RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE MÉDÉA
FACULTÉ DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de **Master**

En **BIOLOGIE**

Spécialité :Immunologie et maladies infectieuses

Par :

Kenza BENGHERBIA

Thème :

Évaluation de l'intérêt de la lactate déshydrogénase LDH et des rapports protéine C-réactive/albumine CAR, lymphocytes/monocytes LMR, plaquettes/lymphocytes PLR, neutrophiles/lymphocytes NLR sur la charge tumorale des cancers au niveau de service d'oncologie médicale BLIDA.

Soutenue publiquement le : 02 / 07 /2025, Devant le jury composé de :

Dr BOUDJEBBOUR Abdelmadjid	**MCB**	U. Médéa	Président
Dr DOUAOUI Sanaa	**MCB**	U. Médéa	Examinateur
Dr MEZIANE Warda	**MCB**	U. Médéa	Encadreur
Dr BOUAZZA Hichem	**MA**	CAC. Blida	Co-Encadreur

Année universitaire 2024/2025

RÉPUBLIQUE ALÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE MÉDÉA
FACULTÉ DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de **Master**

En **BIOLOGIE**

Spécialité :Immunologie et maladies infectieuses

Par :
Kenza BENGHERBIA

Thème :

Évaluation de l'intérêt de la lactate déshydrogénase LDH et des rapports protéine C-réactive/albumine CAR, lymphocytes/monocytes LMR, plaquettes/lymphocytes PLR, neutrophiles/lymphocytes NLR sur la charge tumorale des cancers au niveau de service d'oncologie médicale BLIDA.

Soutenue publiquement le : 02 / 07 /2025, Devant le jury composé de :

Dr BOUDJEBBOUR Abdelmadjid	**MCB**	U. Médéa	Président
Dr DOUAOUI Sanaa	**MCB**	U. Médéa	Examinateur
Dr MEZIANE Warda	**MCB**	U. Médéa	Encadreur
Dr BOUAZZA Hichem	**MA**	CAC. Blida	Co-Encadreur

Année universitaire 2024/2025

Remerciement

Tout d’abord, je remercie le Seigneur d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'explorer les vérités de l'univers. Mon DIEU le tout puissant de m’avoir donné la santé et la volonté d’entamer et de terminer ce mémoire.

Et parce que rien n'aurait pu se faire sans le soutien de ceux qui nous ont aidés, je profite de cet espace pour leur témoigner toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

Que mes plus vifs remerciements soient adressés à ma promotrice Dr. MEZIANE Warda qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire ainsi que pour ses conseils, son expérience, sa patience et ses considérations. J’ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela.

Mes remerciements sont aussi adressés à mon Co-encadreur Dr. BOUAZZA Hichem qui a été plus qu’un maitre de stage son encouragement permanent et son dynamisme organisateur m’ont énormément facilité la tâche. Je le remercie vivement pour tout.

J’adresse mes plus vifs remerciements aux membres de juré pour le temps qu’ils ont consacré à l’évaluation de mon travail à Dr BOUDJEBBOUR Abdelmadjid pour son aide précieuse et son accompagnement à Dr DOUAOUI Sanaa pour son dévouement son expertise et pour tout ce qu’elle m’avait transmis.

J’exprime aussi ma sincère gratitude à mes enseignants pour leur soutien et leurs conseils durant les cinq années universitaires.

Je tiens à remercier l’ensemble de l’équipe du centre anti-cancer de Blida qui m’a si bien accueillie pour effectuer mon stage pratique tous les médecins, les résidents, les biologistes et les infirmiers du service.

Que mes chers parents trouvent dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma gratitude pour leur patience, leurs soutiens et leurs encouragements.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué à ce travail, même ceux dont le nom n'est pas mentionné.

Dédicace

Je dédie cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité, honnêteté, et fierté :

A mes chers parents, source de tendresse, de noblesse, et d'affection,

Papa mon précieux offre du dieu Mama ma plus chère dans le monde celle qui éclaire ma vie ceux qui m'ont été les premiers supporters ceux qui m'ont appris les valeurs et les principes ma lumière qui m'a guidé dans mon parcours mes piliers votre amours et votre soutien ne me quitte jamais que dieu vous garde et vous protège

A mes honorables frères qui ont été toujours là à m'encourager et me soutenir indéfectiblement à me donner l'amour et la force à ma belle-sœur qui a été plus qu'une sœur mon alliée celle qui m'a été ma main droite à mes plus belles nièces qui m'ont donné le bonheur, l'espoir celles qui savent apportez la joie à ma famille.

A toutes mes cousines qui m'ont partagé tous les moments de joie comme de tristesse qui m'ont été toujours à mes cotés

A toute ma cher famille BENGHERBIA.

A mes amies avec qui j'ai partagé une partie de mon parcours et avec qui j'ai vécu des moments inoubliables de joie et de folie votre complicité et votre amabilité ont été précieux. Merci du fond du cœur.

Résumé

Introduction : Le pronostic des cancers demeure un défi majeur en oncologie. Dans ce contexte, l'inflammation systémique et les altérations des paramètres hématologiques sont de plus en plus reconnues pour leur rôle dans la progression tumorale et leur potentiel en tant qu'indicateurs pronostiques. Des biomarqueurs tels que la protéine C réactive (CRP), l'albumine sérique, la lactate déshydrogénase (LDH), ainsi que des ratios comme le rapport protéine C réactive/albumine (CAR), plaquettes/lymphocytes (PLR), neutrophiles/lymphocytes (NLR) et lymphocytes/monocytes (LMR), font actuellement l'objet d'investigations. Cette étude, vise à évaluer la pertinence clinique de ces marqueurs au cours de la pathologie cancéreuse.

Objectifs : Ce mémoire a pour objectif déceler une possible existence d'une association ou d'une corrélation entre les paramètres immunohématologiques cités, ci-haut, et les différents facteurs cliniques associés au cancer, d'une part ; et l'association entre les ratios qui en découlent et la charge tumorale reflétant la sévérité des cancers, ce avant tout traitement thérapeutique du patient, la chimiothérapie en particulier.
But : Le but de la présente étude est de déterminer si les rapports (ratios) CAR, NLR, MLR, PLR, et la LDH pourraient être considérés comme des biomarqueurs plus pertinents que les paramètres immunohématologiques, isolés, utilisés en routine clinique, en vue de servir d'indicateurs de la sévérité pronostique chez les patients atteints de cancers.

Matériel & Méthodes : Pour répondre à cette question, une étude longitudinale a été menée au centre anti-cancer de Blida. L'échantillon de l'étude comprenait 101 patients (71 femmes et 30 hommes) diagnostiqués avec différents types de cancers. Avant leur première séance de chimiothérapie. Des échantillons sanguins ont été prélevés afin d'effectuer la mesure des taux de CRP, de l'albumine et de la LDH. Parallèlement, des données cliniques et pathologiques exhaustives ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients.

Résultats : Les résultats de cette étude ont démontré que les ratios CAR (CRP/albumine) et LMR (lymphocytes/monocytes) se sont révélés les plus informatifs, montrant tous deux des associations significatives avec le stade tumoral ($p = 0,001$ et $p < 0,001$ respectivement) et la présence de métastases ($p < 0,05$). De plus, le CAR présentait une corrélation positive avec la taille tumorale (Rho = 0,358, p < 0,001), tandis que le LMR montrait une corrélation négative (Rho = –0,307, $p = 0,002$). Les ratios NLR (neutrophiles/lymphocytes) et PLR (plaquettes/lymphocytes) étaient également significativement associés au stade ($p < 0,001$ et $p = 0,015$ respectivement) et à la présence de métastases ($p < 0,05$), mais sans lien avec la taille tumorale ni avec le grade. En revanche la LDH n'a pas montré aucune association.

Conclusion : Cette étude montre que les ratios CAR, NLR, et LMR sont fortement associés la sévérité de la charge tumorale, et pourraient être des indicateurs robustes du pronostic, particulièrement dans les stades avancés et métastatiques. La recherche de ces rapports, offrirait ainsi des perspectives prometteuses pour une meilleure prédiction du risque, le degré de sévérité pathologique en vue d'un suivi thérapeutique personnalisé des personnes atteintes de cancer. A contrario, la LDH ne pourrait pas être représentée, dans cette étude, comme biomarqueur prédictif ou indicateur de la sévérité maligne.

Mots clés : Cancer, Protéine c-réactive/albumine ratio (CAR), Plaquettes/lymphocytes ratio (PLR), Neutrophiles/lymphocytes ratio (NLR), Lymphocytes/monocytes ratio (LMR), lactate déshydrogénase (LDH), biomarqueurs immuno-hématologiques.

Abstract

Introduction: Cancer prognosis remains a major challenge in oncology. In this context, systemic inflammation and alterations in hematological parameters are increasingly recognized for their role in tumor progression and their potential as prognostic indicators. Biomarkers such as C-reactive protein (CRP), serum albumin, lactate dehydrogenase (LDH), as well as ratios such as C-reactive protein/albumin (CAR), platelet/lymphocyte (PLR), neutrophil/lymphocyte (NLR) and lymphocyte/monocyte (LMR), are currently under investigation. The aim of this study is to assess the clinical relevance of these markers in cancer pathology.

Objectives: The aim of this dissertation is to identify a possible association or correlation between the above immunohematological parameters and the various clinical factors associated with cancer, on the one hand; and the association between the resulting ratios and the tumor burden reflecting the severity of cancers, on the other, prior to any therapeutic treatment of the patient, chemotherapy in particular.

Aim: The aim of the present study was to determine whether the ratios CAR, NLR, MLR, PLR and LDH could be considered more relevant biomarkers than the isolated immunohematological parameters used in clinical routine, with a view to serving as indicators of prognostic severity in patients with cancer.

Material & Methods: To answer this question, a longitudinal study was carried out at the Blida cancer center. The study sample comprised 101 patients (71 women and 30 men) diagnosed with different types of cancer. Before their first chemotherapy session. Blood samples were taken to measure CRP, albumin and LDH levels. At the same time, comprehensive clinical and pathological data were collected from the patients' medical records.

Results: The results of this study showed that CAR (CRP/albumin) and LMR (lymphocytes/monocytes) ratios proved the most informative, both showing significant associations with tumor stage ($p = 0.001$ and $p < 0.001$ respectively) and the presence of metastases ($p < 0.05$). In addition, CAR correlated positively with tumour size ($Rho = 0.358$, $p < 0.001$), while LMR showed a negative correlation ($Rho = -0.307$, $p = 0.002$). The NLR (neutrophils/lymphocytes) and PLR (platelets/lymphocytes) ratios were also significantly associated with stage ($p < 0.001$ and $p = 0.015$ respectively) and the presence of metastases ($p < 0.05$), but not with tumour size or grade. LDH, on the other hand, showed no association.

Conclusion: This study shows that CAR, NLR and LMR ratios are strongly associated with the severity of tumour burden, and could be robust prognostic indicators, particularly in advanced and metastatic stages. Research into these ratios would thus offer promising prospects for better prediction of risk and degree of pathological severity, with a view to personalized therapeutic follow-up of cancer patients. In contrast, LDH could not be represented in this study as a predictive biomarker or indicator of malignant severity.

Key words: Cancer, c-reactive protein/albumin ratio (CAR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), lactate dehydrogenase (LDH), immunohematological biomarkers.

الملخص

مقدمة: لا يزال تشخيص السرطان يمثل تحديًا كبيرًا في علم الأورام. وفي هذا السياق، يتزايد الاعتراف بالالتهاب الجهازي والتغيرات في بارامترات الدم لدورها في تطور الورم وإمكانية استخدامها كمؤشرات تنبؤية. ويجري حاليًا فحص المؤشرات الحيوية مثل البروتين التفاعلي (CRP) C وألبومين المصل وألبومين المصل وأنزيم اللاكتات نازعة الهيدروجين ((LDH، بالإضافة إلى نسب مثل البروتين التفاعلي /Cالألبومين ((CAR، والصفائح الدموية/الخلايا الليمفاوية ((PLR، والعدلات/الخلايا الليمفاوية ((NLRوالخلايا الليمفاوية/الخلايا الليمفاوية/الأحادية (.(LMRالهدف من هذه الدراسة هو تقييم الأهمية السريرية لهذه العلامات في علم أمراض السرطان.

الأهداف: الهدف من هذه الأطروحة هو الكشف عن احتمال وجود ارتباط أو علاقة بين المتغيرات المناعية المناعية المذكورة أعلاه والعوامل السريرية المختلفة المرتبطة بالسرطان، والارتباط بين النسب الناتجة والحمل الورمي الذي يعكس شدة السرطان، قبل أي علاج علاجي للمريض، العلاج الكيميائي على وجه الخصوص.
الهدف: كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد ما إذا كان يمكن اعتبار نسب CAR و NLR و MLR و PLR و LDH مؤشرات حيوية أكثر أهمية من المعلمات المناعية المعزولة المستخدمة في الروتين السريري، بهدف استخدامها كمؤشرات على شدة الإنذار لدى مرضى السرطان.

المواد والطرق: للإجابة على هذا السؤال، أجريت دراسة طولية في مركز البليدة للسرطان. شملت عينة الدراسة 101 مريض (71 امرأة و30 رجلاً) تم تشخيص إصابتهم بأنواع مختلفة من السرطان. قبل أول جلسة علاج كيميائي لهم. أُخذت عينات الدم لقياس مستويات CRP والألبومين و .LDHفي الوقت نفسه، تم جمع بيانات سريرية ومرضية شاملة من السجلات الطبية للمرضى.

النتائج: أظهرت نتائج هذه الدراسة أن نسب البروتين الشرياني الكربوني المنشط (/CRPالألبومين) ونسب الخلايا اللمفاوية/الأحادية ((LMRكانت الأكثر إفادة، حيث أظهر كلاهما ارتباطًا كبيرًا بمرحلة الورم ($p = 0.001$ و $p < 0.001$ على التوالي) ووجود النقائل (.($p<0.05$بالإضافة إلى ذلك، ارتبط ارتباطًا إيجابيًا مع حجم الورم (= Rho 0.358، ($p < 0.001$، بينما ارتبط معدل العدلات ((LMRارتباطًا سلبيًا (Rho = -0.307، .($p = 0.002$ارتبطت أيضًا نسب) NLRالعدلات/الخلايا الليمفاوية) و) PLRالصفائح الدموية/الخلايا الليمفاوية) ارتباطًا كبيرًا بالمرحلة ($p < 0.001$ و $p = 0.015$ على التوالي) ووجود النقائل (($p<0.05$، ولكن ليس بحجم الورم أو درجته. من ناحية أخرى، لم يُظهر LDH أي ارتباط.

الخاتمة: تُظهر هذه الدراسة أن نسب سرطان الدم الليمفاوي الحاد ونسبة الرنين المغناطيسي غير المتكافئ ونسبة الرنين المغناطيسي المميت ترتبط ارتباطاً وثيقاً بشدة عبء الورم، ويمكن أن تكون مؤشرات تنبؤ قوية، خاصة في المراحل المتقدمة والنقيلة. وبالتالي فإن البحث في هذه النسب سيوفر آفاقًا واعدة للتنبؤ بشكل أفضل بالمخاطر ودرجة الشدة المرضية، بهدف المراقبة العلاجية الشخصية لمرضى السرطان. وعلى العكس من ذلك، لا يمكن تمثيل LDH في هذه الدراسة كمؤشر حيوي تنبؤي أو مؤشر على شدة المرض الخبيث.

الكلمات المفتاحية: السرطان، نسبة البروتين التفاعلي ج/الألبومين ((CAR، نسبة الصفائح الدموية/الخلايا الليمفاوية ((PLR، نسبة العدلات/الخلايا الليمفاوية ((NLR، نسبة الخلايا الليمفاوية/خلايا الدم البيضاء ((LMR، نازعة هيدروجين اللاكتات ((LDH، المؤشرات الحيوية المناعية الدموية.

TABLE DES MATIERES

Résumé

Abstract

الملخص

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

1 Chapitre 1. Revue de la littérature 4

1.1 La pathologie cancéreuse – Cancers 4

1.1.1 Définitions et historique 4

1.1.2 Epidémiologie 5

1.1.2.1 Dans le monde 5

1.1.2.1.1 Incidence 5

1.1.2.1.2 Mortalité 6

1.1.2.2 En Afrique 7

1.1.2.2.1 Les cancers les plus abondants 8

1.1.2.3 En Algérie 8

1.1.3 Etiologie du cancer 9

1.1.4 Le grade histologique 10

1.1.5 La classification TNM 10

1.1.6 Cancer et inflammation 11

1.1.7 Cancer et immunité 11

1.1.7.1 Immunité inné 13

1.1.7.2 Immunité adaptative 13

1.1.8 Les cellules immunitaires impliquées dans le cancer 13

1.1.8.1 Macrophages et monocytes 13

1.1.8.2 Neutrophiles 14

1.1.8.3 Les cellules dendritiques 15

1.1.8.4 Les cellules Natural killer NK 16

1.1.8.5 Les plaquettes 17

1.1.8.6 Les lymphocytes B 17

1.1.8.7 Les lymphocytes T 18

1.2 Les biomarqueurs immuno-hematologiques 19
1.2.1 La protéine c-réactive 19
1.2.1.1 Définition 19
1.2.1.2 Structure 19
L'expression du CRP 20
1.2.1.3 Les fonctions de la CRP 21
1.2.1.4 CRP et l'immunité inné 21
1.2.1.5 CRP et système de complément 22
1.2.1.6 CRP et cancer 23
1.2.1.6.1 CRP comme activateur de l'angiogenèse 23
1.2.1.6.2 CRP comme marqueur dans le diagnostic du cancer 24
1.2.2 Albumine 24
1.2.2.1 Définition 24
1.2.2.2 Structure 25
1.2.2.3 Les fonctions de l'albumine 26
1.2.2.4 Albumine et cancer 26
1.2.2.4.1 Albumine comme marqueur prédictif du cancer 27
1.2.3 LDH Lactate déshydrogénase 27
1.2.3.1 Définition 27
1.2.3.2 Composition de LDH 28
1.2.3.3 LDH et cancer 28
1.3 Les ratios 29
1.3.1 Le rapport CRP/albumine CAR 30
1.3.2 Le rapport lymphocytes/monocytes LMR 30
1.3.3 Le rapport plaquettes/lymphocytes PLR 31
1.3.4 Le rapport neutrophiles/lymphocytes NLR 31
2 Chapitre 2. Matériels et méthodes 34
2.1 Study design 34
2.2 Population étudiée 35
2.3 Lieu de l'étude 35
2.4 Période de l'étude 35
2.5 Les critères d'inclusion 35
2.6 Les critères d'exclusion 35
2.7 Considérations éthiques et administratives 36
2.8 Collecte des données 36

2.9 Matériels 37
2.10 Méthodologie 39
2.10.1 Évaluation des taux de CRP (Protéine C-réactive) 39
2.10.1.1 Valeurs de référence 39
2.10.1.2 Principe 40
2.10.1.3 Réactifs - composition et concentrations 40
2.10.1.4 Mode opératoire 40
2.10.2 Evaluation des taux d'Albumine 40
2.10.2.1 Caractéristiques 40
2.10.2.2 Les Valeurs de référence 41
2.10.2.3 Principe 41
2.10.2.4 Réactifs - composition et concentrations 41
2.10.2.5 Principe actifs 42
2.10.2.6 Mode opératoire 42
2.10.3 Evaluation des taux du lactate déshydrogénase LDH 42
2.10.3.1 Caractéristiques 42
2.10.3.2 Valeurs de référence 43
2.10.3.3 Principe 43
2.10.3.4 Réactifs - composition et concentrations 43
2.10.3.5 Principes actifs 43
2.10.3.6 Mode opératoire 44
2.10.4 Evaluation des taux des formules numériques sanguines FNS 44
2.10.4.1 Principe de mesure du Sysmex XP-300 44
2.10.4.2 Paramètres mesurés et calculés 45
2.10.4.3 Procédure d'analyse des échantillons 46
2.10.5 Calcul des ratios 46
2.11 Analyse Statistique 46
3 Chapitre 3. Résultats 48
3.1 Analyse statistique descriptive : 48
3.1.1 Répartition des patients selon l'Age 48
3.1.2 Répartition des patients selon le Genre 48
3.1.3 Répartition des patients selon le Siège 49
3.1.4 Répartition des patients selon les types Histologiques 50
3.1.5 La répartition des patients selon le grade histologique 50
3.1.6 La répartition des patients selon le stade 51

3.1.7 La répartition des patients selon le stade métastatique 52
3.2 Analyse statistique inférentielle 52
3.2.1 Protéine C-réactive CRP 52
3.2.1.1 Association entre CRP et le grade 52
3.2.1.2 Association entre CRP et le stade 53
3.2.1.3 Association de la CRP avec la taille de la tumeur 55
3.2.1.4 Association entre la CRP avec le stade métastasique 56
3.2.2 Albumine 57
3.2.2.1 Association entre l'albumine et le grade 57
3.2.2.2 Association albumine avec stade 59
3.2.2.3 Association albumine avec la taille de la tumeur 60
3.2.2.4 Association albumine avec stade métastasique 61
3.2.3 Lactate déshydrogénase LDH 62
3.2.3.1 Association du LDH avec le grade 62
3.2.3.2 Association entre le LDH le stade 63
3.2.3.3 Association du LDH avec la taille de la tumeur 65
3.2.3.4 Association du LDH avec stade métastasique 66
3.2.4 Protéine C-réactive/albumine ratio CAR 67
3.2.4.1 Association entre CAR avec le grade 67
3.2.4.2 Association du CAR avec le stade 68
3.2.4.3 Association du CAR avec la taille de la tumeur 70
3.2.4.4 Association du CAR avec le stade métastasique 71
3.2.5 Plaquettes/lymphocytes ratio 72
3.2.5.1 Association du PLR avec grade 72
3.2.5.2 Association du PLR avec le stade 73
3.2.5.3 Association du PLR avec la taille de la tumeur 75
3.2.5.4 Association du PLR avec stade métastasique 75
3.2.6 Neutrophiles/Lymphocytes Ratio 77
3.2.6.1 Association du NLR avec le grade 77
3.2.6.2 Association du NLR avec le stade 78
3.2.6.3 Association du NLR avec la taille de la tumeur 79
3.2.6.4 Association du NLR avec stade métastasique 80
3.2.7 Lymphocytes/monocytes Ratio 82
3.2.7.1 Association du LMR avec le grade 82
3.2.7.2 Association du LMR avec le stade 83

3.2.7.3 Association du LMR avec la taille de la tumeur 84
3.2.7.4 Association du LMR avec stade métastasique 85
4 Chapitre 4. Discussion..... 88
5 Chapitre 5. Conclusion..... 93
6 Chapitre 6. Bibliographie 95

Listes des figures

Figure 1. Les caractéristiques du cancer 5
Figure 2. Incidence du cancer 2022 6
Figure 3. Mortalité par cancer 2022 7
Figure 4. La répartition des cancers en Afrique 2022 8
Figure 5. Incidence et mortalité de cancer pour les deux sexes en Algérie 2022 ("Cancer Today," n.d.) 9
Figure 6. Le microenvironnement tumoral 19
Figure 7. la structure de la CRP (Rajab et al., 2020) 20
Figure 8. Induction de la CRP par les cytokines inflammatoires 21
Figure 9. Activation de complément par la CRP 22
Figure 10. Le role de la CRP dans l'activation des inducteurs de l'angiogenèse 23
Figure 11. La structure de l'albumine 25
Figure 12. Prélèvement sanguin sur tube héparine Figure 13. Centrifugeuse 38
Figure 14. Automate de biochimie COBAS INTEGRA400PLUS 38
Figure 15. Automate d'hématologie SYSMEX xp300. 39
Figure 16. Répartition des patients selon l'âge 48
Figure 17. Répartition des patients selon le genre. 49
Figure 18. Répartition des patients selon le siège. 49
Figure 20. La répartition des patients par les types histologiques 50
Figure 21. La répartition des patients selon le grade histologique 51
Figure 22. La répartition des patients selon le stade 51
Figure 23. La répartition des patients selon le stade métastatique 52

