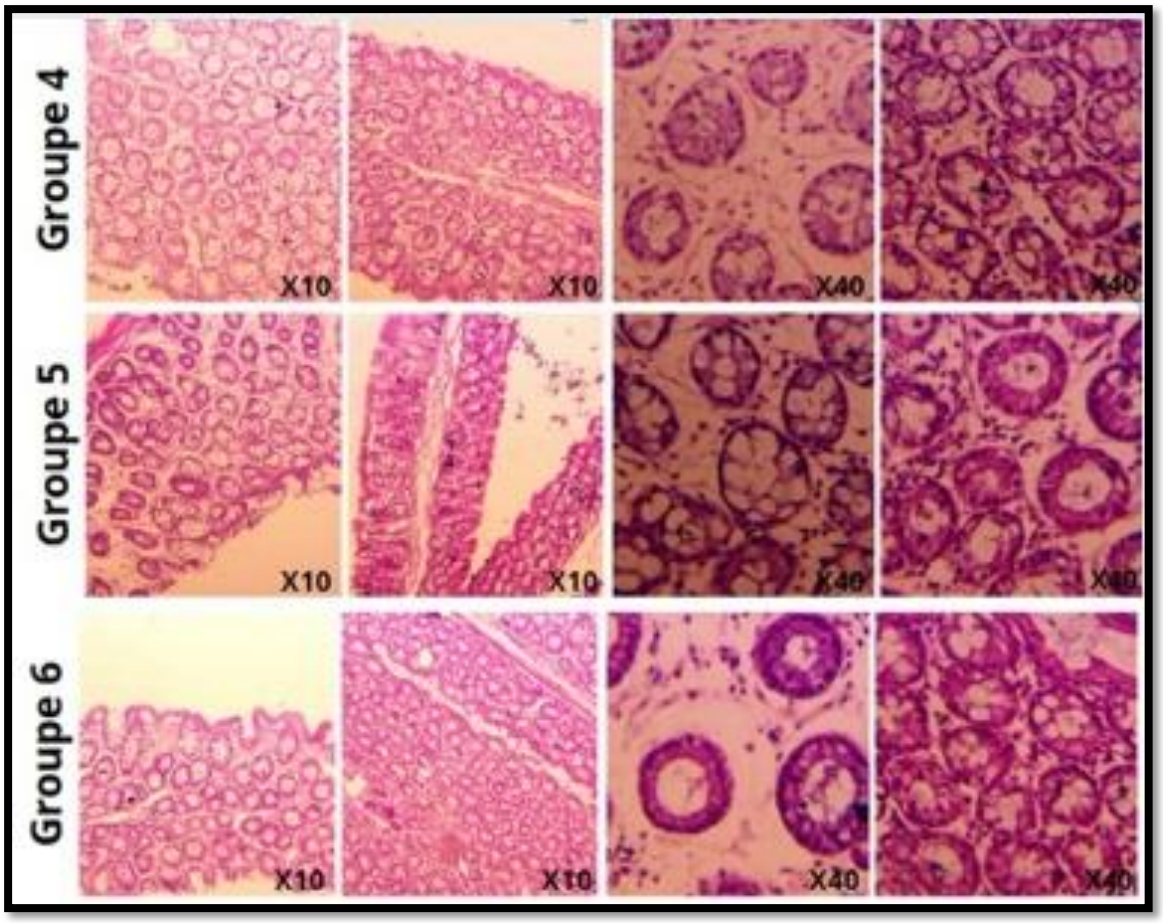


Figure 3.8 : Effet du traitement par Vitamine C, célécoxib et leur combinaison sur la morphologie colique chez la souris (coloration H&E, x10 et x40).

III.4 L'analyse histopathologique du foie

- **Groupe 1**

Le foie normal présente une architecture hépatique lobulaire typique, organisée autour de la veine centrale avec des travées hépatocytaires radiaires, séparées par des sinusoïdes régulières. Les hépatocytes sont polygonaux, avec un noyau central rond, un cytoplasme homogène, sans vacuolisation ni anomalies nucléaires. Les sinusoïdes sont tapissés par des cellules endothéliales fenêtrées et des cellules de Kupffer (macrophages résidents), discrètement dispersées. Le parenchyme hépatique est homogène, avec des espaces portes intacts contenant la triade portale (artère hépatique, veine porte, canal biliaire).