Listes des tableaux

Tableau 1. Incidence du cancer 2022. 6
Tableau 2. Mortalité par cancer 2022. 7
Tableau 5. Valeurs de référence des taux de CRP 40
Tableau 6. Valeurs de référence des taux d'albumine. 41
Tableau 7. Les principes actifs utilisés pour la calcule d'albumine 42
Tableau 8. Les valeurs de référence des taux du LDH. 43
Tableau 9. Les principes actifs utilisés pour la calcule du LDH. 44
Tableau 10. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction du grade histologique. 52
Tableau 11. Moyennes, effectifs et écart-types de CRP en fonction du grade. 53
Tableau 12. Résultats du test de kruskal-wallis comparant les niveaux de CRP en fonction du grade. 53
Tableau 13. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction du stade 54
Tableau 14. Moyennes, effectifs et écart-types de crp en fonction du stade. 54
Tableau 15. Kruskal-wallis comparants les taux de CRP en fonction du stade. 54
Tableau 16. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction de la taille de la tumeur. 55
Tableau 17. Corrélation de Spearman comparant les taux de CRP en fonction de la taille de la tumeur. 55
Tableau 18. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction du stade métastatique. 56
Tableau 19. Moyennes, effectifs et écart-types du CRP en fonction du stade métastatique. 56
Tableau 20. Test de normalité des taux d'albumine en fonction du grade. 57
Tableau 21. Test d'homogénité de la variance pour l'albumine 57
Tableau 22. Moyennes, effectifs et écart-types des taux d'albumine en fonction du grade. 58
Tableau 23. Test d'ANOVA pour les taux d'albumine en fonction du grade. 58
Tableau 24. Comparaison multiples des moyennes d'albumine entre les différents grades 58
Tableau 25. Test de normalité des taux d'albumine en fonction du stade. 59
Tableau 26. Moyennes, effectifs et écart-type des taux d'albumine en fonction du stade 59
Tableau 27. Test de kruskal-wallis comparant les taux d'albumine en fonction du stade 60
Tableau 28. Test de normalité des taux d'albumine en fonction de la taille de la tumeur 60
Tableau 29. Corrélation de spearman comparant les taux d'albumine en fonction de la taille de la tumeur 60
Tableau 30. Test de normalité pour les taux d'albumine en fonction du stade métastatique 61
Tableau 31. Moyennes, effectifs et écart-types des taux d'albumine en fonction du stade métastatique. 62
Tableau 32. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction du grade 62
Tableau 33. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du LDH en fonction du grade 63
Tableau 34. Test de kruskal-wallis comparant les taux du LDH en fonction du grade 63
Tableau 35. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction du stade 64
Tableau 36. Moyenne, effectifs et écart-types des taux du LDH n fonction du stade 64
Tableau 37. Test de kruskal-wallis comparant les taux du LDH en fonction du stade 64
Tableau 38. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction de la taille de la tumeur 65
Tableau 39. Corrélation de spearman comparant les taux du LDH en fonction de la taille de la tumeur 65
Tableau 40. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction du stade métastatique 66
Tableau 41. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du LDH en fonction du stade métastatique 66
Tableau 42. Test de normalité pour les taux du CAR en fonction du grade 67

Tableau 43. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du CAR en fonction du grade 67
Tableau 44. Test de Kruskal-wallis comparant les taux du CAR en fonction du grade 67
Tableau 45. Test de normalité des taux du CAR en fonction du satde 68
Tableau 46.Moyennes, effectifs et écart-types des taux de CAR en fonction du stade 69
Tableau 47. Test de kruskal-wallis comparant les taux du CAR en fonction du stade 69
Tableau 48. Test de normalité des taux du CAR en fonction de la taille de la tumeur 70
Tableau 49. Corrélation de Spearman comparant les taux du CAR en fonction de la taille de la tumeur 70
Tableau 50. Test de normalité pour les taux du CAR en fonction du stade métastatique 71
Tableau 51. Moyenne, effectifs et écart-types des taux du CAR en fonction du stade métastatique 71
Tableau 52. Test de normalité pour les taux de PLR en fonction du grade 72
Tableau 53. Moyenne, effectifs et écart-types des PLR en fonction du grade 72
Tableau 54. Test de kruskal-wallis comparant les taux du PLR en fonction du grade 73
Tableau 55. Test de normalité pour les taux du PLR en fonction du stade 73
Tableau 56. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du PLR en fonction du stade 74
Tableau 57. Test de kruskal-wallis comparant les taux du PLR en fonction du stade 74
Tableau 58. Test de normalité pour les taux du PLR en fonction de la taille de la tumeur 75
Tableau 59. Corrélation de Spearman comparant les taux de PLR en fonction de la taille de la tumeur 75
Tableau 60. Test de normalité des taux de PLR en fonction du stade métastatique 76
Tableau 61. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du PLR en fonction du stade métastatique 76
Tableau 62. Test de normalité des taux du NLR en fonction du grade 77
Tableau 63. Moyenne, effectifs et écart-types des taux du NLR en fonction du grade 77
Tableau 64. Test de kruskal-wallis comparant pour les taux du NLR en fonction du grade 78
Tableau 65. Test de normalité pour les taux du NLR en fonction du stade 78
Tableau 66. Moyennes, effectifs et écart-types des taux de NLR en fonction du stade 79
Tableau 67. Test de Kruskal-wallis comparant les taux du NRL en fonction du stade 79
Tableau 68. Test de normalité des taux du NLR en fonction de la taille 80
Tableau 69. Corrélation de spearman comparant les taux de NLR en fonction de la taille 80
Tableau 70. Test de normalité des taux du NLR en fonction du stade métastatique 80
Tableau 71. Moyennes, effectifs et écart-types dles taux du NLR en fonction du stade métastatique 81
Tableau 72. Test de normalité des taux du LMR en fonction du grade 82
Tableau 73. Moyennes, effectifs et écart-types des taux de LMR en fonction du grade 82
Tableau 74 Test de kruskal-wallis comparant les taux du LMR en fonction du grade 82
Tableau 75. Test de normalité pour les taux du LMR en fonction du stade 83
Tableau 76. Moyennes, effectifs et écart-types des taux de LMR en fonction du stade 84
Tableau 77. Test de kruskal-wallis comparant les taux du LMR en fonction du stade 84
Tableau 78. Test de normalité des taux de LMR en fonction de la taille de la tumeur 85
Tableau 79. Test Corrélation de Spearman comparant les taux du LMR en fonction de la taille de la tumeur 85
Tableau 80. Test de normalité pour es taux du LMR en fonction du stade métastatique 86
Tableau 81. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du LMR en fonction du stade métastatique 86

Liste des abréviations

ADCC : Cytotoxicity dependent d' anti-corps
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AG : Acid gras
ALB : Albumin
AMM : Association medical mondial
BCG : Bromcrésolgreen
Breg : Lymphocyte B régulatrice
CAF : Fibroblaste associes aux cancer
CCL : CC chémokine ligand
CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCR : Cancer colorectal
CD : Cellule dendritique
CDC : Cytotoxicité dépendante de complément
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CRP : Protéine c-réactive
CSC : Cellule souche tumoral
CSM : Cellule souche mésenchémateuse
CTL : Lymphocyte t cytotoxique
DAMP : Damage-associated-molecular pattern (Motif moléculaire associé au danger)
EMF WHO : Electromagnetic fields (champs électromagnétiques) world health organization (organisation mondiale de la santé - oms)
EMT : Transition épitélio-mysenchémateuse
FDA : Food and drug administration
FNS : Formule numérique sanguine
GB : Globule blanc
G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor
GR : Globule rouge
GrB : Granzyme B
H2O2 : Eau oxygéné
HAS: Human serum albumin
HCT: Hématocrite
HGB : Hémoglobine
IDP : Indice de distribution des plaquettes
IDR : Indice de distribution des globules rouges
IFN : Interféron
IgG : Immunoglobuline G
IL : Interleukine
ILC : Cellule lymphocytaire inné
IRM : Image par résonance électromagnétique
LDH : Lactate déshydrogénase
LMR : Lymphocyte/monocyte ratio
LNH : Lymphome non hodgkinien
LPS : Lypopolysccharide
MDSC : Cellule suppressive myéloide
MEC : Matrice extracellulaire
MET : Microenvironnement tumoral

MMP : Matrix metalloprotéinase
NAD : Nicotinamide adenine dinucléotide
NET : Netosis
NLR : Neutrophile/lymphocyte ratio
NO : Oxyde nitrique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PC: Phosphorylcholine
PDL1: Programmed death ligand -1
PLR : Plaquette/lymphocyte ratio
PLT : Plaquette
PRR : Pattern recognition
PSA : Antigène prostatique spécifique
PTX : Pentraxine
RNRC : Réseau national des registres du cancer
RNS : Espèce réactives de l'azote
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
SIR : Réponse inflammatoire systémique
SLS : Sodium lauryl sulfate
TAM : Macrophage associés aux tumeur
TAN : Neutrophile associés aux tumeur
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
Th1: Lymphocyte helper 1
TLR: Toll like receptor
TNF: Tumor necrosis factor
TNM: T tumeur N node ganglion M métastase
TRAIL: Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand
Treg: Lymphocyte T régulatrice
VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VGM: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée de cellules transformées soumises à l'évolution par sélection naturelle (Brown et al., 2023). Plus de 35 millions de nouveaux cas de cancer seront enregistrés d'ici 2050 ce qui représente une hausse de 77 % par rapport aux 20 millions de cas anticipés en 2022 (“Cancer,” n.d.).

Il a été démontré que l'inflammation est une caractéristique du cancer (Zhu et al., 2022). Elle est déterminante dans la progression du cancer, car elle affecte les microenvironnements tumoraux et l'infiltration des cellules immunitaires. Les indicateurs inflammatoires ont récemment fait l'objet d'une grande attention en tant que biomarqueurs potentiels du cancer, offrant des possibilités prometteuses pour la détection précoce, le pronostic et la prédiction de la réponse au traitement dans divers types de cancer (Omiyale et al., 2024).

La protéine c-réactive sert comme marqueur sensible de l'inflammation (Zhou et al., 2023) dont elle est un biomarqueur potentiel de l‘évaluation des risques de cancer global (Zhu et al., 2022). De même que l’albumine, protéine synthétisée par le foie, qui représente la protéine la plus abondante dans le plasma, soit environ 55 % des protéines sanguines, qui est aussi un indicateur de l’état nutritionnel (Parodi et al., 2019). Les marqueurs inflammatoires liés à l'albumine sont importants pour évaluer le pronostic du cancer (Zhang et al., 2023).

Le rapport protéine c-réactive/albumine (CRP/Alb) est un marqueur biochimique de la réponse inflammatoire systémique. Il est un indicateur pratique et précis des résultats de survie dans les cancers gynécologiques (Fang et al., 2021), dans le pronostic du cancer colorectal (Liao et al., 2021), le cancer du sein (Liu et al., 2021), et aussi dans le cancer du poumon (Matsubara et al., 2024). Ce ratio simple et rentable pourrait être utilisé comme biomarqueur cliniquement accessible (Alkurt et al., 2022). La poursuite des recherches sur l'utilisation optimale de CAR et sa combinaison avec d'autres biomarqueurs est prometteuse pour l'amélioration du pronostic et des soins aux patients dans la prise en charge du cancer (Christodoulidis et al., 2024).

Les leucocytes périphériques et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) reflètent les niveaux d'inflammation et d'immunité adaptative. Ils sont associés au pronostic du cancer (Song et al., 2024). Le NLR est une mesure accessible qui semble avoir une valeur

pronostique et prédictive chez les patients atteints de cancer colorectal (Iaciu et al., 2023). Il est un facteur pronostique indépendant pour la survie globale dans le cancer du sein oligométastatique (Inoue et al., 2022).

Le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR) est un marqueur informatif qui prédit un pronostic plus défavorable dans diverses tumeurs il est identifié comme un biomarqueur ayant une valeur pronostique potentielle dans le cancer du sein (Gong et al., 2022). Le PLR pourrait être un biomarqueur prédictif efficace pour le pronostic des patients atteints de colorectal (Wang et al., 2021).

Le rapport lymphocytes/monocytes (LMR) est facilement obtenue à partir des résultats d'analyses sanguines de routine largement disponibles, il peut donc être largement utilisée comme facteur prédictif du pronostic du cancer colorectal (Tan et al., 2018). Il est associé au pronostic chez les patients atteints de cancer du pancréas (Hu et al., 2018b), cancer de l'ovaire (Gong et al., 2019) et le cancer du sein (Hu et al., 2018a)

Par ailleurs, la lactate déshydrogénase (LDH) est un marqueur de lésions et de maladies, car elle est largement exprimée dans de nombreux types de cellules et de tissus. En outre, elle est libérée lors de la dégradation des tissus et est élevée dans les tissus cancéreux. Elle est un facteur pronostique dans le cancer du col de l'utérus (Ye et al., 2022). La LDH pourrait être intégrée dans des outils pronostiques qui aident à guider la stratégie de traitement, facilitant ainsi le processus de prise de décision partagée. Elle est un marqueur pronostique dans le cancer de la prostate (Mori et al., 2019), et aussi dans le cancer du sein (Malhotra et al., 2024).

Enfin, le recours actuel, à la recherche et l'utilisation des ratios est dû à son caractère prédictif plus pertinent que celui issu de l'interprétation des paramètres hématologiques seuls, car ces rapports sont associés à divers facteurs cliniques (pronostic, diagnostic, réponse au traitement) et présentent des avantages pratiques, tels : le calcul simple, la rapidité de la mesure et d'obtention, ainsi qu'un faible coût. La présente étude vise à évaluer l'association entre les ratios résultant de biomarqueurs accessibles et la charge tumorale, afin de déterminer leur utilité dans la prédiction de l'évolution clinique. Nous pensons qu'une combinaison de différents indicateurs permettra de mieux analyser le pronostic des patients atteints de cancer.

Chapitre 1.

Revue de la littérature

1 Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1 La pathologie cancéreuse – Cancers

1.1.1 Définitions et historique

Le cancer est une maladie due à la prolifération incontrôlée de cellules transformées soumises à l'évolution par la sélection naturelle. L'adjectif « transformé » pour rendre compte des nombreux processus que les cellules cancéreuses adoptent pour démontrer les caractéristiques observées du cancer, notamment la capacité d'envahir les organes hôtes et de former des métastases. Et par sélection naturelle modernise la définition pour inclure les changements génétiques et épigénétiques qui s'accumulent au sein d'une population de cellules cancéreuses et qui conduisent au phénotype létal (Brown et al., 2023). Les cellules qui deviennent cancéreuses ne remplissent plus leurs fonctions normales et ne réagissent généralement pas aux signaux qui prévenir normalement une croissance non régulée (Chu and Mehrzad, 2023).

Le cancer est une maladie dont les origines peuvent être retracées jusqu'à la préhistoire à l'époque des dinosaures. Chez l'individu, l'incidence du cancer n'a cessé de croître en raison de l'accroissement de la longévité moyenne et de la hausse de l'exposition à des agents cancérigènes dans notre environnement au fil des dernières décennies. Sept papyrus égyptiens les plus anciens de l'histoire humaine présentant des pratiques médicales égyptiennes, ont été découvertes et déchiffrées à la fin du 19e siècle. "Edwin Smith" et "George Evers" sont deux papyrus contenant des descriptions de cancer. On estime qu'il se situe entre 3000 et 1600 avant JC. Il a été écrit. Hippocrate (60-370 avant JC), le «père de la médecine», a utilisé le terme «carcinos». En effet, le mot grec pour le crabe, c'est parce qu'une tumeur avec des métastases et des ganglions lymphatiques regardait hors de la poitrine comme la projection du doigt du crabe. À première vue, les cas de cancer du sein étaient probablement les plus faciles à trouver et à diagnostiquer (Afify and Seno, 2023).

Par ailleurs, le papyrus Ebers qui remonte à environ 1500 avant J.-C., fait état de tumeurs potentiellement cancéreuses touchant différents organes tels que la peau, l'utérus, l'estomac et le rectum, mais aussi des tumeurs des tissus mous comme les lipomes.
Dans leur combat contre le cancer, les anciennes civilisations ont employé différentes approches thérapeutiques. Par exemple, les Égyptiens ont mis au point la pâte d'arsenic appelée « onguent égyptien », qui a continué à être utilisée jusqu'au XIXe siècle. Dans le

même temps, les Chinois et les Indiens préféraient la phytothérapie en utilisant des solutions et des pâtes avec du cuivre, du fer, du mercure et du soufre pour des cas graves. À partir du milieu du XXe siècle les avancées dans les domaines des médicaments anticancéreux de la chimiothérapie et de la radiothérapie ont transformé le traitement du cancer. La recherche et le traitement du cancer ont connu d'importants progrès y compris l'instauration de thérapies multimodales et de thérapies ciblées telles que les anticorps monoclonaux et l'immunothérapie (Bhawalkar et al., 2024).

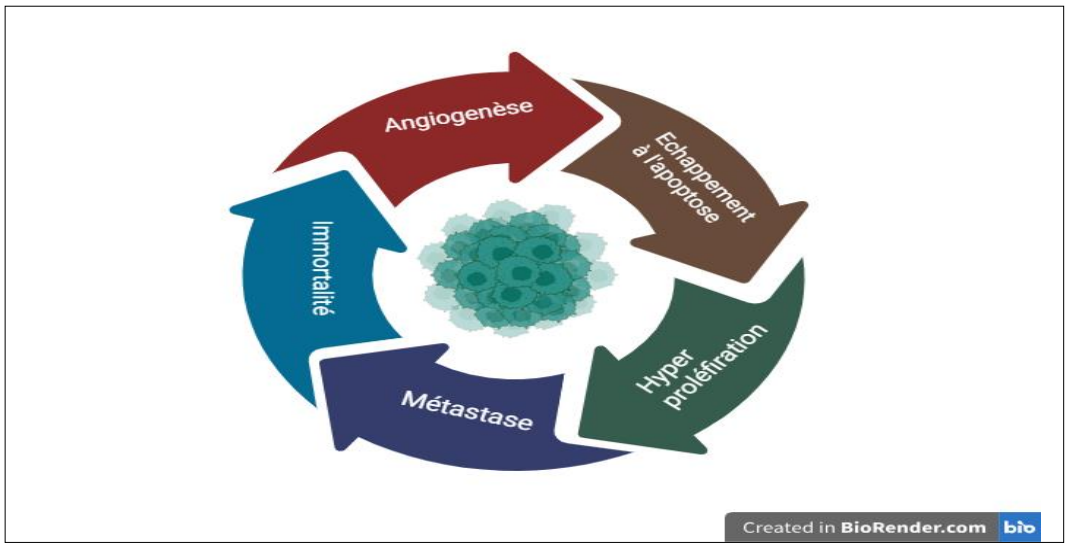


Figure 1. Les caractéristiques du cancer

1.1.2 Epidémiologie

1.1.2.1 Dans le monde

Le cancer figure parmi les causes majeures de décès à l'échelle mondiale. Lorsqu'elles sont reconnues tôt et traitées efficacement de nombreux types de cancer peuvent être guéris (“Cancer,” n.d.). Selon les estimations l’incidence du cancer en 2022 était 20mollions cas recensé et la mortalité était 9,7millions décès signalé, De plus, on estime que 53,5 millions de personnes sont encore en vie dans les cinq ans suivant leur diagnostic du cancer. Approximativement 1 homme sur 9 et 1 femme sur 12 en perdent la vie.(“Cancer,” n.d.).

1.1.2.1.1 Incidence

En 2020, les types de cancer les plus courants (par rapport au nombre de cas identifiés) étaient :

- Cancer du sein (2,26 millions de cas)

- Cancer du poumon (2,21 millions de cas)
- Cancer du côlon (193 millions de cas)
- Cancer de la prostate (1,41 million de cas)
- Cancer de la peau (12 millions de cas)
- Cancer gastrique (1,09 million de cas)(“Cancer,” n.d.)

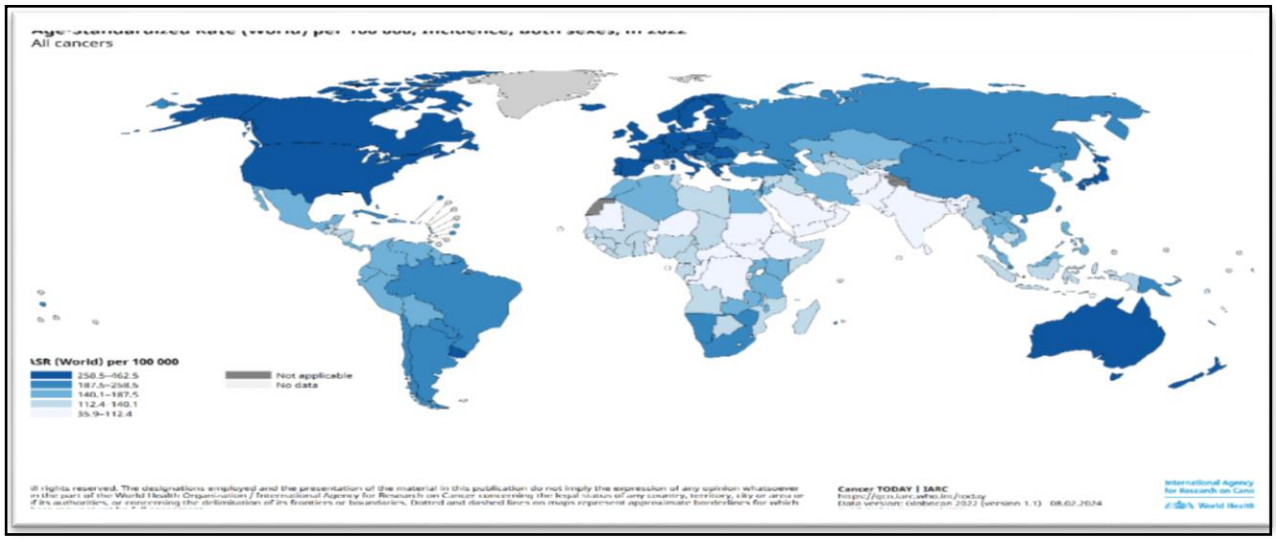


Figure 2. Incidence du cancer 2022

Tableau 1. Incidence du cancer 2022.

population	incidence
Afrique	1 185 216
Amérique latine et caraïbe	1 551 060
Amérique du nord	2 673 174
Europe	4 471 422
Océanie	269 088
Asie	9 826 539

1.1.2.1.2 Mortalité

Les cancers les plus fréquentes par rapport aux décès en 2020 étaient les suivantes :

- Poumon (1,80 million de décès)

- Côlon et rectum (916 000 décès)
- Foie (830 000 décès)
- Estomac (769 000 décès)
- Sein (685 000 décès)

Chaque année, environ 400 000 enfants développent un cancer. Les cancers les plus fréquents varient d'un pays à l'autre. Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent dans 23 pays. ("Cancer," n.d.)

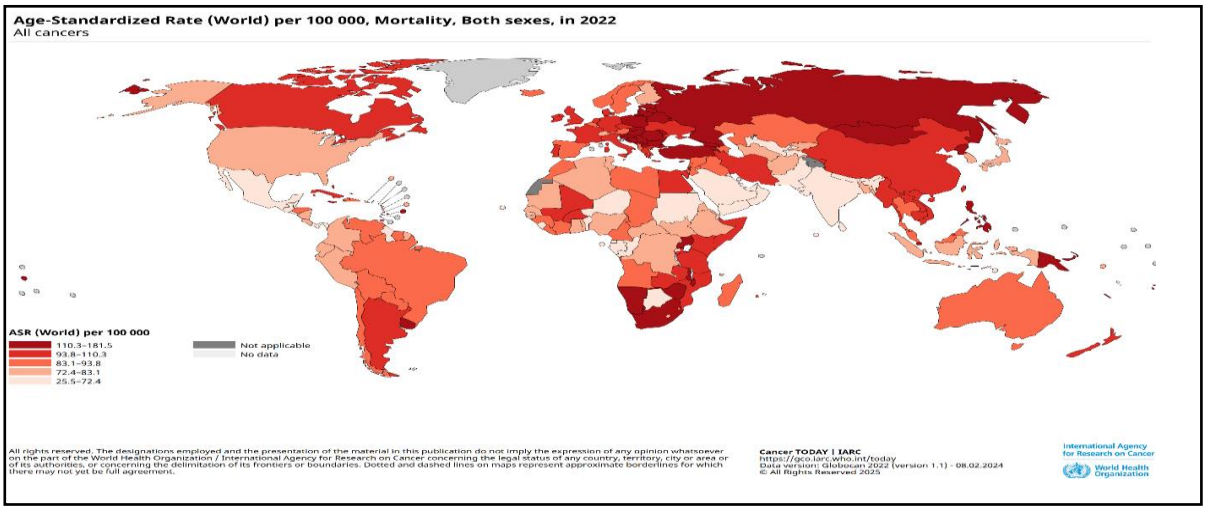


Figure 3. Mortalité par cancer 2022

Tableau 2. Mortalité par cancer 2022.

Population	mortalité
Afrique	763 843
Amérique latin et caraïbe	749 242
Amérique du nord	706 427
Europe	1 986 093
Océanie	73 776
Asie	5 464 451

1.1.2.2 En Afrique

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer en Afrique sont en hausse, et les projections prévoient une augmentation de l'incidence et de la mortalité, avec un nombre de décès annuels dus au cancer estimé à un million d'ici à 2030 (Nchasi et al., 2024).

Le paysage des maladies en Afrique subit également des changements significatifs avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies non infectieuses comme le cancer, les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2, et une diminution du fardeau des maladies transmissibles. Le cancer est aujourd'hui la cinquième cause de décès en Afrique. Les études antérieures sur l'épidémiologie du cancer en Afrique se sont concentrées sur l'Afrique subsaharienne ou sur des groupes de cancers particuliers tels que le cancer de l'enfant, le cancer du col de l'utérus, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer colorectal (Sharma et al., 2022).

Selon les statistiques de GLOBOCAN 2022

Incidence	Mortalité	Prévalence (2018-2022)
1 185 216	763 843	2 611 478

1.1.2.2.1 Les cancers les plus abondants

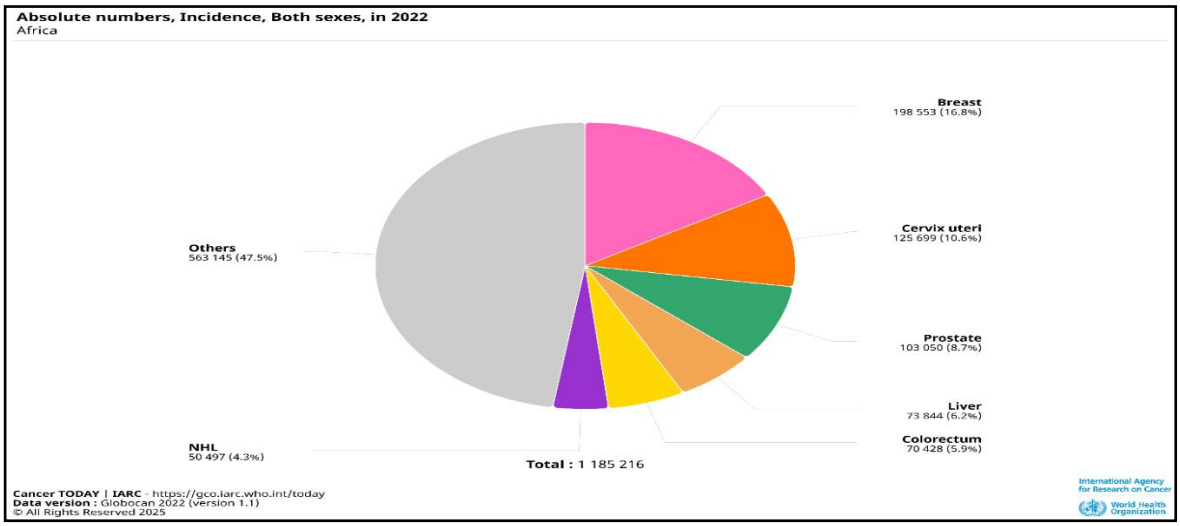


Figure 4. La répartition des cancers en Afrique 2022

1.1.2.3 En Algérie

En Algérie, tout comme à l'échelle mondiale on observe une hausse constante du nombre de cas de cancer récemment diagnostiqués.

En 2022, le Réseau National des Registres du Cancer (RNRC) a recensé 51 095 nouveaux cas, dont 28 618 chez les femmes (représentant ainsi 124,6 nouveaux cas par an pour 100 000 habitantes), et 22 477 chez les hommes (soit également 124,6 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants). Cela se traduit par un sex-ratio de 0,8. Le taux d'incidence brut moyen est estimé à 110,2 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes.

De son côté, le Centre des Registres du Cancer a documenté plus de 17 000 nouveaux cas au cours de la même année avec un taux d'incidence brut moyen de 105,6 pour 100 000. Ce taux se répartit entre 91,5 pour 100 000 chez les hommes et 120,1 pour 100 000 chez les femmes (Boutekdjiret, 2022).

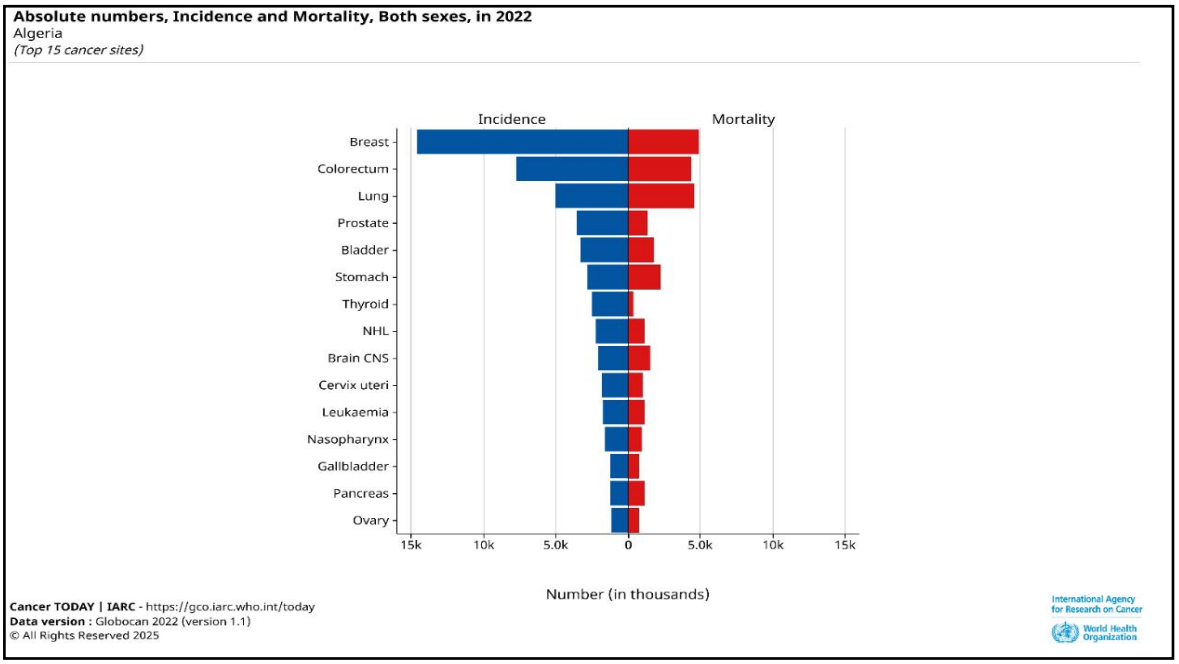


Figure 5. Incidence et mortalité de cancer pour les deux sexes en Algérie 2022 ("Cancer Today," n.d.)

1.1.3 Etiologie du cancer

Il est difficile d'évaluer la validité des facteurs étiologiques individuels, mais on peut conclure que l'interaction des différents facteurs de risque contribue le plus au développement du cancer. Des facteurs environnementaux, exogènes et endogènes, ainsi que des facteurs individuels, y compris une prédisposition génétique, contribuent au développement du cancer.

Selon les recherches de l'OMS, 35 % des décès causés par le cancer dans le monde sont dus à des facteurs de risque potentiellement modifiables résultant du mode de vie, notamment du tabagisme et de la consommation d'alcool, dans les pays à revenus faibles, moyens et élevés, des infections, des parasites, de l'exposition à la lumière ultraviolette et du bronzage à l'aide d'appareils émettant des rayons ultraviolets, du tabagisme environnemental, des facteurs alimentaires, de la thérapie hormonale de remplacement, ainsi que de l'exposition aux rayonnements ionisants (Lewandowska et al., 2019).

1.1.4 Le grade histologique

Le grade histologique est un facteur prédictif important qui affine les informations pronostiques fournies par le stade de la maladie. Il varie en fonction du site anatomique et du type histologique. La survie diminue avec l'avancement du grade et, à l'intérieur de chaque stade, le classement sépare les cas en au moins trois sous-groupes pronostiques distincts. Pour certains cancers, les cas de stade régional assignés au grade 1 ou 2 avaient des taux de survie plus élevés que les cas de stade localisé assignés au grade 3 ou 4. Par conséquent, le classement a permis d'identifier des sous-groupes à haut risque et à faible risque au sein de chaque groupe de stade (Carriaga and Henson, 1995).

1.1.5 La classification TNM

La classification TNM des tumeurs malignes est un outil essentiel en pratique clinique et en recherche pour l'évaluation pronostique des patients, l'attribution des traitements et le recrutement des essais cliniques, ainsi que pour les études épidémiologiques et la collecte de données par les registres du cancer du monde entier. La classification TNM pathologique (pTNM) représente la classification pathologique d'une tumeur, attribuée après résection chirurgicale ou prélèvement adéquat par biopsie (Bertero et al., 2018).

T : Tumeur

N : Ganglion (Node en anglais)

M : Métastase

1.1.6 Cancer et inflammation

L'inflammation est la réponse de l'organisme aux lésions tissulaires causées par une blessure physique, une lésion ischémique, une infection, une exposition à des toxines ou d'autres types de traumatismes. La réponse inflammatoire de l'organisme provoque des changements cellulaires et des réponses immunitaires qui entraînent la réparation du tissu endommagé et la prolifération cellulaire sur le site du tissu lésé (Singh et al., 2019).

L'inflammation joue un rôle crucial dans le développement du cancer, en influençant les microenvironnements tumoraux et l'invasion des cellules immunitaires (Omiyale et al., 2024).

Il a été supposé que les substances qui provoquaient une irritation et des lésions de tissu et conduisaient à l'inflammation pouvaient favoriser la croissance cellulaire et contribuer à la formation du cancer. Cependant, d'autres variables actuellement reconnues qui affectent la prolifération cellulaire affectent une croissance anormale. Ces facteurs comprennent l'hormone de croissance, les dommages à l'ADN chimique, le stroma actif, et l'environnement inflammatoire. Pendant ce temps, dans des circonstances normales, l'inflammation est généralement dissoute par la création de cytokines anti-inflammatoires. L'inflammation chronique non réglementée peut interférer avec les processus cellulaires normaux, conduisant au développement de divers types de cancer. D'autres preuves soutenant ce lien indiquent que la plupart des tissus cancer ont des éléments inflammatoires dans l'environnement (Naseer et al., 2024).

1.1.7 Cancer et immunité

Le développement des tumeurs suscite une réponse de l'hôte qui ressemble à une inflammation et qui est coordonnée de la même manière par le système immunitaire inné. Les composants cellulaires et extracellulaires engagés dans ce processus façonnent la croissance et la progression des tumeurs en modifiant l'abondance et les fonctions des uns et des autres, en interagissant avec les cellules cancéreuses et en modulant la réponse immunitaire adaptative. L'inflammation est un processus plastique et, en fin de compte, la question de savoir si l'inflammation favorise ou inhibe le cancer dépend de l'équilibre d'un

circuit cellulaire et moléculaire complexe et encore incomplètement compris (Maiorino et al., 2022).

L'écosystème qui entoure la tumeur au sein de l'organisme est appelé microenvironnement tumoral (MET). Le MET est une entité à la fois complexe et dynamique, constituée de multiples éléments cellulaires tels que les cellules immunitaires, les cellules stromales, les vaisseaux sanguins, ainsi que des composants non cellulaires comme la matrice extracellulaire et les facteurs solubles. Ces éléments interagissent entre eux et avec les cellules tumorales, contribuant ainsi à la progession de la tumeur (Hurra et al., 2024).
Parmi les cellules de MET, Les cellules endothéliales sont cruciales pour le développement des tumeurs et pour la défense des cellules tumorales face au système immunitaire. Les vaisseaux angiogéniques tumoraux ont tendance à se développer à partir de vaisseaux existants ou proviennent de cellules progénitrices endothéliales, fournissant un appui nutritif à l'expansion et la progression des tumeurs.

Des cellules comme les granulocytes, les lymphocytes et les macrophages font partie du système immunitaire participent à différentes réponses et actions immunitaires, comme les réactions inflammatoires provoquées par la tumeur pour favoriser sa propre survie.
Les fibroblastes facilitent la migration des cellules cancéreuses de la tumeur primaire vers le système circulatoire, favorisant ainsi les métastases généralisées. Par ailleurs, les fibroblastes offrent un environnement sûr pour les cellules endothéliales en cours d'angiogenèse au sein de la tumeur.

Et la matrice extracellulaire MEC qui est constituée d'un réseau de macromolécules, notamment de glycoprotéines, de collagènes et d'enzymes, qui soutiennent les activités et fonctions biomécaniques de l'organisme. Il est important de noter que la MEC est composée de composants tissulaires actifs qui influencent l'adhésion, la prolifération et la communication cellulaires. Les facteurs de croissance cellulaire présents dans la matrice à proximité d'autres membranes cellulaires, tels que les intégrines, sont impliqués dans la capacité des cellules à communiquer avec le TME. La MEC influence également la migration des cellules cancéreuses en modifiant ses propriétés physiques et sa composition (Arneth, 2019).

1.1.7.1 Immunité inné

Le système immunitaire inné comprend des cellules immunitaires de lignée myéloïde ou lymphoïde et plusieurs classes de protéines, notamment des cytokines, des chimiokines, des récepteurs et des protéines du système du complément. Ces composants ne sont pas intrinsèquement favorables ou défavorables à la tumeur. Leur activité dépend plutôt de l'abondance relative de chaque type de cellule dans le tissu spécifique, de l'équilibre des signaux au sein du micro environnement tumoral et du stade de progression de la tumeur (Maiorino et al., 2022).

1.1.7.2 Immunité adaptative

Les réponses immunitaires innées et adaptatives sont capables de reconnaître et de détruire le cancer. Dans le cadre de la réponse immunitaire adaptative, les patients cancéreux produisent des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des lymphocytes B spécifiques des antigènes tumoraux, qui ont été identifiés dans de nombreux cancers. Les lymphocytes spécifiques des tumeurs sont présents dans les tumeurs et dans le sang périphérique des patients atteints de cancer. La présence de lymphocytes infiltrant fortement la tumeur dans le mélanome primaire laisse présager un avantage en termes de survie par rapport aux tumeurs dans lesquelles les lymphocytes infiltrant la tumeur sont absents (Hastings and Rausch, 2014).

1.1.8 Les cellules immunitaires impliquées dans le cancer

1.1.8.1 Macrophages et monocytes

Les macrophages et leurs précurseurs les monocytes constituent la plus grande fraction de leucocytes dans la plupart des tumeurs solides et sont des moteurs essentiels de l'inflammation associée au cancer. Les macrophages inflammatoires activés produisent des espèces réactives de l'azote (RNS) et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) potentiellement mutagènes et sécrètent des cytokines, notamment le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α) et des interleukines (par exemple, IL-1β, IL-6, IL-12), ce qui constitue un terrain fertile pour l'initiation et la progression des cancers associés à l'inflammation chronique (Maiorino et al., 2022).

Les cellules tumorales sont des cibles de la surveillance immunitaire. Une réponse antitumorale peut être déclenchée par une série d'événements. Ici, les monocytes/macrophages peuvent constituer la première ligne de défense en stimulant les cellules dendritiques et les cellules tueuses naturelles, qui activent finalement le système lymphoïde cytotoxique contre les cellules transformées. Cependant, les cellules tumorales sont souvent capables d'échapper à la machinerie immunitaire, donnant ainsi place à la progression néoplasique en favorisant la vascularisation de la tumeur et sa propagation. Lorsque les cellules tumorales échappent à la surveillance immunitaire et que le cancer s'installe, les macrophages semblent abandonner leurs fonctions initiales de défenseurs de l'organisme et ils se mettent à soutenir le cancer. Ces macrophages sont communément appelés macrophages associés aux tumeurs (TAM). Ces TAM répondent aux besoins de la tumeur en favorisant la migration, la vascularisation, l'invasion et la métastase de la tumeur.

Les macrophages sont conventionnellement classés en sous-types M1 et M2 en fonction du tissu local, de leur statut de différenciation et de leur rôle fonctionnel dans le système immunitaire. Les macrophages M1 sont considérés comme de puissants agents pro-inflammatoires, cytotoxiques et anti-tumorigènes, tandis que les cellules M2 sont principalement impliquées dans les fonctions anti-inflammatoires, l'angiogenèse et la réparation des tissus (Gouveia-Fernandes, 2020).

1.1.8.2 Neutrophiles

Ces dernières années, les neutrophiles ont fait l'objet d'une attention croissante en raison de leurs effets favorisant le cancer. Un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé est considéré comme un indicateur de pronostic pour les patients atteints de cancer (Xiong et al., 2021).
Les neutrophiles sont parmi les premières cellules immunitaires à être recrutées dans les tissus endommagés. Ils peuvent éliminer les agents pathogènes par phagocytose, par la libération de protéines antibactériennes et de protéases, et par la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles (NET). Le facteur de colonisation des granulocytes (G-CSF) et d'autres cytokines qui favorisent la différenciation et la libération des neutrophiles de la moelle osseuse sont souvent élevés localement dans la tumeur et dans le système chez les patients atteints d'un cancer, Comme les macrophages, les neutrophiles ont également des activités pro- ou anti-tumorales, selon le contexte (Maiorino et al., 2022).

Les neutrophiles produisent et libèrent des substances génotoxiques de l'ADN qui augmentent son instabilité. Les mécanismes par lesquels les neutrophiles favorisent la croissance cancéreuse sont nombreux. Les neutrophiles sont caractérisés par des granules riches en substances qui remplissent différentes fonctions. Certaines protéines présentes dans ces granules, comme la MMP-9 et l'ARG-1, libérées par les neutrophiles activés, sont associées à la progression du cancer. L'augmentation des NET facilite également la métastase des cellules de carcinome hépatocellulaire en activant la signalisation TLR4/9-COX2. L'activité métastatique favorisée par les NET est abolie par l'inhibition de cette voie de signalisation. Plusieurs études ont montré que l'interaction directe entre les neutrophiles et les cellules cancéreuses active les neutrophiles, augmente la migration des cellules cancéreuses, favorise l'ancrage de ces dernières aux cellules endothéliales et aide finalement les cellules cancéreuses à sortir des vaisseaux sanguins.

En revanche, d'autres chercheurs ont montré que l'épuisement des neutrophiles facilitait les métastases. Le CCL2 et le G-CSF sécrétés par la tumeur primaire primaire activent les fonctions cytotoxiques de ces neutrophiles antimétastatiques, médiées par l'H_2O_2. Le type de neutrophiles entraînés par la tumeur n'est observé que chez les patients atteints de cancer, et non chez les personnes saines ; les neutrophiles migrent en effet des sites de la tumeur primaire du sein vers le poumon, précédant ainsi les cellules cancéreuses métastatiques. Ils exercent ensuite un effet inhibiteur sur la colonisation métastatique. Les neutrophiles produisent des chimiokines qui recrutent des lymphocytes T et d'autres leucocytes afin de tuer indirectement les cellules cancéreuses. Les neutrophiles acquièrent les caractéristiques des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à un stade précoce et pourraient donc stimuler la prolifération des cellules T afin de protéger contre les métastases tumorales. Dans le cancer, les neutrophiles exercent des effets à la fois pro-cancer et anti-cancer. La diversité des neutrophiles est très fréquente dans le cancer (Xiong et al., 2021).

1.1.8.3 Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) englobent diverses sous-populations cellulaires dotées d'importantes capacités de présentation d'antigènes, et sont indispensables à la stimulation du système immunitaire adaptatif. Ces cellules jouent notamment un rôle crucial dans les réponses antitumorales des lymphocytes T. Dans le microenvironnement tumoral, ces

cellules détectent les antigènes grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) en réaction aux motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP) sécrétés par les cellules cancéreuses. Ces signaux permettent aux CD de déclencher des caractéristiques spécifiques de tolérance et d'immunogénicité propres à chaque sous-groupe.

Les cellules dendritiques conventionnelles (cDC), en particulier cDC1, participent à la phagocytose des antigènes exogènes et libérés par la tumeur, les présentent sur le CMH I et activent les cellules T $CD8^+$. De plus, par la sécrétion d'IL-15 et d'IL-12, ces cellules interagissent avec les cellules tueuses naturelles (NK) pour améliorer la capacité antitumorale. À leur tour, les cellules NK libèrent XCL1 et CCR5 pour recruter cDC1 dans le TME.

Le sous-groupe de cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC) a la capacité d'augmenter l'expression du ligand 1 de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) et de la granzyme B au sein des cellules transformées, entraînant une tolérance immunitaire induite par les cellules T régulatrices (Sadeghi et al., 2024).

1.1.8.4 Les cellules Natural killer NK

Les cellules NK sont des lymphocytes effecteurs du système immunitaire inné qui peuvent éliminer les cellules infectées par un virus ou les cellules transformées grâce à leur fonction cytotoxique. Ces cellules sont classées comme un sous-type de cellules lymphocytaires innées (ILC)-1. Grâce à un processus appelé ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), ces cellules produisent des granzymes et de la perforine pour induire l'apoptose dans les cellules cibles. De plus, elles sécrètent de l'IFNγ et du TNFα pour améliorer les réponses antitumorales. Ils sont des cellules majeur dans l'élimination des cellules transformées et la suppression de la croissance tumorale et des métastases.

Les cellules NKT, qui sont une autre catégorie de cellules immunitaires innées présentes dans le microenvironnement tumoral (TME). Ces cellules sont aussi capables d'identifier les antigènes lipidiques présentés par les molécules CD1. De nombreuses études ont démontré l'importance cruciale des cellules NKT dans la lutte contre les tumeurs. Dans le cadre du TME, les cellules NKT peuvent exercer des effets pro inflammatoire et anti-inflammatoire. On distingue deux catégories de cellules NKT, à savoir NKT I et NKT II. Il a été prouvé que

les cellules NKT de type I jouent un rôle anti-tumoral, alors que les cellules NKT de type II possèdent des propriétés pro-tumorales (Sadeghi et al., 2024).

1.1.8.5 Les plaquettes

Les plaquettes contribuent à la progression du cancer, aux métastases et à l'angiogenèse de multiples façons. L'interaction des cellules tumorales avec les plaquettes est une condition préalable à la réussite de la dissémination métastatique hématogène. Dès leur arrivée dans le sang, les cellules tumorales activent immédiatement les plaquettes afin de former un microenvironnement propice.

Les plaquettes protègent les cellules tumorales des forces de cisaillement et de l'agression des cellules NK, recrutent les cellules myéloïdes par sécrétion de chimiokines et interviennent dans l'arrêt de l'embolie plaquettaire tumorale au niveau de la paroi vasculaire. Par la suite, les facteurs de croissance dérivés des plaquettes confèrent aux cellules tumorales un phénotype mésenchymateux et ouvrent l'endothélium capillaire pour accélérer l'extravasation dans des organes distants. Enfin, les facteurs de croissance sécrétés par les plaquettes stimulent la prolifération des cellules tumorales vers des foyers micrométastatiques (Schlesinger, 2018).

1.1.8.6 Les lymphocytes B

Les cellules B peuvent tuer directement les cellules tumorales par des mécanismes indépendants des anticorps. Des études récentes ont montré que les cellules B expriment des ligands qui provoquent la mort et peuvent donc être à l'origine de la mort cellulaire dans de nombreux cas.

Les cellules B se sont révélées directement cytotoxiques contre les cellules tumorales avec le ligand Fas, le ligand induisant l'apoptose associé au facteur de nécrose tumorale (TRAIL), les ligands de mort programmée 1 et 2 (PD-L1 et PDL2) et le granzyme B (GrB). Les cellules B peuvent produire des anticorps qui conduisent à la CDC (cytotoxicité dépendante du complément) et à l'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps). Outre la capacité des cellules B à tuer directement les cellules tumorales par des mécanismes indépendants des anticorps, on pense également que les cellules B fonctionnellement

sensibilisées et activées peuvent fonctionner comme des cellules effectrices pour médier l'immunité antitumorale (E Goret et al., 2019).

1.1.8.7 Les lymphocytes T

Il est connu depuis longtemps que la présence de cellules T dans les lésions cancéreuses est corrélée à un meilleur pronostic dans un certain nombre de tumeurs malignes humaines (Leun et al., 2020).

Les cellules T CD4+ jouent un rôle crucial dans la génération et le maintien des réponses immunitaires. Elles orchestrent et affinent l'immunité innée et adaptative des mammifères par le biais d'interactions cellulaires et de la libération de cytokines. Le rôle de ces cellules dans l'efficacité de l'immunité antitumorale et de l'immunothérapie commence à peine à être découvert. Les cellules T CD4+ sont essentielles pour renforcer les fonctions des cellules présentatrices d'antigènes, accroître la différenciation des cellules T CD8+ effectrices, stimuler l'activation des cellules B et la maturation de l'affinité des anticorps, et soutenir temporellement l'efficacité immunitaire au cours de la progression du cancer. Par conséquent, les cellules T CD4+ constituent un nœud central qui dirige l'initiation et la coordination d'une réponse immunitaire (Guo et al., 2024).

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) sont des cellules immunitaires privilégiées pour cibler le cancer. Au cours de la progression du cancer, les CTL sont confrontés à un dysfonctionnement et à un épuisement dus à la tolérance et à l'immunosuppression au sein du microenvironnement tumoral, ce qui favorise l'immunorésistance adaptative.

Il semble que certains lymphocytes T stimulent la tumorigenèse, tandis que d'autres inhibent la croissance de la tumeur. Un sous-groupe fréquent de lymphocytes T dans l'environnement tumoral (TME) comprend les lymphocytes T mémoires cytotoxiques CD8+, qui en éliminant les cellules tumorales, peuvent contribuer à un pronostic positif du cancer.Les cellules T mémoires CD8 + cytotoxiques éliminent les cellules cancéreuses en identifiant un antigène particulier sur celles-ci et en déclenchant une réaction immunitaire qui adopte une trajectoire triphasique typique. Dans l'environnement tumoral, les cellules T CD8+ sont généralement appuyées par les cellules T auxiliaires CD4+1 (TH1) qui sécrètent l'interféron-gamma (IFN-γ) et l'interleukine-2 (IL-2) (Arneth, 2019) .