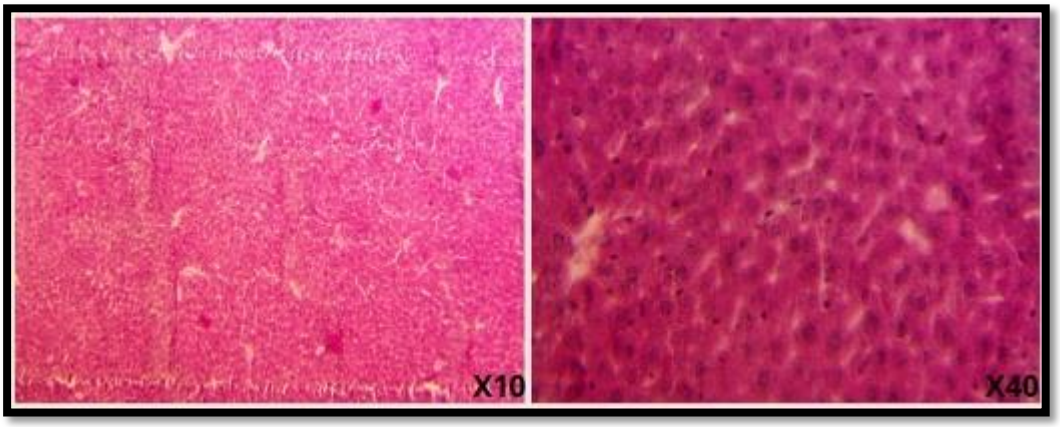


Figure3.9 : coupe histologique de foie sain (coloration H&E, x10 et x40)

Groupe 2

L'analyse histologique des tissus hépatiques du groupe 2 (recevant uniquement le DMH) révèle des altérations cellulaires marquées, caractéristiques d'une hépatotoxicité aiguë. On note une dilatation importante des sinusoïdes hépatiques, un éclatement ponctuel des hépatocytes, ainsi qu'un gonflement cellulaire diffus lié à une accumulation hydrique intracellulaire, traduisant une dégénérescence hydropique. Par ailleurs, la présence de quelques cellules inflammatoires périportales a été observée, suggérant une réaction inflammatoire modérée.

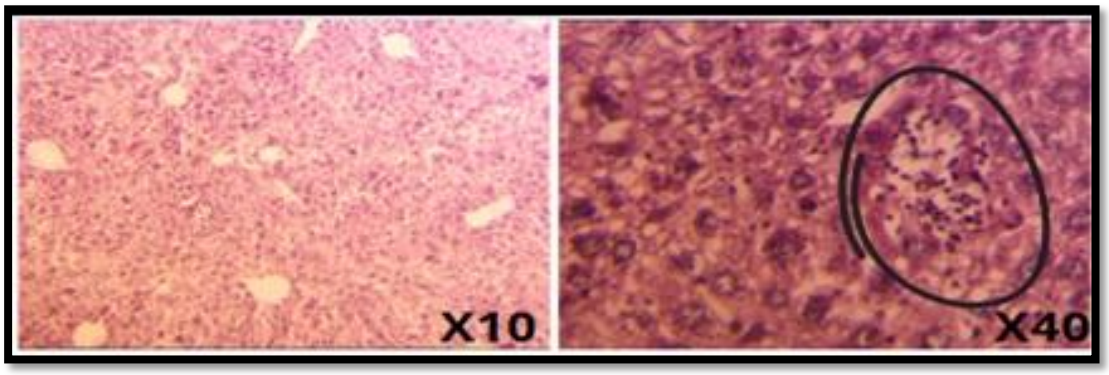


Figure 3.10: Effets cytotoxiques du DMH sur le parenchyme hépatique : observation histologique (coloration H&E, x10 et x40)

Groupes 3,4, 5 et 6

L'analyse histologique du foie dans les groupes 3, 4, 5 et 6 met en évidence des signes discrets de régénération hépatique, avec une meilleure intégrité des hépatocytes. Les sinusoïdes restent légèrement dilatées, mais aucune infiltration inflammatoire significative n'est détectée, ce qui pourrait traduire un début de récupération fonctionnelle du parenchyme hépatique après arrêt du DMH.

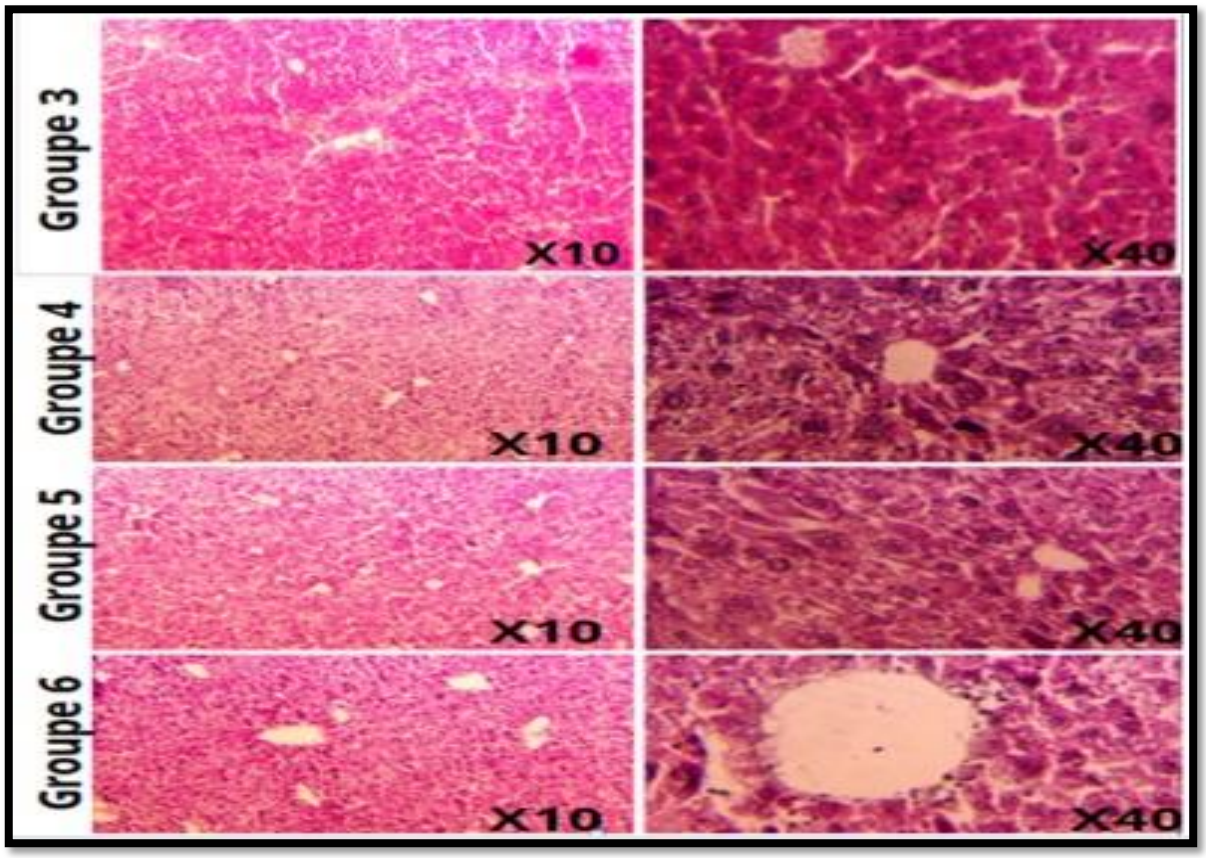


Figure3.11 : Récupération partielle du tissu hépatique après arrêt du DMH (coloration H&E, x10 et x40).

Chapitre IV. Discussion et interprétation

Cette étude vise à analyser les altérations histologiques du côlon et du foie induites par le DMH chez la souris, modèle de cancérogenèse colique. Elle évalue aussi l'effet correctif ou préventif de la vitamine C, du célécoxib, et de leur combinaison. L'objectif est de déterminer leur capacité à réduire les lésions précancéreuses coliques (comme les ACF) et les atteintes hépatiques, en explorant leur potentiel en prévention chimique du cancer colorectal.

Le cancer colorectal (CCR) désigne une tumeur maligne qui se développe dans le côlon ou le rectum à partir de cellules normales devenues incontrôlables. Ces cellules échappent aux mécanismes naturels de régulation, se multiplient de façon anarchique, envahissent les tissus voisins et peuvent former des métastases à distance. Le CCR résulte donc d'une prolifération cellulaire excessive, invasive et destructrice. En raison de leurs similitudes biologiques et cliniques, les cancers du côlon et du rectum sont étudiés ensemble sous le terme de CCR (Mosnier et al., 2005 ; Jendrossek, 2013).

IV.1 Concernant l'effet de DMH

Le 1,2-diméthylhydrazine (DMH) est un agent cancérigène de référence couramment utilisé pour induire des tumeurs colorectales chez les rongeurs. Administré principalement par injection intra péritonéale (IP), ce mode d'administration permet une absorption rapide et une distribution systémique efficace, réduisant ainsi le stress animal comparativement aux voies orale ou sous-cutanée(Osawa et al., 2003)(Shebbo et al., 2020).

L'administration de 1,2-diméthylhydrazine (DMH) dans le groupe 2 a induit la formation d'ACF caractérisés par une prolifération et un regroupement des glandes tubulaires, lesquelles présentaient des formes et des tailles irrégulières atteignant la couche de la musculaire muqueuse. Ces observations rejoignent celles rapportées par Naim et collaborateurs (2009), qui ont décrit les ACF comme des lésions néoplasiques précoces marquées par une instabilité de l'épithélium colique. Les cryptes dysplasiques des ACF y étaient élargies et surélevées par rapport aux cryptes normales adjacentes. Ces résultats concordent pleinement avec ceux obtenus dans notre étude (Kittana, Shomaf and Salhab, 2009;Wargovich, Brown and Morris, 2010).