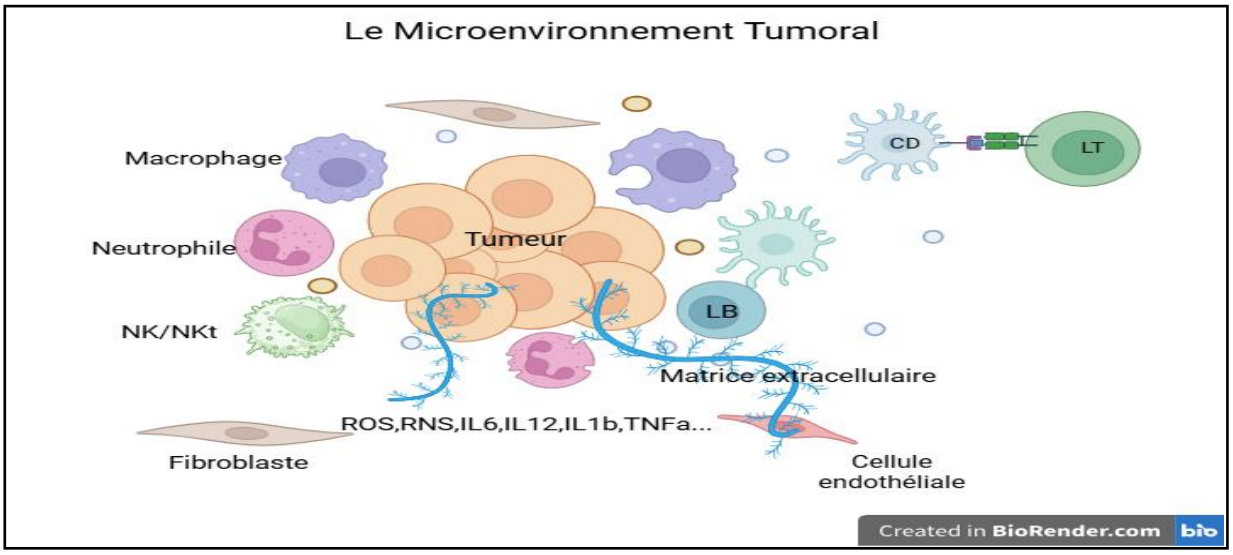


Figure 6. Le microenvironnement tumoral

1.2 Les biomarqueurs immuno-hematologiques

1.2.1 La protéine c-réactive

1.2.1.1 Définition

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine conservée au cours de l'évolution (Pathak and Agrawal, 2019), elle est une protéine de phase aiguë produite par le foie (Agrawal and Wu, 2024), qui sert de marqueur sensible de l'inflammation, dont la concentration augmente rapidement au cours des premiers stades des processus pathologiques impliquant la dégradation des cellules et la nécrose des tissus (Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation and Yusupova, 2023).

1.2.1.2 Structure

La protéine C-réactive (CRP) fait partie de la famille des protéines « pentraxine » (Volanakis, 2001). Elle est composée de cinq sous-unités identiques qui s'assemblent en un pentamère cyclique autour d'un pore central. Un côté de chaque promoteur contient une poche de liaison au calcium, accueillant deux fers à calcium pour stabiliser sa structure, qui sert également de médiateur à la liaison du ligand PC nommée face de reconnaissance. L'autre côté possède une seule hélice a, qui se lie à des ligands tels que le C1q, donc nommée

face effectrice. La HuCRP n'est pas glycosylée et ne possède aucune liaison covalente entre les sous-unités, tandis qu'une seule liaison disulfure au sein de chaque sous-unité se forme entre la Cys36 et la Cys97. La formation de liaisons disulfure dans les protomères de la hCRP devrait se produire au début de la phase de repliement spontané, sous l'impulsion du repliement conformationnel des six brins b, qui joue un rôle essentiel dans la reconstruction conformationnelle ultérieure de la sous-unité entière et l'assemblage du pentamère (Zhou et al., 2024).

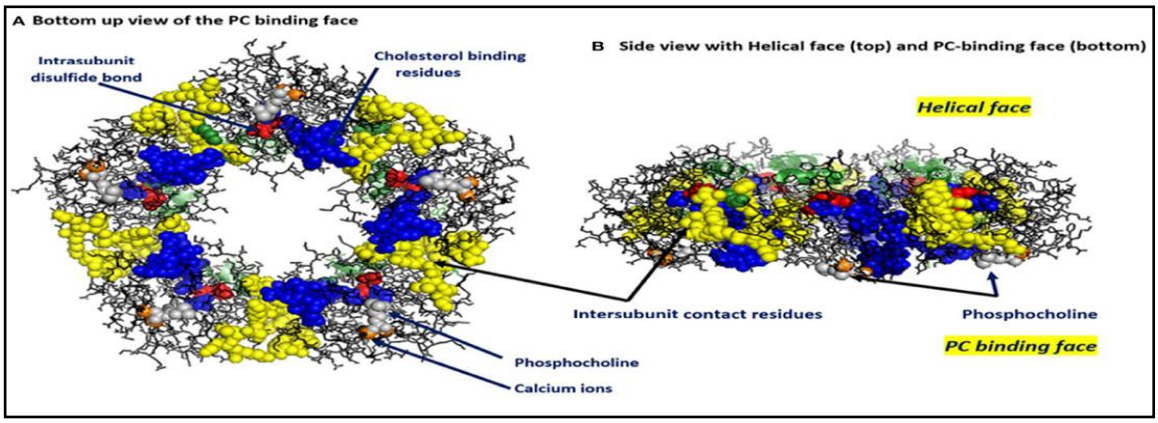


Figure 7. la structure de la CRP (Rajab et al., 2020)

L'expression du CRP

Le gène de la CRP, situé sur le bras court du chromosome 1, ne contient qu'un seul intron, qui sépare la région codant pour le peptide signal de celle codant pour la protéine mature. L'induction de la CRP dans les hépatocytes est principalement régulée au niveau transcriptionnel par la cytokine interleukine-6 (IL-6), un effet qui peut être renforcé par l'interleukine-1β (IL-1β) (4). L'IL-6 et l'IL-1β contrôlent l'expression de nombreux gènes de protéines de la phase aiguë par l'activation des facteurs de transcription STAT3, des membres

de la famille C/EBP et des protéines Rel (NF-κB) (Black et al., 2004).

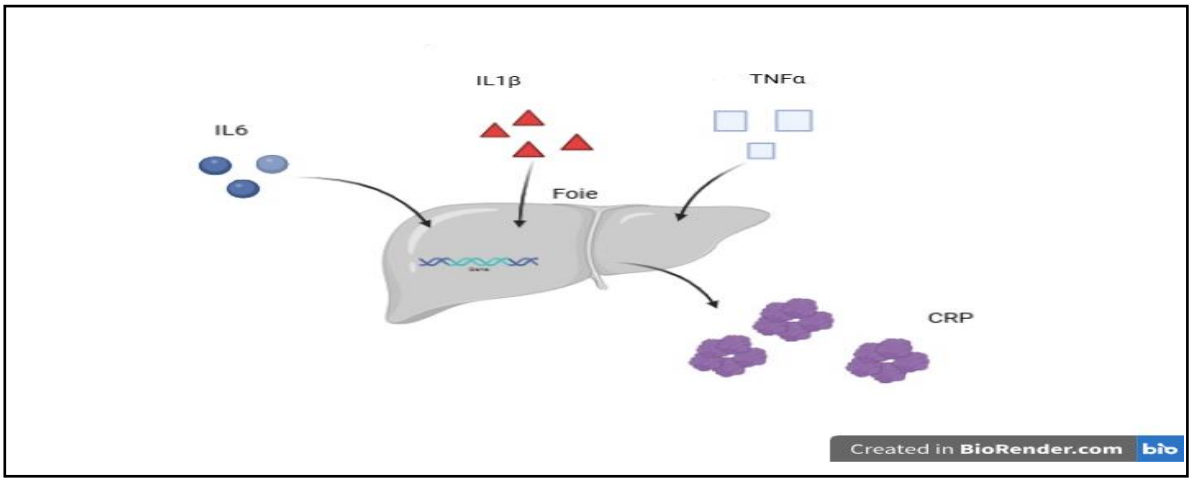


Figure 8. Induction de la CRP par les cytokines inflammatoires

1.2.1.3 Les fonctions de la CRP

La CRP est synthétisée principalement par le foie en réponse à certaines cytokines pro-inflammatoires. Elle joue un rôle important dans l'immunité innée, l'opsonisation par ses propriétés, l'activation du complément et la liaison aux récepteurs des immunoglobulines. La CRP est une protéine de l'inflammation systémique aiguë et constitue donc un marqueur privilégié de l'inflammation (Moutachakkir et al., 2017).

1.2.1.4 CRP et l'immunité inné

La fonction de la CRP est liée à son rôle dans le système immunitaire inné. Semblable à l'immunoglobuline (IgG), elle active le complément, se lie aux récepteurs Fc et agit comme opsonine pour divers agents pathogènes. L'interaction de la CRP avec les récepteurs Fc entraîne la génération de cytokines pro-inflammatoires qui renforcent la réponse inflammatoire. Contrairement à l'IgG, qui reconnaît spécifiquement des épitopes antigéniques distincts, la CRP reconnaît des molécules étrangères et des molécules propres modifiées sur la base de la reconnaissance des formes. Ainsi, la CRP est considérée comme une molécule de surveillance du soi altéré et de certains pathogènes. Cette reconnaissance fournit une défense précoce et conduit à un signal pro-inflammatoire et à l'activation du système immunitaire adaptatif humoral (Du Clos, 2000).

1.2.1.5 CRP et système de complément

La CRP active le système du complément via le complexe C1. Cette régulation limite la progression du complément, influençant la réponse immunitaire innée et pouvant avoir un impact sur l'auto-immunité et les maladies cardiovasculaires, faisant de la CRP une cible thérapeutique (Noone et al., 2024).

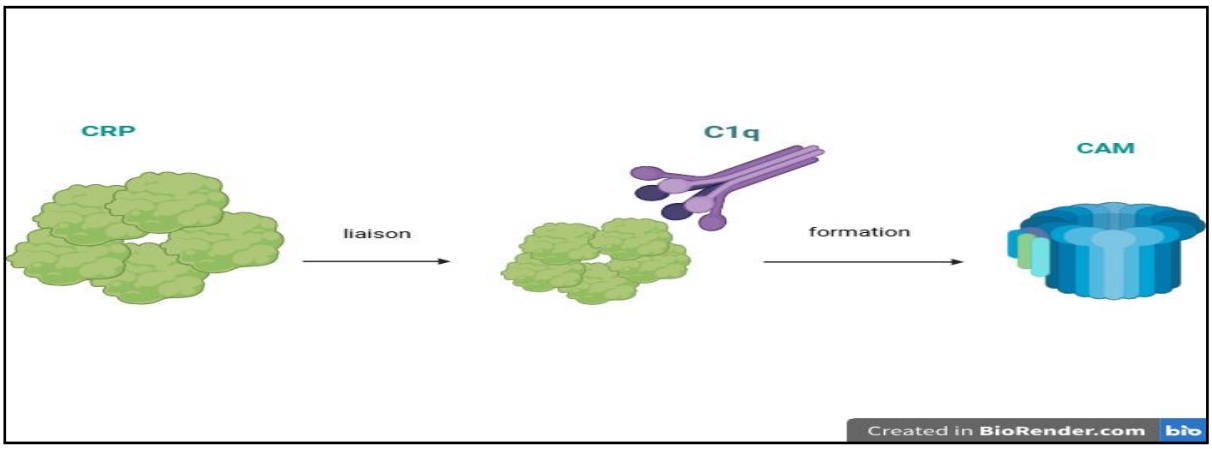


Figure 9. Activation de complément par la CRP

Le système du complément est un composant important de la réponse inflammatoire, et l'inflammation est impliquée à différents stades de la tumorigenèse et de la progression du cancer. L'activation du complément régule la réponse immunitaire adaptative et pourrait jouer un rôle dans la régulation de la réponse des lymphocytes T aux tumeurs (Afshar-Kharghan, 2017).

Le système du complément permet de supprimer les tumeurs par le biais de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et de la lyse des cellules tumorales. La C5a influence le recrutement et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (CSM), qui sécrètent à leur tour des immuno-modulateurs et des molécules de point de contrôle, contribuant ainsi au paysage immunitaire au sein de l'TME. Outre l'influence de la TME, les protéines et les récepteurs du complément affectent directement les cellules tumorales. Les cellules T CD8+ et CD4+ sont activées et recrutées par le CXCL-10, qui est sécrété par une sous-population de TAM C1q+ récemment identifiée dans la TME. En outre, les pentraxines (PTX3) présentes dans la TME se lient au C1q et agissent comme des suppresseurs de tumeurs en modulant l'activation du complément, la carcinogenèse, l'inflammation et l'angiogenèse (Aalinkeel et al., 2025).

1.2.1.6 CRP et cancer

De nombreux cancers naissent de foyers d'inflammation chronique, créant un microenvironnement inflammatoire autour de la tumeur. Les substances inflammatoires sécrétées par les cellules de cet environnement peuvent induire la prolifération et la survie des cellules cancéreuses, favorisant ainsi les métastases et l'angiogenèse, L'augmentation des taux de CRP dans le microenvironnement inflammatoire et tumoral contribue à la promotion de divers cancers, notamment ceux du sein, du foie, du rein et du pancréas, par le biais d'interactions avec diverses molécules inflammatoires. La CRP induit également l'angiogenèse et augmente la sécrétion de facteurs inflammatoires dans le microenvironnement tumoral (Kim et al., 2023). Des études récentes ont fortement suggéré que la CRP joue un rôle essentiel dans le développement et la progression des tumeurs (Zhou et al., 2024).

1.2.1.6.1 CRP comme activateur de l'angiogenèse

Les cellules tumorales peuvent infiltrer les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, circuler dans le système vasculaire, puis métastaser vers d'autres sites où elles peuvent proliférer. La croissance du réseau vasculaire est cruciale pour la dissémination des cellules cancéreuses dans la propagation métastatique dans les tissus cancéreux. La CRP est connue comme un puissant activateur de l'angiogenèse et est associée à la formation de microvaisseaux immatures dans le corps. La CRP s'est dissociée en CRP monomérique (mCRP) au niveau de la membrane cellulaire endothéliale (Kim et al., 2023).

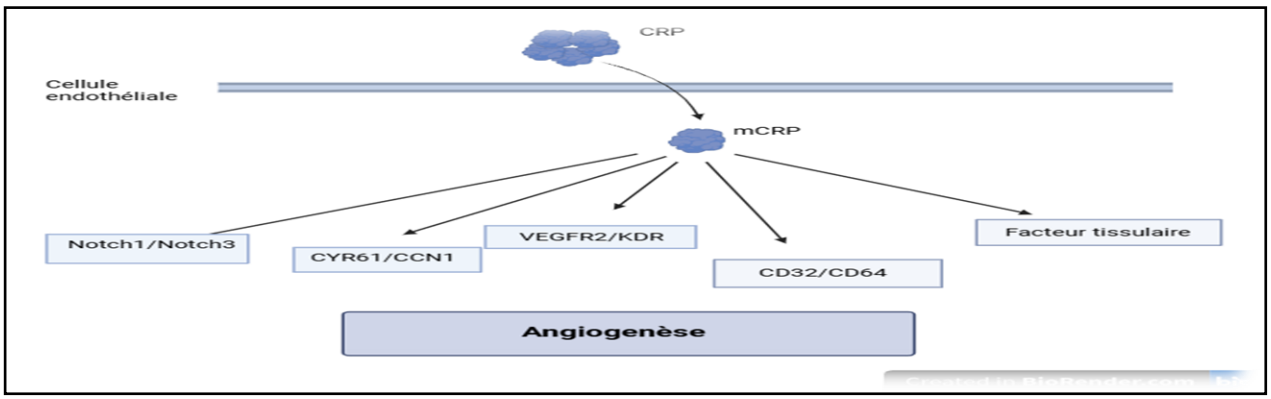


Figure 10. Le role de la CRP dans l'activation des inducteurs de l'angiogenèse

1.2.1.6.2 CRP comme marqueur dans le diagnostic du cancer

Dans la pratique clinique, le test de la CRP est largement utilisé pour surveiller la gravité de la maladie, l'évolution clinique de la maladie et les réponses au traitement(Zhou et al., 2024).

Les recommandations de la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) évaluent l'association du CRP en tant que marqueur diagnostique pour les maladies qui impliquent une réponse inflammatoire de l'hôte, et décrivent la CRP comme une seule protéine qui peut être mesurée de manière fiable dans le sang en utilisant une variété de mesures qualitatives et quantitatives. .les mesures de la CRP pourraient être utiles comme outil diagnostique pour évaluer l'état et la progression de la maladie, y compris dans le cancer. Les complications dans l'interprétation de la valeur des mesures de CRP dans de telles conditions pathologiques sont que leur vitesse sanguine relative peut changer rapidement et dans un rapport direct au stade de la maladie, et que le degré de maladie évolutive et / ou les complications connexes (telles que l'infection) qui peuvent accompagner la progression de la maladie.

Une autre limitation est que bon nombre de ces études ne caractérisent pas pleinement la relation entre la CRP et les variables discrètes qui définissent la stadification du cancer (par exemple la taille de la tumeur, comme l'étude TNM dans le cancer du sein).
Cependant, l'association entre la CRP et le pronostic et la gravité de la maladie est cohérente dans les types de cancer et démontre les avantages potentiels de la CRP en tant qu'indice prédictif (Hart et al., 2020).

1.2.2 Albumine

1.2.2.1 Définition

Les albumines sont des protéines globulaires que l'on trouve couramment dans le plasma sanguin, le blanc d'œuf, le lait et les plantes. L'albumine sérique est la protéine la plus abondante dans le plasma sanguin de tous les vertébrés. Elle est synthétisée dans le foie sous forme de pré-probumine et mûrit dans le réticulum endoplasmique et les corps de Golgi avant d'être sécrétée par les hépatocytes (Mishra and Heath, 2021). La synthèse de l'HSA est également régulée par d'autres facteurs. Par exemple, la production de HSA est

significativement élevée en cas d'hypoalbuminémie et de stimulation par l'hormone de croissance, au contraire, les cytokines pro-inflammatoires [telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNFα) et l'interleukine-6 (IL-6)] inhibent sa synthèse (Wu et al., 2023). L'albumine sérique humaine (HSA) a une concentration plasmatique de 35-50 mg/ml, une demi-vie approximative de 19 jours et elle est présente dans les espaces extravasculaires et intravasculaires. L'albumine remplit diverses fonctions essentielles. Elle régule la pression oncotique et le pH du sang. Elle lie et transporte également diverses molécules bioactives, notamment des protéines, des peptides, des acides gras, des hormones, des acides aminés, des médicaments, des nutriments et des ions métalliques (Mishra and Heath, 2021).

1.2.2.2 Structure

La HSA est la protéine la plus abondante dans le plasma sanguin humain. Sa concentration est normalement de 3,5 à 5 g/dl, ce qui représente environ 50 à 60 % des protéines plasmatiques totales chez les adultes en bonne santé. Il s'agit d'une protéine globulaire composée de 585 résidus d'acides aminés d'un poids moléculaire d'environ 66,5 kDa. Une molécule d'albumine contient 35 résidus de cystéine (Cys), dont 34 forment 17 liaisons disulfure (S-S) pour stabiliser la structure secondaire de la protéine, et le résidu Cys au site 34 (appelé Cys-34).

La structure tertiaire de l'albumine présente une forme de cœur et peut être divisée en trois domaines homologues de taille similaire I, II et III, chacun contenant deux sous-domaines A et B. Grâce à cette structure stable et flexible, l'albumine peut lier de nombreuses substances endogènes et exogènes (Wu et al., 2023b).

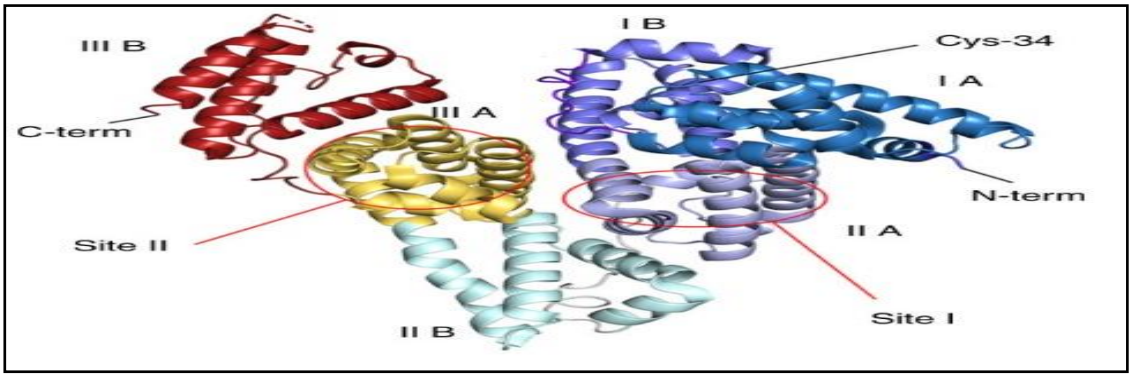


Figure 11. La structure de l'albumine

1.2.2.3 Les fonctions de l'albumine

La HSA (Humaine Sérum Albumine**)** possède des fonctions pléiotropes, notamment *:*

- Transport : Acides gras, ions métalliques et médicaments.
- Activités antioxydantes : Neutralisation des radicaux libres (ROS/RNS).
- Propriétés enzymatiques : Estérase, énolase, glucuronidase et peroxydase, influençant le métabolisme des lipides, du cholestérol et des médicaments.
- Régulation : Ses fonctions catalytiques sont modulées par des effecteurs allostériques, inhibiteurs, modifications chimiques, pathologies et vieillissement (di Masi, 2023).

1.2.2.4 Albumine et cancer

L'albumine, la protéine plasmatique la plus abondante, joue un rôle intégral dans le transport d'une variété de ligands exogènes et endogènes dans la circulation sanguine et les espaces extravasculaires. Pour les médicaments exogènes, en particulier les médicaments chimiothérapeutiques. La chimiothérapie est le traitement le plus répandu contre le cancer. Cependant, son efficacité dépend non seulement du médicament lui-même, mais aussi de son interaction avec les constituants endogènes du plasma. Une telle liaison de l'albumine peut influencer les médicaments antitumoraux, avec des avantages ou des inconvénients en termes d'efficacité et de toxicité.

Pour les substances endogènes on cite les acides gras (AG), l'hème et les ions métalliques. Ces derniers peuvent rivaliser avec les médicaments anticancéreux pour accomplir diverses fonctions physiologiques dans le tissu tumoral. Les acides gras, étant des éléments clés de la matrice membranaire cellulaire et des sources d'énergie primordiales pour l'organisme humain, possèdent une importance physiologique considérable pour s'opposer à la multiplication et aux processus métaboliques rapides des cellules cancéreuses (Yu et al., 2022).

Les propriétés biochimiques et biophysiques inhérentes à l'albumine en font une plateforme idéale pour l'administration de médicaments. Les progrès récents dans notre compréhension

de la physiologie de l'albumine et l'amélioration des thérapies à base d'albumine suggèrent fortement que les thérapies à base d'albumine ont un avantage significatif sur les technologies alternatives en termes de demi-vie, de stabilité, de polyvalence, de sécurité et de facilité de fabrication (Sleep, 2015). Les nanovecteurs d'albumine représentent l'un des vecteurs les plus prometteurs récemment créés, L'albumine est l'un des produits naturels les plus facilement purifiables qui puisse faire l'objet d'une nano-ingénierie, et c'est un composant universel des tissus liquides et solides (Parodi et al., 2019).

1.2.2.4.1 Albumine comme marqueur prédictif du cancer

Plusieurs techniques permettent d'évaluer l'état nutritionnel chez les patients atteints de cancer, parmi lesquelles le dosage de l'albumine sérique figure parmi les plus fréquemment employées. Au cours des dernières années, la malnutrition en tant que facteur prédictif de survie au cancer a suscité une attention considérable. L'albumine sérique est généralement utilisée pour évaluer l'état nutritionnel, la gravité de la maladie, sa progression et son pronostic. En milieu hospitalier, de nombreux rapports ont établi un lien entre le taux d'albumine sérique et la mortalité hospitalière (Gupta and Lis, 2010)

Les taux d'albumine sérique et la mortalité due au cancer sont étroitement liés (Q. Tang et al., 2024), L'hypoalbuminémie, un marqueur connu de la malnutrition et de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité, a été associée à un mauvais pronostic dans différentes entités cancéreuses (Seebacher et al., 2013).

1.2.3 LDH Lactate déshydrogénase

1.2.3.1 Définition

La lactate déshydrogénase (LDH) est une famille d'enzymes qui catalyse les enzymes d'oxydo-réduction, l'interconversion entre l'acide pyruvique et l'acide lactique. C'est une enzyme qui termine la réaction catabolique finale dans laquelle le glucose est hydrolysé en anaérobiose (glycolyse) pour donner du lactate à partir du pyruvate. Ces diverses caractéristiques biochimiques influencent considérablement sa spécificité pour les cellules, les tissus et les organes. Bien que la LDH se trouve principalement dans le cytoplasme, elle est également présente dans de nombreux organites. La présence de LDH dans le sang

implique un marqueur enzymatique et peut être un signe de décès pour de nombreuses pathologies telles le COVID-19 sévère et certains cancers. Lorsque les niveaux de LDH dans le sang sont élevés, ils peuvent refléter une maladie du foie ou une anémie, une crise cardiaque, une fracture osseuse ou un traumatisme musculaire. Cela inclut également les formations cancéreuses, les infections telles que l'encéphalite ou la méningite, ainsi que le VIH (Mohammed Hasan, 2024).