Dans une étude réalisée par EmiOsawa et al. (2003)**,** il a été montré que l'administration intrapéritonéale d'azoxyméthane (AOM) à raison de 10 mg/kg, deux fois à une semaine d'intervalle, induisait l'apparition de foyers de cryptes aberrantes (ACF) dès la cinquième semaine(Osawa et al., 2003). Ce modèle expérimental rejoint notre étude, où l'utilisation du

diméthylhydrazine (DMH) a également conduit à l'observation de structures coliques similaires, renforçant ainsi le lien entre le DMH, son métabolite AOM, et l'initiation de la cancérogenèse colique.

L'étude de Brunno Felipe Ramos Caetano et al. (2020) a examiné les effets histopathologiques du 1,2-diméthylhydrazine (DMH) sur le foie et le côlon de rats Wistar à deux stades : à court terme (24 heures après la dernière injection) et à long terme (22 semaines plus tard). L'administration du DMH (40 mg/kg, deux fois par semaine pendant deux semaines) a entraîné, à court terme, une inflammation hépatique diffuse, une distorsion des cryptes coliques, une infiltration muqueuse et une perte des cellules caliciformes, tandis que les témoins traités à l'EDTA conservaient une histologie normale. À long terme, des lésions prénéoplasiques ont été observées dans les deux organes, notamment des foyers de cellules GST-P-positives dans le foie et des cryptes aberrantes (ACF), parfois dysplasiques, dans le côlon — indiquant une transformation néoplasique progressive.

IV.2 Concernant les résultats de l'effet de vitamine c

Dans l'étude expérimentale menée par Pamela Christudoss et al.L'administration de la vitamine C chez des rats traités par le DMH a permis de préserver, dans une large mesure, l'architecture histologique normale du côlon, tant dans le modèle précancéreux que cancéreux. Ces résultats suggèrent un effet protecteur de la vitamine C contre les altérations induites par le DMH**,** probablement en raison de ses propriétés antioxydantes bien connues. Ces résultats concordants confirment l'implication du stress oxydatif dans la pathogenèse induite par les agents carcinogènes comme le DMH, et renforcent l'intérêt des approches antioxydantes dans les stratégies préventives(Christudoss et al., 2013). Cette observation vient soutenir notre propre modèle expérimental, dans lequel l'utilisation de la vitamine C s'est également accompagnée d'une protection tissulaire notable, mettant en évidence le rôle potentiel de ce composé dans la prévention de la cancérogenèse colorectale.

Dans l'étude menée par Albert BaskarArul et al,confirme l'effet protecteur des suppléments multivitaminiques, en particulier de la vitamine C, contre les lésions coliques induites par la DMH. La vitamine C, par son action antioxydante, contribue à la réduction du stress oxydatif et des altérations histopathologiques(Arul et al., 2012). Ces résultats sont en accord avec notre propre étude, où la vitamine C a également permis de préserver la structure normale du côlon et du foie, confirmant son potentiel chimiopréventif dans le cancer colorectal.

IV.3 Concernant les résultats de l'effet de célécoxib

Dans une étude expérimentale conduite par Tanwar et al. (2009), l'administration de 1,2-diméthylhydrazine (DMH) pendant six semaines chez le rat a induit des altérations précancéreuses coliques caractéristiques, telles que des lésions en plaques multiples, des cryptes aberrantes, des foyers de cryptes aberrantes, ainsi que des dysplasies sévères et une hyperplasie des cryptes. L'association du DMH avec l'étoricoxib, un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2), a permis de réduire significativement l'ensemble de ces altérations histopathologiques comparativement au DMH seul. Par ailleurs, les animaux ayant reçu uniquement l'étoricoxib présentaient très peu d'anomalies, suggérant un effet chimiopréventif du composé. Ces résultats confirment le rôle clé de la voie inflammatoire médiée par COX-2 dans la carcinogenèse colorectale, et soulignent l'intérêt des inhibiteurs sélectifs de COX-2 dans la prévention des lésions précancéreuses induites par le DMH(Tanwar et al., 2009). Des résultats similaires ont été observés avec le célécoxib, un autre inhibiteur sélectif de COX-2, suggérant que cette classe pharmacologique pourrait représenter une approche prometteuse en prévention chimique du cancer colorectal.

Selon les travaux de Shailender Singh Kanwar et al.L'administration du célécoxib en combinaison avec le DMH a permis de réduire significativement la fréquence des foyers de cryptes aberrantes (ACF) et d'atténuer l'inflammation colique chez le rat. Dans leur étude, les ACF observés étaient principalement de type hyperplasique, et aucun cas de carcinome in situ ou de cancer invasif n'a été détecté dans les groupes traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment le célécoxib. Ces résultats soulignent le rôle potentiellement protecteur du célécoxib, inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2), dans les premières étapes de la cancérogenèse colique, en limitant à la fois l'inflammation et la transformation néoplasique des cellules cryptiques(Singh et al., 2008).

Chapitre V. Conclusion et perspectives

Les résultats de cette étude confirment les hypothèses initiales en démontrant que l'administration de 1,2-diméthylhydrazine (DMH) chez la souris induit significativement des lésions précancéreuses coliques, caractérisées par l'apparition de foyers de cryptes aberrantes (ACF), de polypes, de dysplasie de bas grade et d'une infiltration inflammatoire modérée. Ces altérations histologiques traduisent un état précoce de transformation néoplasique du côlon. En revanche, l'examen histologique hépatique n'a pas mis en évidence de signes spécifiques de cancérogenèse, les rares lésions observées (dilatation sinusoïdale, éclatement hépatocytaire et foyers inflammatoires isolés) suggérant plutôt un effet toxique non spécifique du DMH sur le foie.

L'administration de la vitamine C et du célécoxib, seuls ou en combinaison, a permis une amélioration notable des paramètres histologiques coliques et hépatiques. Cette amélioration se manifeste par une réduction du nombre et de la taille des ACF, une restauration progressive de l'architecture épithéliale et une atténuation des processus inflammatoires et dégénératifs. La combinaison des deux traitements a présenté l'effet le plus marqué, indiquant une possible synergie entre les propriétés antioxydantes de la vitamine C et les effets anti-inflammatoires du célécoxib.

Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses. Il serait pertinent de poursuivre ces recherches en évaluant l'efficacité de cette association thérapeutique à des stades plus avancés de la cancérogenèse colorectale. Un protocole expérimental étendu, utilisant des modèles tumoraux plus développés, des doses variées et une durée de traitement prolongée, permettrait d'explorer le potentiel de ces molécules à contrôler la progression tumorale et à induire la régression de lésions avancées. Cela contribuerait à affiner le schéma thérapeutique optimal pour une utilisation en contexte curatif ou adjuvant.

Enfin, une étude approfondie des mécanismes moléculaires sous-jacents, notamment ceux impliquant les voies de l'inflammation, du stress oxydatif et de l'apoptose, permettrait de mieux caractériser les cibles cellulaires de ces traitements et de valider leur intérêt comme approches complémentaires dans la prévention et le traitement du cancer colorectal.

Chapitre VI. Bibliographie

La réalisation de la bibliographie ainsi que l'organisation des sources et des références bibliographiques ont été effectuées de manière automatisée à l'aide du logiciel de gestion bibliographique Zotero (version 6 pour Windows). Le style de citation adopté est le format Elsevier–Harvard (avec titres).

Arul, A.B., Savarimuthu, I., Alsaif, M.A., Numair, K.S.A., 2012. Multivitamin and mineral supplementation in 1,2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis and evaluation of free radical status, antioxidant potential, and incidence of ACF. Can. J. Physiol. Pharmacol. 90, 45–54. https://doi.org/10.1139/y11-100

Azzouz, L.L., Sharma, S., 2025. Physiology, Large Intestine, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Bruening, W., Sullivan, N., Paulson, E.C., Zafar, H., Mitchell, M., Treadwell, J., Schoelles, K., 2014. Introduction, in: Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Cairns, S.R., Scholefield, J.H., Steele, R.J., Dunlop, M.G., Thomas, H.J.W., Evans, G.D., Eaden, J.A., Rutter, M.D., Atkin, W.P., Saunders, B.P., Lucassen, A., Jenkins, P., Fairclough, P.D., Woodhouse, C.R.J., British Society of Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland, 2010. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 59, 666–689. https://doi.org/10.1136/gut.2009.179804

Capone, M.L., Tacconelli, S., Di Francesco, L., Sacchetti, A., Sciulli, M.G., Patrignani, P., 2007. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 82, 85–94. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2006.05.019

Carethers, J.M., Jung, B.H., 2015. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. Gastroenterology 149, 1177-1190.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.047

Carr, A.C., Frei, 1999. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans - ScienceDirect [WWW Document]. URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522044136?via%3Dihub (accessed 5.24.25).

Carr, A.C., Maggini, S., 2017. Vitamin C and Immune Function [WWW Document]. URL https://www.mdpi.com/2072-6643/9/11/1211 (accessed 5.24.25).

Christudoss, P., Selvakumar, R., Pulimood, A.B., Fleming, J.J., Mathew, G., 2013. Protective role of aspirin, vitamin C, and zinc and their effects on zinc status in the DMH-induced colon carcinoma model. Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP 14, 4627–4634. https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.8.4627

Click, B., Regueiro, M., 2019. The Inflammatory Bowel Disease Medical Home: From Patients to Populations. Inflamm. Bowel Dis. 25, 1881–1885. https://doi.org/10.1093/ibd/izz062

Colorectal cancer [WWW Document], 2023. URL https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer (accessed 5.12.25).