1.2.3.2 Composition de LDH

La LDH est composée de deux sous-unités différentes LDHA (M) et LDHB (H), codées chez l'homme par les gènes *LDHA* et *LDHB* situés sur les chromosomes 11p15.1 et 12p12.1. Les deux sous-unités peuvent se combiner selon cinq combinaisons différentes pour former des homo- ou hétéro-tétramères dans les tissus humains. Les associations d'isoenzymes formées sont : LDH-1 (4H), LDH-2 (3H1M), LDH-3 (2H2M), LDH-4 (1H3M) et LDH-5 (4M). La LDH est localisée intracellulairement et présente une composition isoenzymatique variable selon les différents tissus. L'isoforme LDHA est exprimée principalement dans les muscles squelettiques et convertit préférentiellement le pyruvate en lactate, tandis que l'isoforme LDHB est exprimée principalement dans le cœur et le cerveau et convertit préférentiellement le lactate en pyruvate (Mishra and Banerjee, 2019).

1.2.3.3 LDH et cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par des voies métaboliques anormales, les cellules cancéreuses reprogrammant leurs voies métaboliques pour répondre à des besoins nutritionnels élevés et maintenir une prolifération rapide. La voie des glycolytes est souvent régulée pour répondre à ces besoins. Les cellules cancéreuses reprogramment leurs propres voies métaboliques et celles de leurs cellules stromales cibles. La LDH, une enzyme majeure, interagit avec le stroma tumoral, contribuant ainsi à la progression de la tumeur. Le blocage du flux de lactate dans les microenvironnements tumoraux pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique et contribuer aux thérapies futures. Les modèles animaux immunodéprimés peuvent aider à comprendre l'interaction moléculaire entre la tumeur et le stroma, et conduire au développement de médicaments (Doherty and Cleveland, 2013; Mishra and Banerjee, 2019).

Dans de nombreuses cellules néoplasiques, le métabolisme s'oriente vers une absorption élevée de glucose et une production accrue de lactate, indépendamment de la disponibilité de l'oxygène. Ce phénomène, connu sous le nom d'effet Warburg, est l'un des processus fondamentaux de recomposition du métabolisme qui se produit au cours de la transformation maligne . Ce phénomène n'est pas dû à un dysfonctionnement des mitochondries, comme on le pensait à l'origine, mais à la dépendance des cellules cancéreuses vis-à-vis des multiples métabolites du glucose impliqués dans la synthèse des acides nucléiques, des acides gras et du lactate pour favoriser la signalisation intracellulaire, l'angiogenèse microenvironnementale et la croissance nette de la tumeur. On estime que les cellules tumorales utilisent jusqu'à 30 fois plus de glucose que les cellules normales et produisent jusqu'à 40 fois plus d'acide lactique, indépendamment de l'apport d'oxygène (Ding et al., 2017).

1.3 Les ratios

Les progrès récents des facteurs histochimiques et moléculaires ont précipité l'émergence de facteurs pronostiques de la malignité, englobant à la fois des éléments spécifiques à la tumeur et des éléments liés à l'hôte. Les marqueurs nutritionnels et basés sur l'inflammation, notamment le rapport CRP/albumine (CAR), le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR), et le rapport lymphocyte/monocyte (LMR) présentent un bon rapport coût-efficacité (Christodoulidis et al., 2024).

Des études antérieures ont signalé des associations entre ces marqueurs immuno-inflammatoires et le risque et la gravité de diverses maladies du foie, telles que l'hépatite virale, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (Liu et al., 2024).

Plusieurs marqueurs immuno-inflammatoires, tels que le NLR, le PLR et le LMR, ont suscité un intérêt considérable ces dernières années. Ces marqueurs permettent de mieux comprendre la relation complexe entre les réponses immunitaires et l'inflammation. Des taux élevés de NLR, PLR et LMR ont été identifiés dans diverses maladies liées à l'inflammation, notamment les troubles cardiovasculaires, les affections thyroïdiennes, le cancer colorectal, le lymphome et le cancer de la vessie (Yang et al., 2025) en plus ces marqueurs peuvent

s'avérer efficaces pour évaluer le pronostic des patients et choisir le traitement optimal pour les personnes atteints du covid 19 (Kosidło et al., 2023).

1.3.1 Le rapport CRP/albumine CAR

CAR, un indicateur pronostique innovant basé sur l'inflammation et défini comme le rapport CRP/albumine, reflète à la fois l'état inflammatoire et l'état nutritionnel, surpassant les indices inflammatoires conventionnels. Ces dernières années, l'attention s'est portée sur les marqueurs pronostiques basés sur l'inflammation, notamment le rapport CRP/albumine (CAR), en tant qu'indicateurs potentiels de la progression de la maladie et de l'évolution des patients après l'opération. L'indice CAR est considéré comme un prédicteur indépendant de la survie, notamment de la survie globale, de la survie sans maladie, de la survie sans récidive et de la survie spécifique au cancer, mais les données ne sont pas cohérentes (Christodoulidis et al., 2024).

Le rapport CRP-albumine (CAR) a été signalé comme un facteur pronostique du carcinome hépatocellulaire résécable, du cancer colorectal, du cancer de l'œsophage, du cancer gastrique, du cancer rénal et du cancer du pancréas (Arakawa et al., 2021).

1.3.2 Le rapport lymphocytes/monocytes LMR

Les biomarqueurs pronostiques sont importants pour soutenir adéquatement les patients atteints de cancer et améliorer le développement clinique. La relation entre le rapport lymphocyte / monocyte (LMR) au diagnostic et prédiction du cancer a été largement étudie notamment dans le cancer de l'ovaire (Gong et al., 2019) aussi le LMR est facilement obtenue à partir des résultats d'analyses sanguines de routine largement disponibles ; elle peut donc être largement utilisée comme facteur prédictif du pronostic du cancer colorectal (Tan et al., 2018), dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (Wei et al., 2023), dans le cancer du pancréas (Hu et al., 2018b) et le cancer du sein (Hu et al., 2018a)

Le pronostic global du cancer du poumon reste défavorable et de nouveaux biomarqueurs pronostiques du cancer du poumon sont nécessaires. Des preuves de plus en plus nombreuses indiquent que l'inflammation systémique joue un rôle vital dans le cancer du

poumon. Le rapport lymphocytes/monocytes (LMR) est un biomarqueur qui reflète le niveau d'inflammation systémique (Jin et al., 2021).

1.3.3 Le rapport plaquettes/lymphocytes PLR

La numération plaquettaire est positivement associée aux métastases des ganglions lymphatiques et négativement corrélée à la survie globale des patients atteints de cancer du poumon, tandis qu'une diminution du nombre de lymphocytes suggère un mauvais pronostic dans de nombreux cancers (Ding et al., 2016a). Le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR) a été largement adapté en tant que facteur pronostique utile dans de nombreux types de tumeurs, comme le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer de l'œsophage. Il peut être facilement obtenu par une analyse de sang à faible coût. Cependant, l'impact pronostique du PLR dans les cancers avancés n'est pas encore clair. Une évaluation complète de la littérature est essentielle dans ce domaine (Li et al., 2018).

Le PLR est un facteur prédictif négatif de la survie pour divers cancers (Zhou et al., 2014). Il a était négativement associée à la survie dans divers cancers, tels que le cancer colorectal, le carcinome hépatocellulaire, le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon (Ding et al., 2016b).

1.3.4 Le rapport neutrophiles/lymphocytes NLR

La réponse inflammatoire systémique (SIR) est un bio-système complexe comprenant des composants humoraux et cellulaires qui protègent l'hôte contre les pathogènes nocifs, et une série de biomarqueurs SIR ont été signalés comme étant associés à de mauvais résultats dans le cancer gastrique. L'un de ces biomarqueurs est le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) (Mellor et al., 2018) Le NLR est apparu comme un biomarqueur potentiel du pronostic du cancer et présente un intérêt clinique particulier en raison de son accessibilité et de la facilité de calcul du ratio à partir des numérations cellulaires sanguines de routine des patients (Cupp et al., 2020).

Le NLR est un outil rentable et fiable qui peut être exploité dans un grand nombre de scénarios au cours de la pratique clinique quotidienne. Il a été largement étudié dans

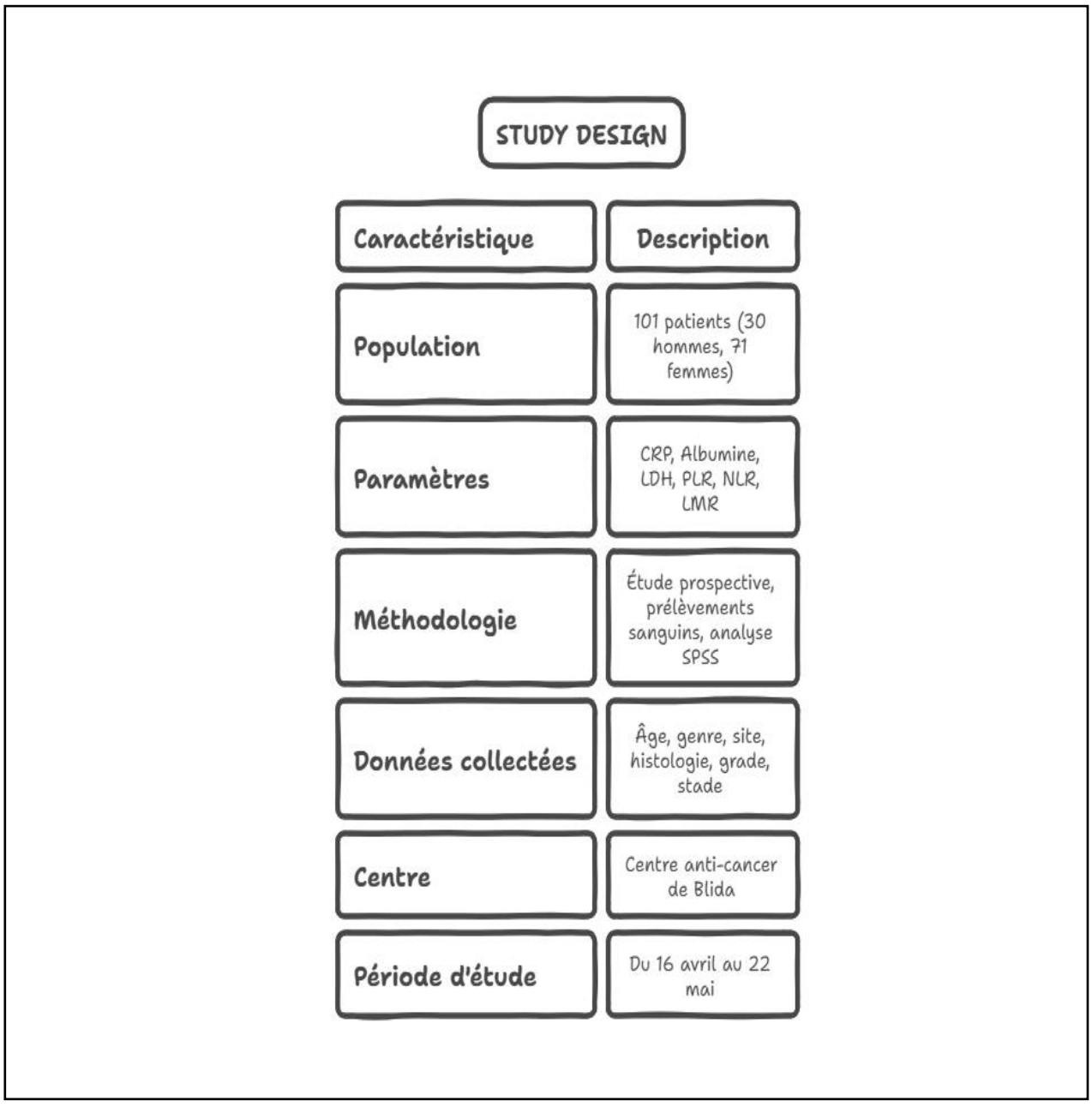
l'hypothèse d'un facteur prédictif ou, du moins, pronostique potentiellement fiable dans différents types de cancer (Mosca et al., 2023).

Le NLR est un outil précieux pour le suivi régulier des résultats thérapeutiques chez les patients atteints de cancer du poumon et peut être considéré comme un marqueur pronostique alternatif en raison de ses résultats prometteurs. (Dewi et al., 2024). Et aussi dans le cancer colorectal (Naszai et al., 2021), cancers urinaires (Wei et al., 2014) cancer de la tyroïde, cancer du sein, cancer de l'œsophage, cancer du pancréas, cancer hépatocellulaire, cancer de la prostate et le cancer de l'ovaire (Heshmat-Ghahdarijani et al., 2023).

Chapitre 2.
Matériels et méthodes

2 Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1 Study design



La présente étude a été conçue comme une étude longitudinale descreptive à la fois. Elle vise à évaluer une possible association entre les ratios inflammatoires (CAR, PLR, NLR, MLR) calculés à partir des résultats des analyses biomédicales correspondant aux paramètres immunohématologiques (CRP, albumine, LDH) des patients atteints de cancer, tous types confondus, et la charge tumorale chez ces mêmes patients, avant tout traitement appliqué.

2.2 Population étudiée

La population étudiée était composée de 101 patients atteints de cancer (tous types confondus) avant leur première cure de chimiothérapie, ayant été admis au Centre Anti-Cancer de Blida, Algérie, représentant un échantillon incluant 30 hommes et 71 femmes.

2.3 Lieu de l'étude

L'ensemble de l'étude a été menée au Centre Anti-Cancer de Blida situé dans le CHU FRANTZ FANON, en Algérie. Ce centre est spécialisé dans la prise en charge oncologique, offrant un cadre propice à la collecte de données cliniques et biologiques pertinentes pour notre recherche. Le centre se compose de 5 unités, dont deux destinées aux hommes et trois aux femmes. La collecte de données est faite dans les cinq unités réunies.

2.4 Période de l'étude

La collecte des données et des échantillons biologiques s'est déroulée sur une période spécifique, allant du 16 avril au 22 mai 2025.

2.5 Les critères d'inclusion

- Les patients inclus dans cette étude sont tous les patients atteints de cancer, tous types confondus, de différents stades et de différents sexes.
- Patients n'ayant été soumis à aucun protocole thérapeutique auparavant.
- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Programmés pour une première cure de chimiothérapie.
- Les prélèvements sont effectués le matin.
- Les patients qui ont confirmé leur maladie par un dossier médical.
- Consentement éclairé par écrit avant l'initiation de toute procédure liée à l'étude.

2.6 Les critères d'exclusion

- Les patients ayant été soumis à un protocole thérapeutique, ex : chimiothérapie, radiothérapie ou autre.
- Les prélèvements sanguins présentant une hémolyse du sang ont été exclus de l'étude.

2.7 Considérations éthiques et administratives

Cette recherche est validée par l'université « Dr Yahia Farès - Médéa », département SNV et en accord avec le cadre de la Santé Publique, après validation administrative.

Selon la déclaration d'Helsinki, et les lois de l'Association Médicale Mondiale (AMM) dans le cadre des principes éthiques applicables à la recherche médicale des êtres humains y compris la recherche sur le matériel biologique humain et sur des données identifiables : « Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci, et aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé. » (Carlson et al., 2004).

Dans ce sens, les patients ont reçu une notice d'information leur présentant l'objectif de l'étude afin d'envisager de leur part un accord éclairé qu'ils ont confirmé par la signature d'un consentement de participation à l'étude, en tant que sujets.

2.8 Collecte des données

L'acquisition des données s'est effectuée en deux étapes :

Échantillons sanguins : Du sang a été prélevé chez chaque patient. Les échantillons ont été prélevés par ponction veineuse, et le sang a été collecté dans des tubes contenant de l'héparine. Par la suite, ces tubes ont été soumis à une centrifugation pour isoler le plasma, qui a servi à mesurer les paramètres biochimiques :

- Protéine C réactive (CRP)
- Albumine
- Lactate déshydrogénase (LDH)

Rassemblement des données clinico-pathologiques : En même temps que la réalisation des prélèvements sanguins, des informations cliniques et pathologiques ont été obtenues à

partir des dossiers médicaux des patients. Pour chaque participant, les données suivantes ont été rassemblées :

- Age
- Genre
- Siège
- Histologie
- Grade histologique
- Grade
- La taille de la tumeur
- Le stade métastatique
- Les résultats du bilan pré-chimiothérapie.

2.9 Matériels

Le matériel utilisé :

- Seringue
- Garrot
- Les tubes avec l'anticoagulant héparine de lithium
- Les tubes avec l'anticoagulant EDTA
- Centrifugeuse
- Automate d'hématologie SYSMEX xp300
- Automate de biochimie Cobas c400



Figure 12. Prélèvement sanguin sur tube héparine



Figure 13. Centrifugeuse



Figure 14. Automate de biochimie COBAS INTEGRA400PLUS



Figure 15. Automate d'hématologie SYSMEX xp300.

2.10 Méthodologie

2.10.1 Évaluation des taux de CRP (Protéine C-réactive)

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. La plupart des processus de lésions tissulaires tels que les infections, les inflammations et les néoplasies malignes sont associés à une augmentation importante de cette protéine. La réponse de la CRP précède généralement les symptômes cliniques, y compris la fièvre. Chez les sujets sains, la concentration de CRP est inférieure à 5 mg/l. Après l'amorce d'une réaction de phase aiguë de l'inflammation, les concentrations sériques de CRP augmentent rapidement et de façon importante. Les modifications peuvent être détectées dans les 6 à 8 heures et le pic est atteint dans les 24 à 48 heures.

2.10.1.1 Valeurs de référence

Tableau 3. Valeurs de référence des taux de CRP

Adultes	5mg/l
Nouveau-nés 0 Jours	0.6mg/l
1 Jours	3.2mg/l
1 Semaine	1.6mg/l

2.10.1.2 Principe

Test turbidimétrique sur particules de latex. La CRP humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP. Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm.

2.10.1.3 Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon TRIS avec sérumalbumine bovine et immunoglobulines (de souris) stabilisé par de l'azide de sodium (0,09%) (liquide)
R2 = SR Particules de latex recouvertes d'anticorps (de souris) anti-CRP dans un tampon glycine stabilisé avec de l'azide de sodium (0,09%) (liquide)

2.10.1.4 Mode opératoire

Le dosage de la protéine C-réactive (CRP) débute par la préparation des échantillons sanguins. Ceux-ci sont soumis à une centrifugation afin de séparer le plasma, composant nécessaire à l'analyse. Une fois le plasma obtenu, les paramètres de l'automate ou de l'analyseur sont programmés selon les recommandations du fabricant, en sélectionnant le test spécifique au dosage de la CRP. Après l'étape de réaction enzymatique, les résultats sont ensuite automatiquement lus et interprétés par le système.

2.10.2 Evaluation des taux d'Albumine

2.10.2.1 Caractéristiques

L'albumine est une protéine non glyquée qui représente environ 55 à 65% des protéines plasmatiques. Elle sert au maintien de la pression oncotique, au transport et au stockage d'un grand nombre de ligands et constitue également une source d'acides aminés endogènes. L'albumine se lie à diverses substances qu'elle solubilise, comme par exemple, la bilirubine, le calcium et les acides gras à longue chaîne.

2.10.2.2 Les Valeurs de référence

Tableau 4. Valeurs de référence des taux d'albumine.

Adultes	34-48 g/l
Nouveau-nés 0-4 j	28-44 g/l
Enfants 4 j à 14 ans	38-54 g/l
14-18 ans	32-45 g/l

2.10.2.3 Principe

Test colorimétrique, méthode en point final. À un pH de 4,1, l'albumine présente un caractère suffisamment cationique pour se combiner avec le vert de bromocrésol (BCG = bromcresol green) sous forme d'anion pour former un complexe bleu-vert.

Albumine + BCG complexe albumine-BCG L'intensité de la coloration bleu-vert développée est directement proportionnelle à la concentration en albumine et est mesurée par photométrie. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

2.10.2.4 Réactifs - composition et concentrations

R1 tampon, conservateur (liquide)
R2 = SR Substrat,; conservateur (liquide)

2.10.2.5 Principe actifs

Tableau 5. Les principes actifs utilisés pour la calcule d'albumine

Composants	Concentrations			
	R1	RS	Test	
Citrate	95	95	75	mmol/l
Vert de bromocrésol		0.66	0.087	mmol/l
pH	4.1	4.1		

2.10.2.6 Mode opératoire

Le dosage de l'albumine commence par la préparation des échantillons sanguins. Ces derniers sont centrifugés afin d'obtenir le plasma, utilisé comme matrice pour l'analyse. Une fois le plasma isolé, l'automate est programmé pour effectuer le test spécifique de dosage de l'albumine, par méthode colorimétrique utilisant le vert de bromocrésol. Après réaction du réactif avec l'albumine présente dans l'échantillon, l'intensité de la coloration formée est mesurée par le système, permettant la lecture et l'interprétation des résultats.

2.10.3 Evaluation des taux du lactate déshydrogénase LDH

2.10.3.1 Caractéristiques

La lactate-déshydrogénase (LDH) est une enzyme très répandue dans les tissus, en particulier dans le myocarde, le foie, les muscles et les reins. La LDH se trouve dans le sérum sous forme de cinq isoenzymes qui peuvent être séparées par électrophorèse. Chaque isoenzyme est un tétramère composé de deux sous-unités différentes. Ces deux sous-unités ont été dénommées cœur et muscle, selon leur chaîne polypeptidique. On compte deux homotétramères, la LDH-1 (cœur) et laLDH-5 (muscle), et trois isoenzymes hybrides.

Des taux élevés de LDH sont observés dans différentes maladies. Les taux les plus élevés se rencontrent en cas d'anémie mégaloblastique, de cancer avec métastases et de choc. Des

augmentations modérées sont observées en cas d'affections musculaires, de syndrome néphrotique et de cirrhose. De faibles augmentations d'activité de la LDH ont été signalées en cas d'infarctus du myocarde ou d'infarctus pulmonaire, de leucémie, d'anémie hémolytique et d'hépatites d'origine non virale.

2.10.3.2 Valeurs de référence

Tableau 6. Les valeurs de référence des taux du LDH.

Femmes	135-214 U/I
Hommes	135-225 U/I
Enfants (20 à 15ans)	120-300 U/I
Nouveau-nés (4 à 20 jours)	225-600U/I

2.10.3.3 Principe

Test UV.

La LDH catalyse la transformation du L-lactate en pyruvate. Le NAD est réduit en NADH.

L-lactate + NAD+ $\xrightarrow{LDH}$ Pyruvate + NADH + H+

La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de la LDH. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

2.10.3.4 Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon/lactate (liquide)

R2 = SR Coenzyme (liquide)

2.10.3.5 Principes actifs

Tableau 7. Les principes actifs utilisés pour la calcule du LDH.

Composants	Concentrations			
	R1	SR	Test	mmol/l
N-méthyl-D glucamine	400		290	mmol/l
Lactate de lithium	61		44.2	mmol/l
NAD		61	8.8	mmol/l
pH	9.4			

2.10.3.6 Mode opératoire

Le dosage de la lactate déshydrogénase (LDH) débute par la préparation des échantillons sanguins, qui sont centrifugés afin de séparer le plasma, utilisé pour l'analyse. Une fois le plasma obtenu, l'automate est configuré pour le test enzymatique spécifique au dosage de la LDH. Celui-ci repose sur la mesure de l'activité enzymatique catalysant la conversion du lactate en pyruvate, accompagnée de la réduction du NAD^+ en NADH. L'augmentation de l'absorbance due au NADH formé est alors mesurée par le système, permettant la lecture quantitative des résultats.

2.10.4 Evaluation des taux des formules numériques sanguines FNS

Evaluation des taux des formules numériques sanguines FNS ont été réalisées à l'aide de l'automate hématologique XP-300 de la société Sysmex Corporation (Kobe, Japon). Ce modèle a été choisi pour sa fiabilité et sa capacité à fournir des paramètres sanguins complets et précis.

2.10.4.1 Principe de mesure du Sysmex XP-300

Le Sysmex XP-300 utilise des technologies reconnues pour l'analyse des cellules sanguines :

- **Méthode par impédance électrique** : cette technique est utilisée pour la numération et la détermination du volume des globules rouges (GR), des plaquettes (PLT) et des

globules blancs (GB). Les cellules en suspension dans un diluant conducteur passent une à une à travers une ouverture. Chaque passage génère une impulsion électrique dont le nombre correspond au nombre de cellules et dont l'amplitude est proportionnelle à leur volume.

- **La méthode photométrique sans cyanure (SLS)** : permet de mesurer la concentration en hémoglobine (HGB) par spectrophotométrie. Après lyse des hématies, l'hémoglobine réagit avec un réactif sans cyanure (sodium lauryl sulfate ou SLS) pour former un complexe coloré. L'absorbance de ce complexe est alors mesurée à une longueur d'onde spécifique, ce qui permet de quantifier l'hémoglobine.

2.10.4.2 Paramètres mesurés et calculés

L'automate Sysmex XP-300 permet d'obtenir les paramètres suivants :
Paramètres directs :

- Globules blancs (GB) : nombre total de leucocytes (avec différentiation entre lymphocytes, monocytes, basophiles, éosinophiles et neutrophiles)
- Globules rouges (GR) : nombre total d'hématies.
- Hémoglobine (HGB) : concentration en hémoglobine dans le sang total.
- Volume globulaire moyen (VGM) : volume moyen d'un globule rouge.
- Plaquettes (PLT) : nombre total de plaquettes.