Cuffy, M., Abir, F., Longo, W.E., 2006. Management of less common tumors of the colon, rectum, and anus. Clin. Colorectal Cancer 5, 327–337. https://doi.org/10.3816/CCC.2006.n.002

Davies, N.M., McLachlan, A.J., Day, R.O., Williams, K.M., 2000. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Clin. Pharmacokinet. 38, 225–242. https://doi.org/10.2165/00003088-200038030-00003

Duarte, T.L., Lunec, J., 2004. ReviewPart of the Series: From Dietary Antioxidants to Regulators in Cellular Signalling and Gene ExpressionReview: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C: Free Radical Research: Vol 39, No 7

[WWW Document]. URL https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10715760500104025 (accessed 5.24.25).

Ellis, H., Mahadevan, V., 2014. Anatomy of the caecum, appendix and colon. Surg. Oxf., Intestinal Surgery I 32, 155–158. https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.02.001

Farooqi, N., Tuma, F., 2025. Intestinal Fistula, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Fearon, E.R., Vogelstein, B., 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61, 759–767. https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i

Fries, S., Grosser, T., Price, T.S., Lawson, J.A., Kapoor, S., DeMarco, S., Pletcher, M.T., Wiltshire, T., FitzGerald, G.A., 2006a. Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. Gastroenterology 130, 55–64. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.002

Fries, S., Grosser, T., Price, T.S., Lawson, J.A., Kapoor, S., DeMarco, S., Pletcher, M.T., Wiltshire, T., FitzGerald, G.A., 2006b. Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. Gastroenterology 130, 55–64. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.002

Funk, C.D., 2001. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. Science 294, 1871–1875. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1871

G L O B O C A N 2 0 2 2 ALGERIA, n.d.

G L O B O C A N 2 0 2 2-worldf, n.d.

General Oncology Care in Algeria | SpringerLink [WWW Document], 2022. URL https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-16-7945-2_2 (accessed 5.12.25).

Griffiths, J.D., 1956. Surgical Anatomy of the Blood Supply of the Distal Colon. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 19, 241–256.

Grosser, T., 2006. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. Thromb. Haemost. 96, 393–400.

Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A., 2006. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J. Clin. Invest. 116, 4–15. https://doi.org/10.1172/JCI27291

Hsu, H.-H., Lin, Y.-M., Shen, C.-Y., Shibu, M.A., Li, S.-Y., Chang, S.-H., Lin, C.-C., Chen, R.-J., Viswanadha, V.P., Shih, H.-N., Huang, C.-Y., 2017. Prostaglandin E2-Induced COX-2 Expressions via EP2 and EP4 Signaling Pathways in Human LoVo Colon Cancer Cells. Int. J. Mol. Sci. 18, 1132. https://doi.org/10.3390/ijms18061132

Ishihara, S., Kawashima, K., Fukuba, N., Tada, Y., Kotani, S., Mishima, Y., Oshima, N., Kinoshita, Y., 2019. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission: Association with Residual Colonic Inflammation. Digestion 99, 46–51. https://doi.org/10.1159/000494412

Iyer, R.B., Silverman, P.M., DuBrow, R.A., Charnsangavej, C., 2002. Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Colorectal Cancer. Am. J. Roentgenol. 179, 3–13. https://doi.org/10.2214/ajr.179.1.1790003

Jendrossek, V., 2013. Targeting apoptosis pathways by Celecoxib in cancer. Cancer Lett., Apoptosis Targeting Drugs in Cancer 332, 313–324. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.01.012

Karpisheh, V., Joshi, N., Zekiy, A.O., Beyzai, B., Hojjat-Farsangi, M., Namdar, A., Edalati, M., Jadidi-Niaragh, F., 2020. EP4 receptor as a novel promising therapeutic target in colon cancer. Pathol. - Res. Pract. 216, 153247. https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153247

Keum, N., Giovannucci, E., 2019. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 16, 713–732. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8

Keung, E.Z., Gershenwald, J.E., 2018. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev. Anticancer Ther. 18, 775–784. https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246

Kim, J.H., Hwang, S., Lee, J.-H., Im, S.S., Son, J., 2022. Vitamin C Suppresses Pancreatic Carcinogenesis through the Inhibition of Both Glucose Metabolism and Wnt Signaling. Int. J. Mol. Sci. 23, 12249. https://doi.org/10.3390/ijms232012249

L, V., Rm, de V., Y, G., W, S., A, F., C, R.-P., T, C., P, G., Mf, O., M, N., S, C.-B., K, H., 2019. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. Mol. Aspects Med. 69. https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.03.001

La Vecchia, S., Sebastián, C., 2020. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. Semin. Cell Dev. Biol. 98, 63–70. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.018