Paramètres calculés :

- Hématocrite (HCT) : Pourcentage du volume sanguin occupé par les globules rouges.
- Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) : quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge.
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : concentration moyenne d'hémoglobine dans les globules rouges.
- Indice de distribution des globules rouges (IDR ou RDW-CV/SD) : mesure de l'anysocytose (variabilité de la taille des globules rouges).
- Indice de distribution des plaquettes (IDP ou PDW) : mesure de la variabilité de la taille des plaquettes.

2.10.4.3 Procédure d'analyse des échantillons

Prélèvement : Les échantillons de sang veineux ont été collectés dans des tubes sous vide contenant de l'acide éthylènediaminetétraacétique (anticoagulant) afin d'empêcher la coagulation et de préserver l'intégrité cellulaire.
Préparation : avant l'analyse, les tubes ont été délicatement homogénéisés par inversion (au moins 8 fois) pour assurer une répartition uniforme des cellules sanguines.
Chargement de l'échantillon : les tubes ont été insérés directement dans le port d'aspiration de l'automate Sysmex XP-300. L'automate a aspiré automatiquement un volume précis de sang pour l'analyse.
Analyse automatique : l'automate a ensuite procédé à la dilution des échantillons avec les réactifs spécifiques Sysmex (diluant et lysant).
Contrôle qualité : des contrôles qualité internes ont été réalisés quotidiennement selon les recommandations du fabricant afin d'assurer la précision et la justesse des résultats.

2.10.5 Calcul des ratios

Une fois les données des formules numériques sanguines (FNS) obtenues, elles ont été saisies dans un tableau Excel. Puis les ratios sont calculés après application des formules prédéfinies à l'aide de Microsoft Excel.

2.11 Analyse Statistique

Suite à la mesure des niveaux de CRP, d'albumine et de LDH, nous procédons à l'enregistrement des résultats et à la complétion des tableaux avec les informations recueillies des dossiers et des résultats d'analyse.
Les analyses statistiques et les tests ont été réalisés à l'aide du logiciel statistique SPSS.

Chapitre3.

Résultats

3 Chapitre 3. Résultats

3.1 Analyse statistique descriptive :

3.1.1 Répartition des patients selon l'Age

La figure ci-dessus représente la distribution de l'âge des patients inclus dans l'étude, exprimée en effectifs selon des classes d'âge.

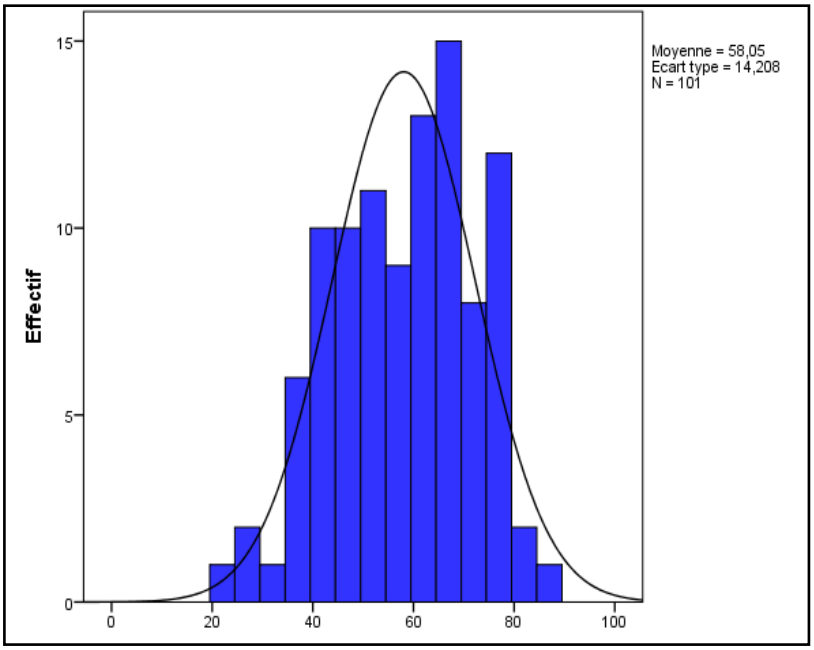


Figure 16. Répartition des patients selon l'âge

3.1.2 Répartition des patients selon le Genre

La figure suivante présente la répartition des patients selon le sexe, permettant d'illustrer la prédominance féminine observée dans la cohorte étudiée. (70,3%) de femmes vs (29,7%) d'hommes.

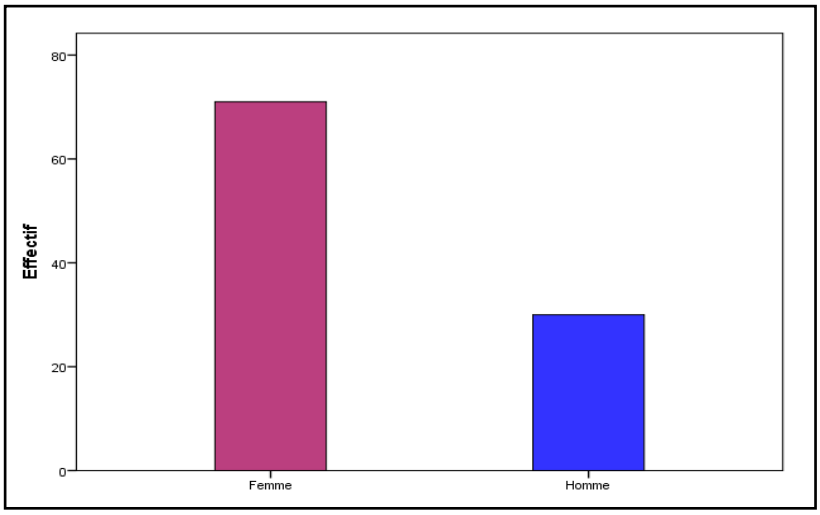


Figure 17. Répartition des patients selon le genre.

3.1.3 Répartition des patients selon le Siège

La figure suivante illustre la répartition des types de cancers observés dans la population étudiée, exprimée à la fois en effectifs et en pourcentages. Le cancer du sein représente la localisation la plus fréquente (43,6%), suivi du cancer du rectum et des cancers ORL.

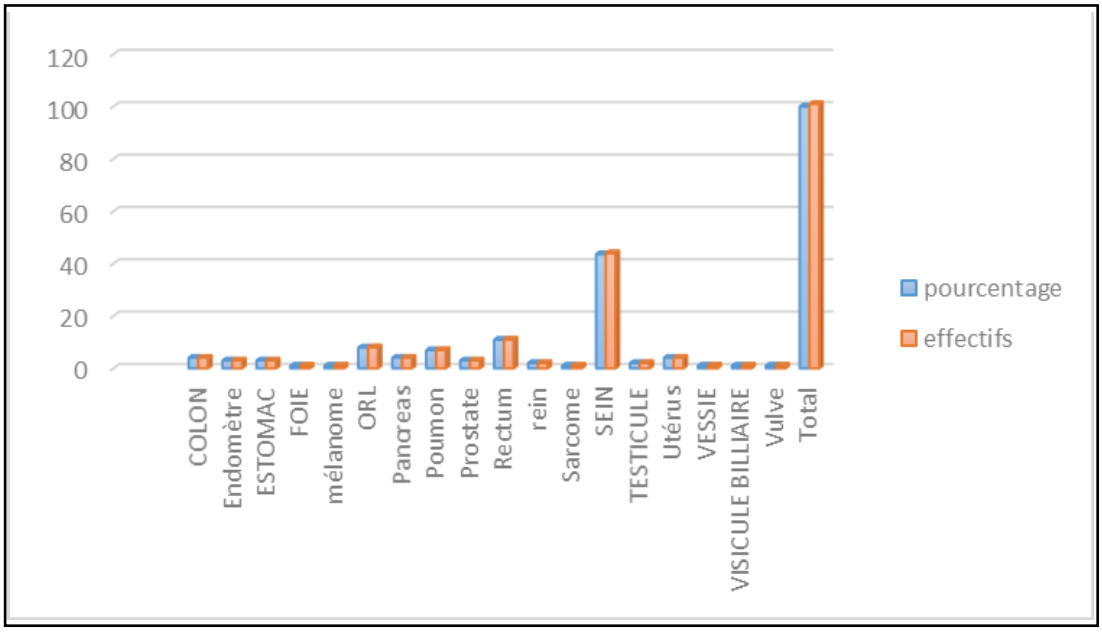


Figure 18. Répartition des patients selon le siège.

3.1.4 Répartition des patients selon les types Histologiques

La figure suivante représente la répartition histologique des tumeurs observées dans cette étude. L'adénocarcinome apparaît comme la forme histologique la plus fréquente (76,2%), suivi à distance par d'autres types rares.

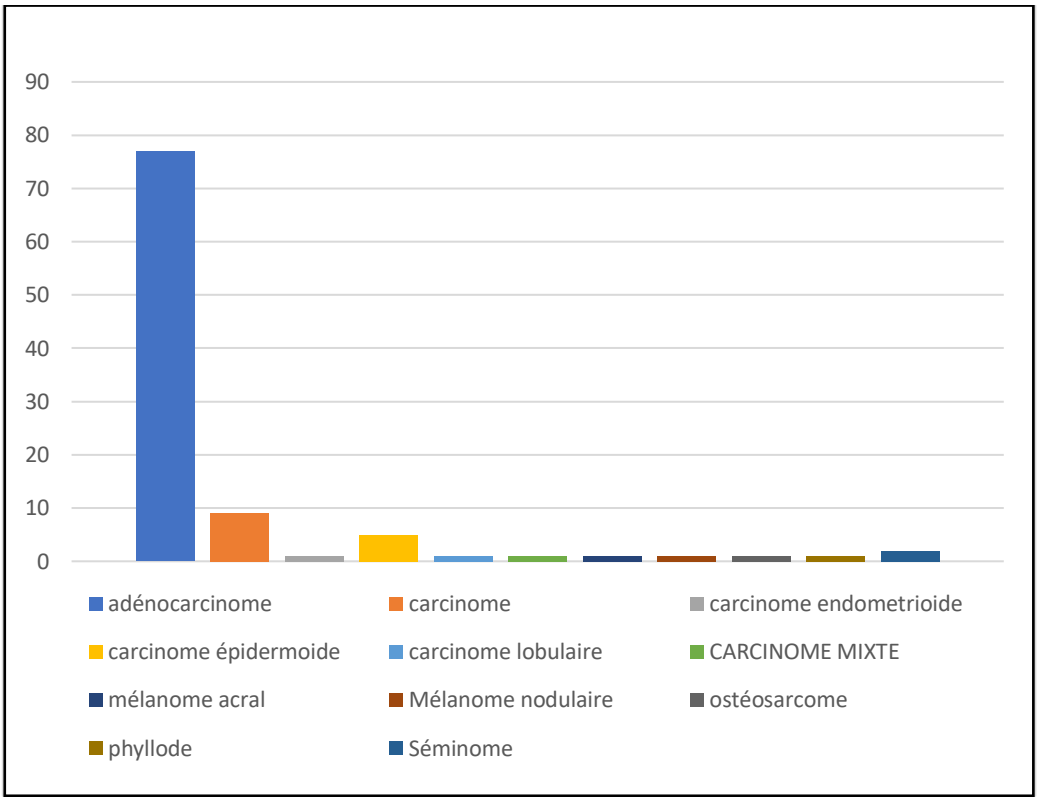


Figure 19. La répartition des patients par les types histologiques

3.1.5 La répartition des patients selon le grade histologique

Cette figure présente la distribution des participants selon leur grade histologique. On observe que la majorité des participants sont de bas grade (47,5%).

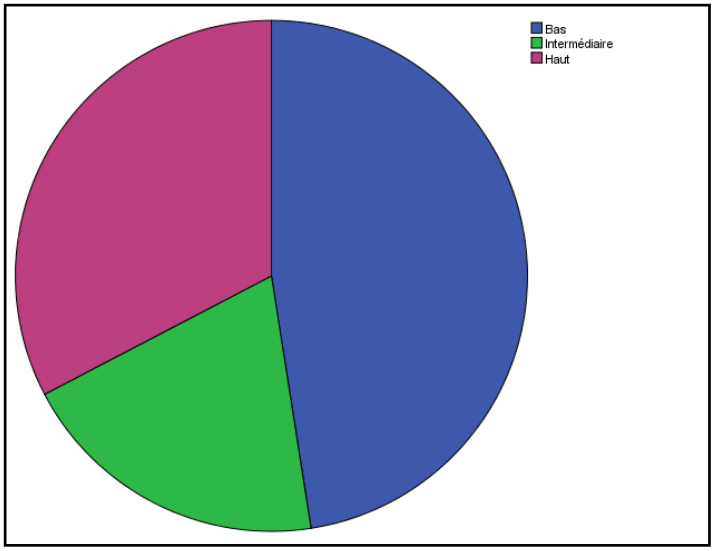


Figure 20. La répartition des patients selon le grade histologique

3.1.6 La répartition des patients selon le stade

Cette Figure représente la distribution des différents stades du cancer (I, II, III, IV) au sein de la cohorte étudiée. Le stade 4 est le plus dominant (37,6%).

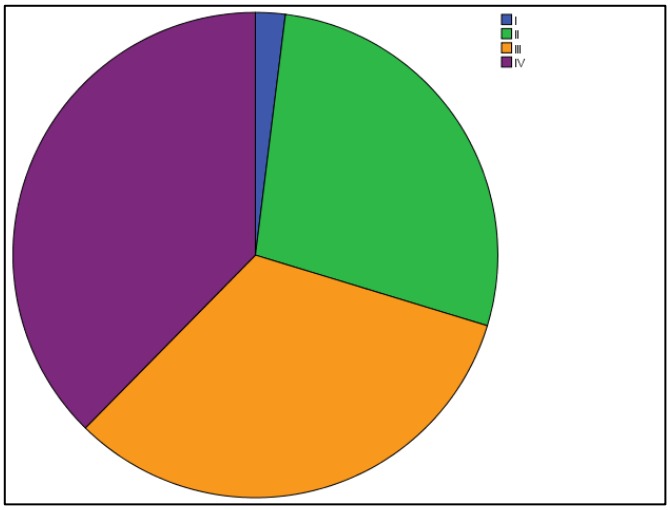


Figure 21. La répartition des patients selon le stade

3.1.7 La répartition des patients selon le stade métastatique

La suivante figure présente la proportion des patients selon la présence ou l'absence d'un stade métastatique. On observe que les patients non métastatiques sont les plus représentés dans cette cohorte (69.3%).

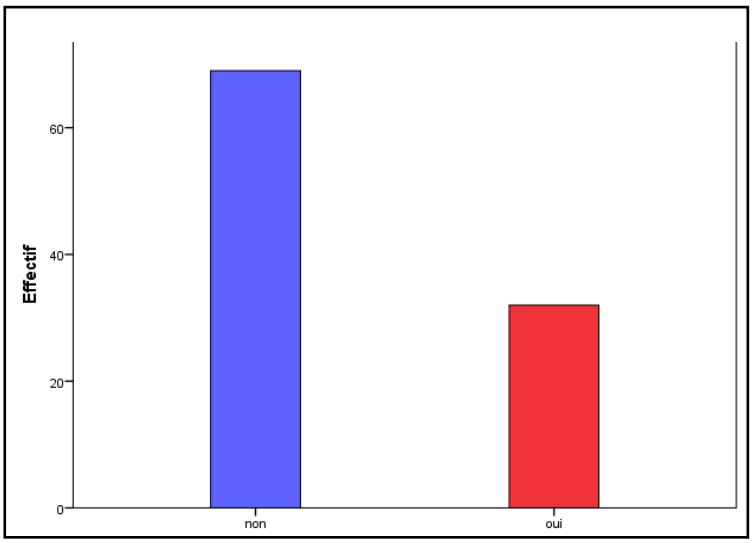


Figure 22. La répartition des patients selon le stade métastatique

3.2 Analyse statistique inférentielle

3.2.1 Protéine C-réactive CRP

3.2.1.1 Association entre CRP et le grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des CRP dans les 3 groupes, Conditions d'application normalité et homogénéité des variances.

Tableau 8. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction du grade histologique.

	Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[CRP] (mg/l)	Bas	0,379	45	0,000	0,397	45	**0,000**
	Intermédiaire	0,288	19	0,000	0,774	19	**0,000**
	Haut	0,270	30	0,000	0,670	30	**0,000**

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable CRP dans les 3 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 9. Moyennes, effectifs et écart-types de CRP en fonction du grade.

[CRP] (mg/l)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	11,338	45	25,5348
Intermédiaire	15,789	19	17,7587
Haut	23,377	30	35,8381
Total	16,080	94	28,2507

Tableau 10. Résultats du test de kruskal-wallis comparant les niveaux de CRP en fonction du grade.

	[CRP] (mg/l)
Khi-deux	2,900
Ddl	2
Signification asymptotique	**0,235**

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement Grade histologique

L'analyse par test de Kruskal-wallis révèle l'absence d'une différence statistiquement significative entre les taux de CRP dans les différentes grades histologiques *P=0,235*. Cette valeur, étant supérieure au seuil de significativité conventionnel $\alpha = 0,05$, nous permet d'accepter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on ne peut pas considérer la CRP comme indicateur du grade histologique du cancer.

3.2.1.2 Association entre CRP et le stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des CRP dans les 3 groupes,

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances.

Tableau 11. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction du stade

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[b]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[CRP] (mg/l)	II	0,244	26	0,000	0,788	26	**0,000**
	III	0,316	32	0,000	0,586	32	**0,000**
	IV	0,218	34	0,000	0,737	34	**0,000**

a. [CRP] (mg/l) est une constante lorsque stade de la maladie = I. Elle a été omise.

b. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable CRP dans les 4 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 12. Moyennes, effectifs et écart-types de crp en fonction du stade.

[CRP] (mg/l)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	**6,000**	2	0,0000
II	**4,112**	26	3,3865
III	**9,703**	32	15,3963
IV	**31,826**	34	40,0489
Total	16,080	94	28,2507

Tableau 13. Kruskal-wallis comparants les taux de CRP en fonction du stade.

	[CRP] (mg/l)
Khi-deux	19,777
Ddl	3
Signification asymptotique	**0,000**

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

L'analyse par test de Kruskal-wallis révèle une différence statistiquement significative entre les taux de CRP dans les 4 stades *P=0*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer la CRP comme indicateur du stade de la maladie.

3.2.1.3 Association de la CRP avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sionon on utilisera la corrélation de Spearman

Tableau 14. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction de la taille de la tumeur.

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[CRP] (mg/l)	0,323	94	0,000	0,558	94	0,000
la taille (mm)	0,132	94	0,000	0,849	94	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman

Tableau 15. Corrélation de Spearman comparant les taux de CRP en fonction de la taille de la tumeur.

			[CRP] (mg/l)	la taille (mm)
Rho de Spearman	[CRP] (mg/l)	Coefficient de corrélation	1,000	0,317**
		Sig. (bilatérale)	.	**0,002**
		N	94	94
	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	0,317**	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,002	.
		N	94	101

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

L'analyse par le test corrélation de spearman révèle une relation positive faible mais significative entre les taux de CRP et la taille de la tumeur.

3.2.1.4 Association entre la CRP avec le stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes des crp dans les 2 groupes

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 16. Test de normalité pour les taux de CRP en fonction du stade métastatique.

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[CRP] (mg/l)	non	0,367	66	0,000	0,403	66	**0,000**
	oui	0,236	28	0,000	0,819	28	**0,000**

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable CRP dans les 2 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student.

Tableau 17. Moyennes, effectifs et écart-types du CRP en fonction du stade métastatique.

[CRP] (mg/l)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	12,241	66	28,3742
oui	25,129	28	26,2657
Total	16,080	94	28,2507

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de [CRP] (mg/l) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,000	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signifcat est ,05.

Les résultats du test de Mann Withney montrent qu'il existe une différence significative entre les crp dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

3.2.2 Albumine

3.2.2.1 Association entre l'albumine et le grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes d'albumine dans les 3 groupes, Conditions d'application normalité et homogénéité des variances.

Tableau 18. Test de normalité des taux d'albumine en fonction du grade.

Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
Bas	0,143	45	0,022	0,962	45	**0,142**
Intermédiaire	0,178	20	0,098	0,911	20	**0,067**
Haut	0,150	31	0,073	0,949	31	**0,146**

a. Correction de signification de Lilliefors

Tableau 19. Test d'homogénité de la variance pour l'albumine

		Statistique de Levene	ddl1	ddl2	Signification
[Albumine] (g/l)	Basé sur la moyenne	1,192	2	93	**0,308**
	Basé sur la médiane	1,306	2	93	0,276
	Basé sur la médiane et avec ddl ajusté	1,306	2	78,417	0,277
	Basé sur la moyenne tronquée	1,206	2	93	0,304

Les résultats montrent que pour la variable albumine dans les 3 groupes, les valeurs de *p* sont supérieures à 0,05, ce qui nous conduit à ne pas rejeter l'hypothèse de normalité. Par ailleurs le test de Levene montre que les variances sont homogènes dans les 3 groupes ce qui nous permet d'utiliser l'analyse de la variance ANOVA 1.

Tableau 20. Moyennes, effectifs et écart-types des taux d'albumine en fonction du grade.

[Albumine] (g/l)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	43,13	45	3,958
Intermédiaire	40,55	20	3,017
Haut	40,77	31	5,156
Total	41,83	96	4,357

Tableau 21. Test d'ANOVA pour les taux d'albumine en fonction du grade.

[Albumine] (g/l)

	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Inter-groupes	143,764	2	71,882	4,028	**0,021**
Intra-groupes	1659,569	93	17,845		
Total	1803,333	95			

L'analyse par le test Anova à 1 facteur révèle une différence statistiquement significative entre les taux d'albumine dans les 3 grades *P=0,02*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer l'albumine comme indicateur fiable du grade histologique.

Tableau 22. Comparaison multiples des moyennes d'albumine entre les différents grades

Variable dépendante : [Albumine] (g/l)
Test de Tukey

(I) Grade histologique	(J) Grade histologique	Différence de moyennes (I-J)	Erreur standard	Signification	Intervalle de confiance à 95%	
					Borne inférieure	Borne supérieure
Bas	Intermédiaire	2,583	1,135	0,064	-0,12	5,29
	Haut	2,359*	,986	**0,049**	0,01	4,71
Intermédiaire	Bas	-2,583	1,135	0,064	-5,29	0,12
	Haut	-0,224	1,212	0,981	-3,11	2,66
Haut	Bas	-2,359*	0,986	**0,049**	-4,71	-0,01
	Intermédiaire	0,224	1,212	0,981	-2,66	3,11

*. La différence moyenne est significative au niveau 0.05.

La différence se révèle entre les stades haut et bas

3.2.2.2 Association albumine avec stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes d'albumine dans les 3 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 23. Test de normalité des taux d'albumine en fonction du stade.

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[Albumine] (g/l)	I	0,260	2	.			
	II	0,136	26	0,200*	0,938	26	0,123
	III	0,147	32	0,076	0,927	32	**0,033**
	IV	0,105	36	0,200*	0,971	36	0,452

* Il s'agit d'une borne inférieure de la signification réelle.

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable albumine *la p value* est inférieure à 0,05 pour le stade II, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 24. Moyennes, effectifs et écart-type des taux d'albumine en fonction du stade

[Albumine] (g/l)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	46,50	2	4,950
II	44,12	26	3,670
III	42,38	32	3,377
IV	39,44	36	4,456
Total	41,83	96	4,357

Tableau 25. Test de kruskal-wallis comparant les taux d'albumine en fonction du stade

	[Albumine] (g/l)
Khi-deux	21,227
ddl	3
Signification asymptotique	**0,000**

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

L'analyse par le test Kruskal-wallis révèle une différence statistiquement significative entre les taux d'albumine dans les 4 stades *P=0*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer l'albumine comme indicateur du stade du cancer.

3.2.2.3 Association albumine avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sinon on utilisera la corrélation de Spearman.

Tableau 26. Test de normalité des taux d'albumine en fonction de la taille de la tumeur

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[Albumine] (g/l)	0,118	96	0,002	0,972	96	**0,037**
la taille (mm)	0,134	96	0,000	0,845	96	**0,000**

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman

Tableau 27. Corrélation de spearman comparant les taux d'albumine en fonction de la taille de la tumeur

			[Albumine] (g/l)	la taille (mm)
Rho de Spearman	[Albumine] (g/l)	Coefficient de corrélation	1,000	**-0,254***
		Sig. (bilatérale)	.	**0,013**
		N	96	96
	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	-0,254*	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,013	.
		N	96	101

*. La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral).

Les résultats ci-dessus montrent l'existence d'une relation négative faible mais significative entre albumine et la taille de la tumeur. C'est-à-dire que lorsque l'un augmente l'autre diminue.

3.2.2.4 Association albumine avec stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes d'albumine dans les 2 groupes. Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 28. Test de normalité pour les taux d'albumine en fonction du stade métastatique

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[Albumine] (g/l)	Non	0,146	66	0,001	0,941	66	**0,004**
	Oui	0,115	30	0,200*	0,983	30	0,905

*. Il s'agit d'une borne inférieure de la signification réelle.

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que la variable albumine a *une p value* inférieure à 0,05 dans le groupes n'ayant développé de métastases, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student.

Tableau 29. Moyennes, effectifs et écart-types des taux d'albumine en fonction du stade métastatique.

[Albumine] (g/l)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	42,73	66	4,394
oui	39,87	30	3,617
Total	41,83	96	4,357

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de [Albumine] (g/l) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,000	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de significat est ,05.

Les résultats du test de Mann Withney révèlent l'existence d'une différence significative entre les albumines dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

3.2.3 Lactate déshydrogénase LDH

3.2.3.1 Association du LDH avec le grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes du LDH dans les 3 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 30. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction du grade

	Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[LDH] (UI)	Bas	0,281	46	0,000	0,558	46	**0,000**
	Intermédiaire	0,253	20	0,002	0,815	20	**0,001**
	Haut	0,395	28	0,000	0,381	28	**0,000**

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable LDH dans les 3 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. Par on utilisera le test de Kruskal Walis au lieu de l'ANOVA 1.

Tableau 31. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du LDH en fonction du grade

[LDH] (UI)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	241,09	46	198,441
Intermédiaire	210,80	20	101,563
Haut	276,93	28	423,007
Total	245,32	94	271,434

Tableau 32. Test de kruskal-wallis comparant les taux du LDH en fonction du grade

	[LDH] (UI)
Khi-deux	1,746
ddl	2
Signification asymptotique	**0,418**

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : Grade histologique

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle l'absence d'une différence statistiquement significative entre les taux de LDH dans les 3 grades *P=0,4*. Cette valeur, étant supérieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet d'accepter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on ne peut pas considérer la LDH comme indicateur du grade histologique.

3.2.3.2 Association entre le LDH le stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes du LDH dans les 4groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 33. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction du stade

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[LDH] (UI)	I	0,260	2	.			
	II	0,260	26	0,000	0,692	26	**0,000**
	III	0,360	32	0,000	0,527	32	**0,000**
	IV	0,317	34	0,000	0,406	34	**0,000**

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable LDH *la p value* est inférieure à 0,05 dans les 4 groupes, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 34. Moyenne, effectifs et écart-types des taux du LDH n fonction du stade

[LDH] (UI)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	133,00	2	11,314
II	191,58	26	103,612
III	251,50	32	230,294
IV	287,21	34	380,513
Total	245,32	94	271,434

Tableau 35. Test de kruskal-wallis comparant les taux du LDH en fonction du stade

	[LDH] (UI)
Khi-deux	5,813
ddl	3
Signification asymptotique	**0,121**

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle l'absence d'une différence statistiquement significative entre les taux de LDH dans les 4 stades *P=0,1*. Cette valeur, étant supérieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet d'accepter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on ne peut pas considérer la LDH comme indicateur du stade.

3.2.3.3 Association du LDH avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sinon on utilisera la corrélation de Spearman

Tableau 36. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction de la taille de la tumeur

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	Ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[LDH] (UI)	0,313	94	0,000	0,420	94	0,000
la taille (mm)	0,139	94	0,000	0,839	94	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman.

Tableau 37. Corrélation de spearman comparant les taux du LDH en fonction de la taille de la tumeur

			la taille (mm)	[LDH] (UI)
Rho de Spearman	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	1,000	**0,017**
		Sig. (bilatérale)	.	**0,870**
		N	101	94
	[LDH] (UI)	Coefficient de corrélation	0,017	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,870	.
		N	94	94

Les résultats ci-dessus montrent qu'il n'existe pas de relation significative entre LDH et la taille de la tumeur.

3.2.3.4 Association du LDH avec stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes des albumines dans les 2 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 38. Test de normalité pour les taux du LDH en fonction du stade métastatique

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[LDH] (UI)	non	0,282	66	0,000	0,549	66	0,000
	oui	0,357	28	0,000	0,387	28	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que la variable LDH a *une p value* inférieure à 0,05 dans les deux groupes, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student.

Tableau 39. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du LDH en fonction du stade métastatique

[LDH] (UI)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	225,29	66	183,017
oui	292,54	28	412,122
Total	245,32	94	271,434

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de [LDH] (UI) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,309	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

Les résultats du test de Mann Withney révèlent qu'il n'existe pas de différence significative entre LDH dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

3.2.4 Protéine C-réactive/albumine ratio CAR

3.2.4.1 Association entre CAR avec le grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des CAR dans les 3 groupes .

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 40. Test de normalité pour les taux du CAR en fonction du grade

	Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
C-reactive protein to albumin ratio (CAR)	Bas	0,383	45	0,000	0,360	45	0,000
	Intermédiaire	0,298	20	0,000	0,761	20	0,000
	Haut	0,296	31	0,000	0,562	31	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable CAR dans les 3 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 41. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du CAR en fonction du grade

C-reactive protein to albumin ratio (CAR)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	0,300810645133	45	0,7649675822364
Intermédiaire	0,394757964900	20	0,4844372254003
Haut	0,639673942290	31	1,1906323298916
Total	0,429807609792	96	0,8877738369466

Tableau 42. Test de Kruskal-wallis comparant les taux du CAR en fonction du grade

	C-reactive protein to albumin ratio (CAR)
Khi-deux	2,482

ddl	2
Signification asymptotique	0,289

a. Test de Kruskal Wallis
b. Critère de regroupement : Grade histologique

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle l'absence une différence statistiquement significative entre les taux du CAR dans les 3 grades *P=0,2*. Cette valeur, étant supérieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet d'accepter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on ne peut pas considérer le CAR comme indicateur du grade histologique.

3.2.4.2 Association du CAR avec le stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des CAR dans les 4 groupes.
Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 43. Test de normalité des taux du CAR en fonction du satde

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
C-reactive protein to albumin ratio (CAR)	I	0,260	2	.			
	II	0,235	26	0,001	0,798	26	0,000
	III	0,286	32	0,000	0,603	32	0,000
	IV	0,254	36	0,000	0,659	36	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable CAR dans les 4 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 44.Moyennes, effectifs et écart-types des taux de CAR en fonction du stade

C-reactive protein to albumin ratio (CAR)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	0,129767442000	2	0,0138132489461
II	0,094620647385	26	0,0790476154099
III	0,231816971375	32	0,3621157418765
IV	0,864547659444	36	1,3037597762992
Total	0,429807609792	96	0,8877738369466

Tableau 45. Test de kruskal-wallis comparant les taux du CAR en fonction du stade

	C-reactive protein to albumin ratio (CAR)
Khi-deux	15,829
ddl	3
Signification asymptotique	0,001

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle une différence statistiquement significative entre les taux de CAR dans les 4 stades *P=0,001*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel $\alpha = 0,05$, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer Le CAR comme indicateur du stade du cancer.

3.2.4.3 Association du CAR avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sinon on utilisera la corrélation de Spearman

Tableau 46. Test de normalité des taux du CAR en fonction de la taille de la tumeur

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
C-reactive protein to albumin ratio (CAR)	0,325	96	0,000	0,483	96	0,000
la taille (mm)	0,134	96	0,000	0,845	96	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman

Tableau 47. Corrélation de Spearman comparant les taux du CAR en fonction de la taille de la tumeur

			C-reactive protein to albumin ratio (CAR)	la taille (mm)
Rho de Spearman	C-reactive protein to albumin ratio (CAR)	Coefficient de corrélation	1,000	**0,358****
		Sig. (bilatérale)	.	**0,000**
		N	96	96
	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	0,358**	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,000	.
		N	96	101

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Les résultats ci-dessus montrent l'existence d'une relation positive faible mais significative entre CAR et la taille de la tumeur.

3.2.4.4 Association du CAR avec le stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes des CAR dans les 2 groupes. Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 48. Test de normalité pour les taux du CAR en fonction du stade métastatique

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
C-reactive protein to albumin ratio (CAR)	Non	0,373	66	0,000	0,340	66	0,000
	Oui	0,250	30	0,000	0,802	30	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable CAR dans les 2 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student

Tableau 49. Moyenne, effectifs et écart-types des taux du CAR en fonction du stade métastatique

C-reactive protein to albumin ratio (CAR)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	0,342791049121	66	0,9473507176282
oui	0,621244043267	30	0,7177208982022
Total	0,429807609792	96	0,8877738369466

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de C-reactive protein to albumin ratio (CAR) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,001	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de significati
,05.

Les résultats du test de Mann Withney montrent qu'il existe une différence significative entre les CAR dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

3.2.5 Plaquettes/lymphocytes ratio

3.2.5.1 Association du PLR avec grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des PLR dans les 3 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 50. Test de normalité pour les taux de PLR en fonction du grade

	Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
Plaquettes-lymphocytes (PLR)	Bas	0,320	44	0,000	0,448	44	**0,000**
	Intermédiaire	0,243	18	0,006	0,834	18	**0,005**
	Haut	0,155	33	0,043	0,955	33	0,185

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que la variable PLR dans deux groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 51. Moyenne, effectifs et écart-types des PLR en fonction du grade

Plaquettes-lymphocytes (PLR)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	185,942470510841	44	225,0695990957719
Intermédiaire	158,693109198889	18	72,4755524782829
Haut	158,633038323030	33	81,7591186255500
Total	171,292999291758	95	163,0498246447160

Tableau 52. Test de kruskal-wallis comparant les taux du PLR en fonction du grade

	Plaquettes-lymphocytes (PLR)
Khi-deux	0,512
ddl	2
Signification asymptotique	0,774

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : Grade histologique

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle l'absence une différence statistiquement significative entre les taux de PLR dans les 3 grades *P=0,7*. Cette valeur, étant supérieure au seuil de significativité conventionnel $\alpha = 0,05$, nous permet d'accepter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on ne peut pas considérer Le PLR comme indicateur du grade histologique.

3.2.5.2 Association du PLR avec le stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des PLR dans les 4 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 53. Test de normalité pour les taux du PLR en fonction du stade

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
Plaquettes-lymphocytes (PLR)	I	0,260	2	.			
	II	0,343	27	0,000	0,379	27	0,000
	III	0,201	29	0,004	0,818	29	0,000
	IV	0,256	37	0,000	0,582	37	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable PLR dans les 4 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 54. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du PLR en fonction du stade

Plaquettes-lymphocytes (PLR)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	78,768115958500	2	98,8514784488533
II	164,338672508889	27	212,2109392638822
III	140,846176038276	29	58,4663762661747
IV	205,232849674324	37	177,5392330397534
Total	171,292999291758	95	163,0498246447160

Tableau 55. Test de kruskal-wallis comparant les taux du PLR en fonction du stade

	Plaquettes-lymphocytes (PLR)
Khi-deux	10,430
ddl	3
Signification asymptotique	0,015

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

La p value inférieure à 0.05 implique qu'il y a différence significative entre les PLR dans les 4 groupes.

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle une différence statistiquement significative entre les taux de PLR dans les 4 stades *P=0,01*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel $\alpha = 0,05$, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer Le PLR comme indicateur du stade du cancer.

3.2.5.3 Association du PLR avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sinon on utilisera la corrélation de Spearman.

Tableau 56. Test de normalité pour les taux du PLR en fonction de la taille de la tumeur

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
Plaquettes-lymphocytes (PLR)	0,224	95	0,000	0,500	95	0,000
la taille (mm)	0,134	95	0,000	0,850	95	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman.

Tableau 57. Corrélation de Spearman comparant les taux de PLR en fonction de la taille de la tumeur

			la taille (mm)	Plaquettes-lymphocytes (PLR)
Rho de Spearman	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	1,000	**0,156**
		Sig. (bilatérale)	.	**0,131**
		N	101	95
	Plaquettes-lymphocytes (PLR)	Coefficient de corrélation	0,156	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,131	.
		N	95	95

Les résultats ci-dessus montrent qu'il n'existe pas de relation positive significative entre PLR et la taille de la tumeur.

3.2.5.4 Association du PLR avec stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes des PLR dans les 2 groupes

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 58. Test de normalité des taux de PLR en fonction du stade métastatique

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
Plaquettes-lymphocytes (PLR)	non	0,323	63	0,000	0,425	63	**0,000**
	oui	0,129	32	0,188	0,952	32	0,167

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable PLR dans l'un des 2 groupes, la valeur de *p* est inférieure à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student.

Tableau 59. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du PLR en fonction du stade métastatique

Plaquettes-lymphocytes (PLR)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	167,932019587571	63	193,1771296669906
oui	177,909928084375	32	76,8788967669306
Total	171,292999291758	95	163,0498246447160

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de Plaquettes-lymphocytes (PLR) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,008	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signific. est ,05.

Les résultats du test de Mann Withney montrent qu'il existe une différence significative entre les PLR dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

3.2.6 Neutrophiles/Lymphocytes Ratio

3.2.6.1 Association du NLR avec le grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des NLR dans les 3 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 60. Test de normalité des taux du NLR en fonction du grade

	Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
Neutrophiles-lymphocytes (NLR)	Bas	0,334	44	0,000	0,453	44	0,000
	Intermédiaire	0,190	18	0,083	0,906	18	0,074
	Haut	0,377	33	0,000	0,294	33	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable NLR dans deux groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 61. Moyenne, effectifs et écart-types des taux du NLR en fonction du grade

Neutrophiles-lymphocytes (NLR)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	2,934061437227	44	3,9330557747714
Intermédiaire	3,213520635333	18	1,9084069098485
Haut	4,244029481818	33	9,0454409876835
Total	3,442053132358	95	5,9954213718563

Tableau 62. Test de kruskal-wallis comparant pour les taux du NLR en fonction du grade

	Neutrophiles-lymphocytes (NLR)
Khi-deux	3,275
ddl	2
Signification asymptotique	0,194

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : Grade histologique

La p value supérieure à 0.05 implique qu'il n'y a pas de différence significative entre les NLR dans les trois groupes.

3.2.6.2 Association du NLR avec le stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des NLR dans les 4 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 63. Test de normalité pour les taux du NLR en fonction du stade

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
Neutrophiles-lymphocytes (NLR)	I	0,260	2	.			
	II	0,297	27	0,000	0,610	27	0,000
	III	0,205	29	0,003	0,799	29	0,000
	IV	0,321	37	0,000	0,411	37	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que la variable PLR dans les 4 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 64. Moyennes, effectifs et écart-types des taux de NLR en fonction du stade

Neutrophiles-lymphocytes (NLR)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	0,778260869500	2	0,8792719106112
II	2,177338950519	27	1,7505437448947
III	2,284898727793	29	1,1307477369522
IV	5,415900299054	37	9,1624613624811
Total	3,442053132358	95	5,9954213718563

Tableau 65. Test de Kruskal-wallis comparant les taux du NRL en fonction du stade

	Neutrophiles-lymphocytes (NLR)
Khi-deux	20,881
ddl	3
Signification asymptotique	0,000

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle une différence statistiquement significative entre les taux de NLR dans les 4 stades *P=0*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel $\alpha = 0,05$, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer Le NLR comme indicateur du stade du cancer.

3.2.6.3 Association du NLR avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sinon on utilisera la corrélation de Spearman.

Tableau 66. Test de normalité des taux du NLR en fonction de la taille

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
Neutrophiles-lymphocytes (NLR)	0,305	95	0,000	0,328	95	0,000
la taille (mm)	0,134	95	0,000	0,850	95	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman.

Tableau 67. Corrélation de spearman comparant les taux de NLR en fonction de la taille

			Neutrophiles-lymphocytes (NLR)	la taille (mm)
Rho de Spearman	Neutrophiles-lymphocytes (NLR)	Coefficient de corrélation	1,000	**0,138**
		Sig. (bilatérale)	.	**0,183**
		N	95	95
	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	0,138	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,183	.
		N	95	101

Les résultats ci-dessus montrent qu'il n'existe pas de relation significative entre NLR et la taille de la tumeur.

3.2.6.4 Association du NLR avec stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes des NLR dans les 2 groupes.
Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 68. Test de normalité des taux du NLR en fonction du stade métastatique

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
Neutrophiles-lymphocytes (NLR)	non	0,296	63	0,000	0,419	63	0,000
	oui	0,317	32	0,000	0,352	32	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable NLR dans les 2 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student.

Tableau 69. Moyennes, effectifs et écart-types dles taux du NLR en fonction du stade métastatique

Neutrophiles-lymphocytes (NLR)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	2,633829490683	63	3,2710506944582
oui	5,033243426906	32	9,1462627669174
Total	3,442053132358	95	5,9954213718563

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de Neutrophiles-lymphocytes (NLR) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,001	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signific. est ,05.

Les résultats du test de Mann Withney montrent qu'il existe une différence significative entre les NLR dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

3.2.7 Lymphocytes/monocytes Ratio

3.2.7.1 Association du LMR avec le grade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des LMR dans les 3 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 70. Test de normalité des taux du LMR en fonction du grade

	Grade histologique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
[Monocytes] (10*3/mm3)	Bas	0,216	44	0,000	0,757	44	0,000
	Intermédiaire	0,168	18	0,193	0,920	18	0,127
	Haut	0,184	33	0,006	0,936	33	0,051

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable LMR dans deux groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 71. Moyennes, effectifs et écart-types des taux de LMR en fonction du grade

Lymphocytes-monocytes (LMR)

Grade histologique	Moyenne	N	Ecart-type
Bas	6,374369380591	44	8,3571950602969
Intermédiaire	4,473787477889	18	2,5448500055080
Haut	6,018154488606	33	6,8238064129972
Total	5,890521320758	95	7,0336262469571

Tableau 72 Test de kruskal-wallis comparant les taux du LMR en fonction du grade

	Lymphocytes-monocytes (LMR)
Khi-deux	1,752
Ddl	2
Signification asymptotique	0,416

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : Grade histologique

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle l'absence d'une différence statistiquement significative entre les taux du LMR dans les 3 grades *P=0,4*. Cette valeur, étant supérieure au seuil de significativité conventionnel α = 0,05, nous permet d'accepter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on ne peut pas considérer Le LMR comme indicateur du grade histologique.

3.2.7.2 Association du LMR avec le stade

On utilise l'Anova pour comparer les moyennes des LMR dans les 4 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 73. Test de normalité pour les taux du LMR en fonction du stade

	stade de la maladie	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Significatio n	Statistique	ddl	Significatio n
[Monocytes] (10*3/mm3)	I	0,260	2	.			
	II	0,204	27	0,005	0,821	27	0,000
	III	0,286	29	0,000	0,824	29	0,000
	IV	0,137	37	0,075	0,855	37	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable LMR dans les 4 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Kruskal Walis à la place de l'ANOVA 1.

Tableau 74. Moyennes, effectifs et écart-types des taux de LMR en fonction du stade

Lymphocytes-monocytes (LMR)

stade de la maladie	Moyenne	N	Ecart-type
I	30,000000000000	2	38,8908729652601
II	5,785331027000	27	2,5651133031460
III	5,911658456448	29	2,3951591750142
IV	4,647499797459	37	6,6377267453727
Total	5,890521320758	95	7,0336262469571

Tableau 75. Test de kruskal-wallis comparant les taux du LMR en fonction du stade

	Lymphocytes-monocytes (LMR)
Khi-deux	19,293
Ddl	3
Signification asymptotique	0,000

a. Test de Kruskal Wallis

b. Critère de regroupement : stade de la maladie

L'analyse par le test Kruskl-wallis révèle une différence statistiquement significative entre les taux de LMR dans les 4 stades *P=0*. Cette valeur, étant inférieure au seuil de significativité conventionnel $\alpha = 0,05$, nous permet de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et de conclure qu'on peut considérer Le LMR comme indicateur du stade du cancer.

3.2.7.3 Association du LMR avec la taille de la tumeur

Les deux variables sont toutes les deux numériques, on utilise la corrélation de Pearson si la condition de normalité est respectée pour les deux variables sinon on utilisera la corrélation de Spearman

Tableau 76. Test de normalité des taux de LMR en fonction de la taille de la tumeur

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[Monocytes] (10*3/mm3)	0,187	95	0,000	0,847	95	0,000
la taille (mm)	0,134	95	0,000	0,850	95	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les deux variables ne suivant pas une distribution normale donc on utilise le test de corrélation de Spearman.

Tableau 77. Test Corrélation de Spearman comparant les taux du LMR en fonction de la taille de la tumeur

			Lymphocytes-monocytes (LMR)	la taille (mm)
Rho de Spearman	Lymphocytes-monocytes (LMR)	Coefficient de corrélation	1,000	**-0,307****
		Sig. (bilatérale)	.	**0,002**
		N	95	95
	la taille (mm)	Coefficient de corrélation	-0,307**	1,000
		Sig. (bilatérale)	0,002	.
		N	95	101

**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Les résultats ci-dessus montrent qu'il existe une relation négative faible mais significative entre LMR et la taille de la tumeur. Lorsqu'une augmente l'autre diminue.

3.2.7.4 Association du LMR avec stade métastasique

On utilise le test t de Student pour comparer les moyennes des LMR dans les 2 groupes.

Conditions d'application normalité et homogénéité des variances :

Tableau 78. Test de normalité pour es taux du LMR en fonction du stade métastatique

	Stade métastatique	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
[Monocytes] (10*3/mm3)	non	0,234	63	0,000	0,875	63	0,000
	oui	0,170	32	0,019	0,831	32	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Les résultats montrent que pour la variable LMR dans les 2 groupes, les valeurs de *p* sont inférieures à 0,05, ce qui nous conduit à rejeter l'hypothèse de normalité. On utilise dans ce cas le test non paramétrique de Mann Withney à la place du test t de Student.

Tableau 79. Moyennes, effectifs et écart-types des taux du LMR en fonction du stade métastatique

Lymphocytes-monocytes (LMR)

Stade métastatique	Moyenne	N	Ecart-type
non	6,333383239317	63	7,0287349543335
oui	5,018636918594	32	7,0726266452804
Total	5,890521320758	95	7,0336262469571

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de Lymphocytes-monocytes (LMR) est identique sur les catégories de Stade métastatique.	Test U de Mann-Whitney à échantillons associés	,001	Rejeter l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de significati est ,05.

Les résultats du test de Mann Withney montrent qu'il existe une différence significative entre les LMR dans les 2 groupes ayant et n'ayant pas développé des métastases.

Chapitre 4.

Discussion

4 Chapitre 4. Discussion

Ce travail consiste en une étude longitudinale approfondie de l'évaluation de paramètres biologiques courants (CRP, albumine et LDH) et de ratios inflammatoires (CAR, PLR, NLR et LMR) et leur impact sur la charge tumorale chez des patients atteints de différents types de cancers.

Cette étude vise à évaluer l'association entre des marqueurs immunohématologiques, les ratios qui en résultent et la sévérité des cancers, afin d'examiner leur potentiel en tant qu'indicateurs de charge tumorale ou facteurs pronostiques. Les analyses ont porté sur une cohorte de 101 patients atteints de divers cancers, avec une majorité de femmes (70,3 %) et une prédominance de cancers du sein (43,6 %). Les stades III (32,7 %) et IV (37,6 %) étaient les plus représentés. La population étudiée comprenait un large éventail de localisations tumorales, notamment les cancers du sein, du poumon, du rectum, du côlon, de l'estomac, du foie, du pancréas, de la prostate, de l'endomètre, de l'utérus, de la vessie, de la vésicule biliaire, ainsi que les cancers ORL, de l'oreille, du testicule, de la vulve, les sarcomes et les mélanomes.

Parmi les marqueurs étudiés, le CAR se révèle être le plus robuste. Il est significativement associé au stade tumoral ($p = 0,001$), à la présence de métastases ($p < 0,05$) et présente une corrélation positive avec la taille de la tumeur ($Rho = 0,358$, $p < 0,001$), Les résultats ont clairement mis en évidence le rôle crucial du CAR dans l'inflammation systémique, l'état nutritionnel et la progression du cancer.

Ces observations sont en parfaite cohérence avec la littérature qui souligne la valeur pronostique dans divers contextes oncologiques. En effet de nombreuses études et des méta-analyses ont été menées dans ce contexte. Un taux élevé de CAR avant traitement est associé à une survie globale SG et une survie sans maladie (SS) médiocres chez les patients atteints de cancer colorectal (Fan et al., 2019). En outre une autre étude trouve qu'un taux élevé de CRP préopératoire et postopératoire ou un faible taux d'albumine étaient tous deux des indicateurs d'un mauvais pronostic chez les patients atteints d'un cancer gastrique et un rapport CRP/Alb préopératoire et postopératoire élevé est associé à une survie globale plus courte (Li et al., 2023). De récentes recherches ont analysé le rôle du CAR comme indicateur pronostique du cancer lié à l'inflammation, démontrant son lien avec la survie des patients

dans divers types de cancers tels que les cancers de l'estomac, du pancréas et du foie ainsi que le cancer colorectal (Tamai et al., 2022). Malgré que cette étude ne repose pas sur la survie mais les métastases, le diamètre de la tumeur et le stade N de la tumeur peuvent être utilisés comme facteurs prédictifs indépendants de la survie (Cimen et al., 2022).

Bien que la raison pour laquelle CAR reflète le pronostic du cancer ne soit pas encore claire, mais le premier acteur de ce rapport est la protéine c-réactive CRP qui est elle-même associée au cancer, il a été démontré qu'il y a une association positive entre la concentration de CRP et le risque global de cancer, ainsi que pour neuf cancers spécifiques à un site. Ces résultats indiquent que la CRP est potentiellement un biomarqueur permettant de stratifier le risque de cancer (Zhu et al., 2022). Et le deuxième acteur est l'albumine qui est aussi à son tour un facteur prédictif du cancer. Ainsi un taux bas d'albumine dans le sérum est un indicateur prédictif d'une mortalité accrue due au cancer (Q. Tang et al., 2024).