Lecarpentier, Y., Schussler, O., Hébert, J.-L., Vallée, A., 2019. Multiple Targets of the Canonical WNT/β-Catenin Signaling in Cancers. Front. Oncol. 9. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01248

Li, Q., Geng, S., Luo, H., Wang, W., Mo, Y.-Q., Luo, Q., Wang, L., Song, G.-B., Sheng, J.-P., Xu, B., 2024. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. Signal Transduct. Target. Ther. 9, 1–48. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01953-7

Louis, P., Hold, G.L., Flint, H.J., 2014. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nat. Rev. Microbiol. 12, 661–672. https://doi.org/10.1038/nrmicro3344

Lynch, S.R., Cook, J.D., 1980. INTERACTION OF VITAMIN C AND IRON* - Lynch - 1980 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library [WWW Document]. URL https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1980.tb21325.x (accessed 5.24.25).

M, B., L, M., T, P., I, B.A., A, P., E, R., S, E.B., V, B., J, T., Jm, C., R, D., 2020. Arterial vascularization of the right colon with implications for surgery. Surg. Radiol. Anat. SRA 42. https://doi.org/10.1007/s00276-019-02359-9

Marchesi, J.R., Adams, D.H., Fava, F., Hermes, G.D.A., Hirschfield, G.M., Hold, G., Quraishi, M.N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K.M., Thomas, L.V., Zoetendal, E.G., Hart, A., 2016. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut 65, 330–339. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990

Mirjalili, S.A., Tarr, G., Stringer, M.D., 2017. The length of the large intestine in children determined by computed tomography scan. Clin. Anat. N. Y. N 30, 887–893. https://doi.org/10.1002/ca.22941

Montazeri, Z., Li, X., Nyiraneza, C., Ma, X., Timofeeva, M., Svinti, V., Meng, X., He, Y., Bo, Y., Morgan, S., Castellví-Bel, S., Ruiz-Ponte, C., Fernández-Rozadilla, C., Carracedo, Á., Castells, A., Bishop, T., Buchanan, D., Jenkins, M.A., Keku, T.O., Lindblom, A., van Duijnhoven, F.J.B., Wu, A., Farrington, S.M., Dunlop, M.G., Campbell, H., Theodoratou, E., Zheng, W., Little, J., 2020. Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer. Gut 69, 1460–1471. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319313

Murakami, M., Naraba, H., Tanioka, T., Semmyo, N., Nakatani, Y., Kojima, F., Ikeda, T., Fueki, M., Ueno, A., Oh, S., Kudo, I., 2000. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. J. Biol. Chem. 275, 32783–32792. https://doi.org/10.1074/jbc.M003505200

Mustafi, S., Camarena, V., Qureshi, R., Sant, D.W., Wilkes, Z., Bilbao, D., Slingerland, J., Kesmodel, S.B., Wang, G., 2021. Vitamin C sensitizes triple negative breast cancer to PI3K inhibition therapy. Theranostics 11, 3552–3564. https://doi.org/10.7150/thno.53225

Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K.M., Carneiro, F., Cree, I.A., WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology 76, 182–188. https://doi.org/10.1111/his.13975

NISHIKAWA, Y., KURATA, T., 2000. Interconversion between Dehydro-L-Ascorbic Acid and L-Ascorbic Acid. Biosci. Biotechnol. Biochem. 64, 476–483. https://doi.org/10.1271/bbb.64.476

Ogino, S., Goel, A., 2008. Molecular Classification and Correlates in Colorectal Cancer. J. Mol. Diagn. JMD 10, 13–27. https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.070082

Oh, B., Figtree, G., Costa, D., Eade, T., Hruby, G., Lim, S., Elfiky, A., Martine, N., Rosenthal, D., Clarke, S., Back, M., 2016. Oxidative stress in prostate cancer patients: A systematic review of case control studies. Prostate Int. 4, 71–87. https://doi.org/10.1016/j.prnil.2016.05.002

O'Hara, A.M., Shanahan, F., 2006. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 7, 688–693. https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731

Omole, A.E., Mandiga, P., Kahai, P., Lobo, S., 2025. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Osawa, E., Nakajima, A., Wada, K., Ishimine, S., Fujisawa, N., Kawamori, T., Matsuhashi, N., Kadowaki, T., Ochiai, M., Sekihara, H., Nakagama, H., 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. Gastroenterology 124, 361–367. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50067

Pearlman, R., Frankel, W.L., Swanson, B., Zhao, W., Yilmaz, A., Miller, K., Bacher, J., Bigley, C., Nelsen, L., Goodfellow, P.J., Goldberg, R.M., Paskett, E., Shields, P.G., Freudenheim, J.L., Stanich, P.P., Lattimer, I., Arnold, M., Liyanarachchi, S., Kalady, M., Heald, B., Greenwood, C., Paquette, I., Prues, M., Draper, D.J., Lindeman, C., Kuebler, J.P., Reynolds, K., Brell, J.M., Shaper, A.A., Mahesh, S., Buie, N., Weeman, K., Shine, K., Haut, M., Edwards, J., Bastola, S., Wickham, K., Khanduja, K.S., Zacks, R., Pritchard, C.C., Shirts, B.H., Jacobson, A., Allen, B., de la Chapelle, A., Hampel, H., Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group, 2017. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. JAMA Oncol. 3, 464–471. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194

Pfohl-Leszkowicz, A., Grosse, Y., Carrière, V., Cugnenc, P.H., Berger, A., Carnot, F., Beaune, P., de Waziers, I., 1995. High levels of DNA adducts in human colon are associated with colorectal cancer. Cancer Res. 55, 5611–5616.

Potet, F., Barge, J., Martin, E., Zeitoun, P., 1974. Histopathologie du tube digestif. Masson, Paris.

Ricciotti, E., FitzGerald, G.A., 2011. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 31, 986–1000. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449

Rosen, R.D., Sapra, A., 2025. TNM Classification, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Rouzer, C.A., Marnett, L.J., 2009. Cyclooxygenases: structural and functional insights. J. Lipid Res. 50 Suppl, S29-34. https://doi.org/10.1194/jlr.R800042-JLR200

Shao, J., Jung, C., Liu, C., Sheng, H., 2005. Prostaglandin E2 Stimulates the β-Catenin/T Cell Factor-dependent Transcription in Colon Cancer *. J. Biol. Chem. 280, 26565–26572. https://doi.org/10.1074/jbc.M413056200

Shebbo, S., El Joumaa, M., Kawach, R., Borjac, J., 2020. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla* aqueous extract against 1,2-Dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice. Heliyon 6, e04082. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04082

Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T., 2004. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol. Rev. 56, 387–437. https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3

Singh, S., Nehru, B., N. Sanyal, S., 2008. Chemopreventive Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Membrane Lipid Composition and Fluidity Parameters of the 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Colon Carcinogenesis in Rats: Drug and Chemical Toxicology: Vol 30 , No 4 - Get Access [WWW Document]. URL https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01480540701522106 (accessed 6.11.25).

Siri, S.O., Martino, J., Gottifredi, V., 2021. Structural Chromosome Instability: Types, Origins, Consequences, and Therapeutic Opportunities. Cancers 13, 3056. https://doi.org/10.3390/cancers13123056

Son, E.-W., Mo, S.-J., Rhee, D.-K., Pyo, S., 2004. Vitamin C blocks TNF-α-induced NF-kB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. Arch. Pharm. Res. 27, 1073. https://doi.org/10.1007/BF02975434

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 71, 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

Tanwar, L., Vaish, V., Sanyal, S., 2009. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [WWW Document]. URL https://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:20192600&key=2009.10.6.1141 (accessed 6.9.25).

Terzić, J., Grivennikov, S., Karin, E., Karin, M., 2010. Inflammation and Colon Cancer. Gastroenterology, Colon Cancer: An Update and Future Directions 138, 2101-2114.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058

Villagran, M., Ferreira, J., Martorell, M., Mardones, L., 2021. The Role of Vitamin C in Cancer Prevention and Therapy: A Literature Review. Antioxidants 10, 1894. https://doi.org/10.3390/antiox10121894

Wang, D., Xia, D., DuBois, R.N., 2011. The Crosstalk of PTGS2 and EGF Signaling Pathways in Colorectal Cancer. Cancers 3, 3894–3908. https://doi.org/10.3390/cancers3043894

Winawer, S.J., Zauber, A.G., Ho, M.N., O'Brien, M.J., Gottlieb, L.S., Sternberg, S.S., Waye, J.D., Schapiro, M., Bond, J.H., Panish, J.F., 1993. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N. Engl. J. Med. 329, 1977–1981. https://doi.org/10.1056/NEJM199312303292701

Xu, J., Li, N., Xie, H., Duan, C., Liao, X., Li, R., Zhang, H., Pan, Y., Ma, X., Du, S., Sheng, J., Wang, X., Yang, L., Jin, P., 2025. CSF3 promotes colorectal cancer progression by activating p65/NF-κB signaling pathway and inducing an immunosuppressive microenvironment. Transl. Oncol. 53, 102310. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102310

Yurgelun, M.B., Kulke, M.H., Fuchs, C.S., Allen, B.A., Uno, H., Hornick, J.L., Ukaegbu, C.I., Brais, L.K., McNamara, P.G., Mayer, R.J., Schrag, D., Meyerhardt, J.A., Ng, K., Kidd, J., Singh, N., Hartman, A.-R., Wenstrup, R.J., Syngal, S., 2017. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 35, 1086–1095. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0012

Zhang, L., Shay, J.W., 2017. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 109, djw332. https://doi.org/10.1093/jnci/djw332