Dans notre étude, les résultats concernant le rapport lymphocytes/monocytes LMR soulignent son rôle significatif dans la progression du cancer et l'agressivité de la maladie. Nous avons observé une différence significative du LMR en fonction du stade de la maladie ($p < 0,001$) et de la présence de métastases ($p < 0,05$).

Ces observations concordent avec de nombreuses études antérieures qui ont démontré qu'un LMR est associée à une mauvaise survie globale et à une survie sans progression chez les patientes atteintes de plusieurs types de cancers notamment le cancer de l'ovaire (Gong et al., 2019), le cancer du pancréas (Hu et al., 2018b), le cancer du poumon (Jin et al., 2021) et le cancer du sein (Hu et al., 2018a).

Ceci s'explique par le fait que les lymphocytes et les monocytes sont des éléments essentiels dans l'immunité anti-tumoral, d'ailleurs une des recherches a prouvé que les lymphocytes spécifiques de la tumeur sont présents dans les tumeurs et dans le sang périphérique des patients atteints de cancer. La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur dans un mélanome primaire laisse présager une meilleure survie que les tumeurs pour lesquelles ces lymphocytes sont absents (Hastings and Rausch, 2014). Ainsi, Dans la majorité des tumeurs solides, les macrophages et leurs précurseurs, les monocytes, représentent le groupe le plus important de globules blancs. Ils jouent un rôle crucial dans l'inflammation liée au cancer (Maiorino et al., 2022).

L'analyse révèle que le rapport Neutrophiles/Lymphocytes (NLR) présente des variations significatives en fonction du stade du cancer ($p < 0,001$) et de la présence de métastases ($p < 0,05$), ces constatations sont en accord avec la littérature existante qui démontre qu'une association entre un taux de NLR élevé et de mauvais pronostics a été observée chez les patients atteints de cancer, quel que soit le diagnostic, le stade de la maladie et le traitement. Le NLR avant traitement peut être associé au stade pathologique et à l'atteinte des ganglions lymphatiques chez les patients atteints de cancer de la prostate (Zhang et al., 2015). Les données les plus solides concernent les associations entre le taux de NLR et la survie globale (SG) dans les cancers de la prostate, de la vessie non invasive sur le plan musculaire et du nasopharynx, entre autres (Cupp et al., 2020). Ainsi, une autre méta-analyse avec une cohorte de plus de 40milles patients a prouvé qu'un NLR élevé est corrélé à un pronostic global défavorable dans plusieurs tumeurs solides (Templeton et al., 2014). Ceci s'explique par l'augmentation des neutrophiles pro-tumoraux et/ou la diminution des lymphocytes anti-tumoraux dans un environnement tumoral avancé, ce qui favorise la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

Toutefois, à l'inverse du LMR, nos observations n'ont révélé aucune variation notable du NLR liée au stade tumoral ou au taille de la tumeur. L'absence de lien entre le grade et la taille pourrait suggérer que, dans notre contexte précis du cancer, le NLR reflète davantage l'évolution générale de la maladie (stade et métastases) que les attributs propres à la tumeur primaire, comme son niveau de différenciation ou sa taille locale. Cela pourrait indiquer que l'effet de l'inflammation systémique, illustré par le NLR, devient plus marqué et cliniquement significatif lorsque la maladie progresse vers des phases plus avancées ou qu'elle a métastasé, plutôt que de correspondre précisément aux modifications morphologiques ou au volume de la tumeur initiale. D'ailleur, Le MET influence la différenciation des neutrophiles, provoquant l'émergence de différents sous-ensembles, notamment pro-tumoraux (N2-neutrophiles) et anti-tumoraux (N1-neutrophiles). Dans le MET, la fonction antitumorale ou pro-tumorale des neutrophiles dépend du stade et du type de la tumeur. Il a été démontré que les neutrophiles possèdent des propriétés anti-tumorales et inflammatoires dans les premiers stades de la maladie. Cependant, au fur et à mesure que la tumeur progresse, les neutrophiles acquièrent souvent un phénotype immunosuppresseur et pro-tumoral (Sadeghi et al., 2024).

Le rapport plaquettes/lymphocytes PLR s'est révélé dans notre étude significativement associé au stade tumoral ($p = 0,015$) ainsi qu'à la présence de métastases ($p < 0,05$), sans toutefois montrer de corrélation avec la taille tumorale ni le grade histologique. Ce ratio reflète un double déséquilibre : d'une part, une thrombocytose relative souvent observée dans un contexte tumoral, et d'autre part une lymphopénie qui révèle l'immunosuppression systémique. De nombreuses recherches ont prouvé que les plaquettes contribuent de manière significative aux métastases tumorales et sont associées à un mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer en raison de leur capacité à coaguler et de leur rôle dans le soutien d'un microenvironnement tumoral immunosuppressif (L. Tang et al., 2024). Simultanément une réduction du nombre de lymphocytes, notamment des lymphocytes T cytotoxiques, restreint l'efficacité de la surveillance immunitaire antitumorale. Le lien entre le PLR et les stades avancés ainsi que les métastases indique que ce rapport pourrait dénoter l'activation systémique de processus pro-métastatiques, plutôt que la taille de la tumeur proprement dite. Ceci pourrait expliquer l'absence de corrélation notable avec la taille. De même, le grade histologique, qui est un indicateur morphologique de différenciation cellulaire, ne semble pas directement influencé par l'environnement inflammatoire systémique capté par le PLR. Ces résultats rejoignent ceux de plusieurs études antérieures, en effets un PLR élevé était un marqueur pronostique négatif significatif pour différents types de cancer (Zhou et al., 2014). Notamment dans le cancer du poumon (Ding et al., 2016b) et le cancer colorectale (Wang et al., 2021).

Indépendamment du CAR l'albumine seule a prouvé sa pertinence en tant que marqueur, confirmant son rôle prédictif dans les conditions cataboliques associées au cancer. La CRP, de son côté, demeure un indicateur d'activation systémique pro-inflammatoire, fréquemment associée à des tumeurs de grande taille ou métastatiques.

Par rapport à d'autres indicateurs, la LDH n'a pas démontré de valeur discriminante notable dans notre échantillon. Ceci pourrait être dû à la variété des sites tumoraux examinés et à la sensibilité limitée de la LDH en dehors de certains types de cancers particuliers (comme les lymphomes et les mélanomes). Toutes fois, une stratification par sous-type tumoral pourrait toutefois révéler des associations plus fines.

Chapitre 5.

Conclusion

5 Chapitre 5. Conclusion

Notre étude a examiné l'évaluation de biomarqueurs systémiques et de ratios composites avec la charge tumorale, révélant des associations significatives qui soulignent le rôle prépondérant de l'inflammation et de l'état nutritionnel dans la progression du cancer. Nos résultats démontrent de manière convaincante que la combinaison de plusieurs de ces indicateurs est un moyen efficace d'évaluer la progression de la maladie.

Cette étude montre que les ratios CAR, NLR, et LMR sont fortement associés la sévérité de la charge tumorale, et pourraient être des indicateurs robustes du pronostic, particulièrement dans les stades avancés et métastatiques. En même temps, le rapport PLR demeure pertinemment associé aux stades métastatiques mais pas à la charge tumorale. La recherche de ces rapports, offrirait ainsi des perspectives prometteuses pour une meilleure prédiction du risque, le degré de sévérité pathologique en vue d'un suivi thérapeutique personnalisé des personnes atteintes de cancer. A contrario, la LDH ne pourrait pas être représentée, dans cette étude, comme biomarqueur prédictif ou indicateur de la sévérité maligne.

L'intégration de ces ratios inflammatoires dans la pratique clinique courante pourrait significativement améliorer l'identification des patients à haut risque évolutif, en particulier dans les contextes où l'accès à l'imagerie de haute résolution ou à une histologie complète est limité. Ces biomarqueurs, dérivés de paramètres biologiques simples, peu coûteux et facilement disponibles, présentent l'avantage d'être des marqueurs pronostiques significatifs.

Les résultats de cette étude ouvrent plusieurs avenues pour de futures recherches et applications cliniques. Il serait essentiel de compléter ces associations dans des études sur des cohortes plus grandes, idéalement stratifiées par type de cancer. Des études prospectives évaluant l'évolution de ces biomarqueurs et ratios pendant et après le traitement pourraient révéler leur utilité pour le suivi de la réponse au traitement.

Chapitre 6.

Bibliographie

6 Chapitre 6. Bibliographie

Aalinkeel, R., Quigg, R.J., Alexander, J., 2025. The complement system and kidney cancer: pathogenesis to clinical applications. J. Clin. Invest. 135, e188351. https://doi.org/10.1172/JCI188351

Afify, S.M., Seno, M., 2023. On the Origin of Cancer, in: Afify, S.M., Seno, M. (Eds.), Methods in Cancer Stem Cell Biology. Springer Nature, Singapore, pp. 1–21. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1331-2_1

Afshar-Kharghan, V., 2017. The role of the complement system in cancer. J. Clin. Invest. 127, 780–789. https://doi.org/10.1172/JCI90962

Agrawal, A., Wu, Y., 2024. Editorial: Biology of C-reactive protein. Front. Immunol. 15, 1445001. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1445001

Alkurt, E.G., Durak, D., Turhan, V.B., Sahiner, I.T., Alkurt, E.G., Durak, D., Turhan, V.B., Sr, I.T.S., 2022. Effect of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Prognosis in Gastric Cancer Patients. Cureus 14. https://doi.org/10.7759/cureus.23972

Arakawa, Y., Miyazaki, K., Yoshikawa, M., Yamada, S., Saito, Y., Ikemoto, T., Imura, S., Morine, Y., Shimada, M., 2021. Value of the CRP–albumin ratio in patients with resectable pancreatic cancer. J. Med. Invest. 68, 244–255. https://doi.org/10.2152/jmi.68.244

Arneth, B., 2019. Tumor Microenvironment. Medicina (Mex.) 56, 15. https://doi.org/10.3390/medicina56010015

Bertero, L., Massa, F., Metovic, J., Zanetti, R., Castellano, I., Ricardi, U., Papotti, M., Cassoni, P., 2018. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? Virchows Arch. 472, 519–531. https://doi.org/10.1007/s00428-017-2276-y

Bhawalkar, J., Nagar, A., Rathod, H., Verma, P., Bhawalkar, J., Nagar, A., Rathod, H., Verma, D.P., 2024. Navigating the Landscape of Cancer From Ancient Times to Modern Challenges: A Narrative Review. Cureus 16. https://doi.org/10.7759/cureus.65230

Black, S., Kushner, I., Samols, D., 2004. C-reactive Protein *. J. Biol. Chem. 279, 48487–48490. https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200

Boutekdjiret, D.L., 2022. R E G I S T R E DES TUMEURS D'ALGER.

Brown, J.S., Amend, S.R., Austin, R.H., Gatenby, R.A., Hammarlund, E.U., Pienta, K.J., 2023. Updating the Definition of Cancer. Mol. Cancer Res. 21, 1142–1147. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411

Cancer Today [WWW Document], n.d. URL https://gco.iarc.who.int/today/ (accessed 4.8.25).

Cancer : une charge toujours plus lourde dans le monde et des besoins en services croissants [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services (accessed 4.8.25a).

Cancer : une charge toujours plus lourde dans le monde et des besoins en services croissants [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services (accessed 3.22.25b).

Cancer [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer (accessed 4.8.25c).

Cancer [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer (accessed 4.3.25d).

Carriaga, M.T., Henson, D.E., 1995. The histologic grading of cancer. Cancer 75, 406–421. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<406::AID-CNCR2820751322>3.0.CO;2-W

Christodoulidis, G., Voutyras, A., Fotakopoulos, G., Koumarelas, K.-E., Georgakopoulou, V.E., Kouliou, M.-N., Agko, E.S., Tsagkidou, K., Bartzi, D., Kagkouras, I., Zacharoulis, D., 2024. CRP to Albumin Ratio as a Prognostic Nutrition-Based Biomarker for Patients With Gastric Cancer: A Narrative Review. Cureus 16, e71516. https://doi.org/10.7759/cureus.71516

Chu, J.J., Mehrzad, R., 2023. 4 - The biology of cancer, in: Mehrzad, R. (Ed.), The Link Between Obesity and Cancer. Academic Press, pp. 35–45. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90965-5.00012-X

Cimen, F., Düzgün, S., Aloglu, M., Sentürk, A., Atikcan, S., 2022. Correlation between tumor diameter, distant metastasis site, and survival in extensive stage small cell lung cancer. Egypt. J. Bronchol. 16, 43. https://doi.org/10.1186/s43168-022-00145-7

Cupp, M.A., Cariolou, M., Tzoulaki, I., Aune, D., Evangelou, E., Berlanga-Taylor, A.J., 2020. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. BMC Med. 18, 360. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1

Dewi, D.A.M., Setyawan, U.A., Karliasari, L., 2024. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Prognostic Marker in Advanced Lung Cancer Patients Undergoing First-Line Treatment. J. Respirasi 10, 209–213. https://doi.org/10.20473/jr.v10-I.3.2024.209-213

di Masi, A., 2023. Human Serum Albumin: From Molecular Aspects to Biotechnological Applications. Int. J. Mol. Sci. 24, 4081. https://doi.org/10.3390/ijms24044081

Ding, J., Karp, J.E., Emadi, A., 2017. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. Cancer Biomark. 19, 353–363. https://doi.org/10.3233/CBM-160336

Ding, N., Pang, Z., Shen, H., Ni, Y., Du, J., Liu, Q., 2016a. The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer, a Meta-analysis Based on Results from a Large Consecutive Cohort. Sci. Rep. 6, 34823. https://doi.org/10.1038/srep34823

Ding, N., Pang, Z., Shen, H., Ni, Y., Du, J., Liu, Q., 2016b. The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer, a Meta-analysis Based on Results from a Large Consecutive Cohort. Sci. Rep. 6, 34823. https://doi.org/10.1038/srep34823

Doherty, J.R., Cleveland, J.L., 2013. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. J. Clin. Invest. 123, 3685–3692. https://doi.org/10.1172/JCI69741

Du Clos, T.W., 2000. Function of C-reactive protein. Ann. Med. 32, 274–278. https://doi.org/10.3109/07853890009011772

E Goret, N., C Goret, C., Topal, U., F Ozkan, O., 2019. A review of B lymphocytes in tumour immune response. J. Stem Cell Res. Med. 4. https://doi.org/10.15761/JSCRM.1000133

Fan, Y., Xiang, S., Dai, Z., Zou, C., Wang, X., Gao, Z., 2019. Prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer patients: a meta-analysis. Int. J. Colorectal Dis. 34, 1105–1111. https://doi.org/10.1007/s00384-019-03299-x

Fang, Y., Zheng, T., Zhang, C., 2021. Prognostic Role of the C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis. Front. Oncol. 11. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.737155

Gong, J., Jiang, H., Shu, C., Hu, M., Huang, Y., Liu, Q., Li, R., 2019. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. J. Ovarian Res. 12, 51. https://doi.org/10.1186/s13048-019-0527-z

Gong, Z., Xin, R., Li, L., Lv, L., Wu, X., 2022. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. Int. J. Biol. Markers 37, 339–348. https://doi.org/10.1177/03936155221118098

Gouveia-Fernandes, S., 2020. Monocytes and Macrophages in Cancer: Unsuspected Roles, in: Serpa, J. (Ed.), Tumor Microenvironment, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing, Cham, pp. 161–185. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4_9

Guo, M., Liu, M.Y.R., Brooks, D.G., 2024. Regulation and impact of tumor-specific CD4+ T cells in cancer and immunotherapy. Trends Immunol. 45, 303–313. https://doi.org/10.1016/j.it.2024.02.005

Gupta, D., Lis, C.G., 2010. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. Nutr. J. 9, 69. https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-69

Hart, P.C., Rajab, I.M., Alebraheem, M., Potempa, L.A., 2020. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. Front. Immunol. 11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595835

Hastings, K.T., Rausch, M.P., 2014. Innate and Adaptive Immune Responses to Cancer, in: Alberts, D., Hess, L.M. (Eds.), Fundamentals of Cancer Prevention. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 81–121. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38983-2_4

Heshmat-Ghahdarijani, K., Sarmadi, V., Heidari, A., Falahati Marvasti, A., Neshat, S., Raeisi, S., 2023. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. Front. Oncol. 13. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1228076

Hu, R.-J., Liu, Q., Ma, J.-Y., Zhou, J., Liu, G., 2018a. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem. 484, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.031

Hu, R.-J., Ma, J.-Y., Hu, G., 2018b. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem. 481, 142–146. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.008

Hurra, I.M., Mintoo, M.J., Fatima, K., Kousar, R., Mohiuddin, T., Wani, A., Khan, S.U., 2024. Tumor Microenvironment: Multiway Role in Drug Resistance, in: Khan, S.U., Malik, F. (Eds.), Drug Resistance in Cancer: Mechanisms and Strategies. Springer Nature, Singapore, pp. 153–181. https://doi.org/10.1007/978-981-97-1666-1_5

Iaciu, C.I., Emilescu, R.A., Cotan, H.-T., Nitipir, C., 2023. Systemic Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Colon Cancer. Chir. Buchar. Rom. 1990 118, 260–271. https://doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.3.p.260

Inoue, Y., Fujishima, M., Ono, M., Masuda, J., Ozaki, Y., Maeda, T., Uehiro, N., Takahashi, Y., Kobayashi, T., Sakai, T., Osako, T., Ueno, T., Ohno, S., 2022. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oligometastatic breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 196, 341–348. https://doi.org/10.1007/s10549-022-06726-w

Jin, J., Yang, L., Liu, D., Li, W.M., 2021. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Technol. Cancer Res. Treat. 20, 1533033820983085. https://doi.org/10.1177/1533033820983085

Kim, E.-S., Kim, S.Y., Moon, A., 2023. C-Reactive Protein Signaling Pathways in Tumor Progression. Biomol. Ther. 31, 473–483. https://doi.org/10.4062/biomolther.2023.132

Kosidło, J.W., Wolszczak-Biedrzycka, B., Matowicka-Karna, J., Dymicka-Piekarska, V., Dorf, J., 2023. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. J. Inflamm. Res. 16, 539–562. https://doi.org/10.2147/JIR.S395331

Leun, A.M. van der, Thommen, D.S., Schumacher, T.N., 2020. CD8+ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis. Nat. Rev. Cancer 20, 218. https://doi.org/10.1038/s41568-019-0235-4

Lewandowska, A., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T., Laskowska, B., 2019. Environmental risk factors for cancer – review paper. Ann. Agric. Environ. Med. 26, 1–7. https://doi.org/10.26444/aaem/94299

Li, B., Zhou, P., Liu, Y., Wei, H., Yang, X., Chen, T., Xiao, J., 2018. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. Clin. Chim. Acta 483, 48–56. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.023

Li, C., Yang, X., Li, H., Fu, Y., Wang, W., Jin, X., Bian, L., Peng, L., 2023. Postoperative ratio of C-reactive protein to albumin is an independent prognostic factor for gastric cancer. Eur. J. Med. Res. 28, 360. https://doi.org/10.1186/s40001-023-01334-w

Liao, C.-K., Yu, Y.-L., Lin, Y.-C., Hsu, Y.-J., Chern, Y.-J., Chiang, J.-M., You, J.-F., 2021. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. World J. Surg. Oncol. 19, 139. https://doi.org/10.1186/s12957-021-02253-y

Liu, K., Tang, S., Liu, C., Ma, J., Cao, X., Yang, X., Zhu, Y., Chen, K., Liu, Ya, Zhang, C., Liu, Yi, 2024. Systemic immune-inflammatory biomarkers (SII, NLR, PLR and LMR) linked to non-alcoholic fatty liver disease risk. Front. Immunol. 15, 1337241. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337241

Liu, X., Guo, X., Zhang, Z., 2021. Preoperative Serum Hypersensitive-c-Reactive-Protein (Hs-CRP) to Albumin Ratio Predicts Survival in Patients with Luminal B Subtype Breast Cancer. OncoTargets Ther. 14, 4137–4148. https://doi.org/10.2147/OTT.S320111

Maiorino, L., Daßler-Plenker, J., Sun, L., Egeblad, M., 2022. Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. Annu. Rev. Pathol. 17, 425–457. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501

Malhotra, G., Gattani, R.G., Shinde, R.K., Gianchandani, S.G., Nayak, K., Salwan, A., 2024. Significance of Serum Lactate Dehydrogenase as a Prognostic Marker and Outcome Predictor in Patients With Breast Cancer. Cureus 16, e55932. https://doi.org/10.7759/cureus.55932

Matsubara, K., Yamamoto, H., Okita, R., Otani, S., Watanabe, M., Ueno, T., Mitsuhashi, T., Tanaka, T., Hiraki, T., Toyooka, S., Okayama University Thoracic Surgery Study Group, 2024. Impact of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Lung Cancer With Interstitial Pneumonia. Ann. Thorac. Surg. Short Rep. 2, 603–607. https://doi.org/10.1016/j.atssr.2024.06.026

Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation, Yusupova, G.K., 2023. C-reactive protein: issues of laboratory diagnostics. Ter. Gen. Physician 6–11. https://doi.org/10.33920/MED-12-2305-01

Mellor, K.L., Powell, A.G.M.T., Lewis, W.G., 2018. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) After R0 Gastrectomy for Cancer. J. Gastrointest. Cancer 49, 237–244. https://doi.org/10.1007/s12029-018-0127-y

Mishra, D., Banerjee, D., 2019. Lactate Dehydrogenases as Metabolic Links between Tumor and Stroma in the Tumor Microenvironment. Cancers 11, 750. https://doi.org/10.3390/cancers11060750

Mishra, V., Heath, R.J., 2021. Structural and Biochemical Features of Human Serum Albumin Essential for Eukaryotic Cell Culture. Int. J. Mol. Sci. 22, 8411. https://doi.org/10.3390/ijms22168411

Mohammed Hasan, B., 2024. Pathophysiology, The Biochemical and Clinical Significance of Lactate Dehydrogenase – International Journal of Health & Medical Research. URL https://ijhmr.com/pathophysiology-the-biochemical-and-clinical-significance-of-lactate-dehydrogenase/ (accessed 4.26.25).

Mori, K., Kimura, S., Parizi, M.K., Enikeev, D.V., Glybochko, P.V., Seebacher, V., Fajkovic, H., Mostafaei, H., Lysenko, I., Janisch, F., Egawa, S., Shariat, S.F., 2019. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Genitourin. Cancer 17, 409–418. https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.07.009

Mosca, M., Nigro, M.C., Pagani, R., De Giglio, A., Di Federico, A., 2023. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in NSCLC, Gastrointestinal, and Other Solid Tumors: Immunotherapy and Beyond. Biomolecules 13, 1803. https://doi.org/10.3390/biom13121803

Moutachakkir, M., Lamrani Hanchi, A., Baraou, A., Boukhira, A., Chellak, S., 2017. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. Ann. Biol. Clin. (Paris) 75, 225–229. https://doi.org/10.1684/abc.2017.1232

Naseer, S., Tasleem, G., Zahoor, B., Hadi, B., Amin, A., Hadi, A., 2024. Exploring the Interplay Between Cancer, Health, and Inflammation. J. Clin. Nurs. Res. 8, 230–243. https://doi.org/10.26689/jcnr.v8i11.8638

Naszai, M., Kurjan, A., Maughan, T.S., 2021. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 10, 5983–5997. https://doi.org/10.1002/cam4.4143

Nchasi, G., Zakieh, A., Schroeder, K., Cira, M.K., 2024. Mapping Cancer Survivorship in Africa: An Update From the Survivorship Working Group (SWG) Survey. JCO Glob. Oncol. 10, 118–118. https://doi.org/10.1200/GO-24-96000

Noone, D.P., Isendoorn, M.M.E., Hamers, S.M.W.R., Keizer, M.E., Wulffelé, J., van der Velden, T.T., Dijkstra, D.J., Trouw, L.A., Filippov, D.V., Sharp, T.H., 2024. Structural basis for surface activation of the classical complement cascade by the short pentraxin C-reactive protein. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 121, e2404542121. https://doi.org/10.1073/pnas.2404542121

Omiyale, O., Awolade, R., Oyetade, O., Onuh, K., Chiemela, D., Odunlade, G., Shodipe, O., Demola, M., Agbanobi, M., Edema, A., Ayeni, O., Samuel, H., 2024. Inflammation and Cancer: The Most Recent Findings. J. Health Sci. Med. Res. 43, 20241082. https://doi.org/10.31584/jhsmr.20241082

Parodi, A., Miao, J., Soond, S.M., Rudzińska, M., Zamyatnin, A.A., 2019. Albumin Nanovectors in Cancer Therapy and Imaging. Biomolecules 9, 218. https://doi.org/10.3390/biom9060218

Pathak, A., Agrawal, A., 2019. Evolution of C-Reactive Protein. Front. Immunol. 10, 943. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943

Rajab, I.M., Hart, P.C., Potempa, L.A., 2020. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. Front. Immunol. 11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126

Sadeghi, M., Dehnavi, S., Sharifat, M., Amiri, A.M., Khodadadi, A., 2024. Innate immune cells: Key players of orchestra in modulating tumor microenvironment (TME). Heliyon 10. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27480

Schlesinger, M., 2018. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. J. Hematol. Oncol.J Hematol Oncol 11, 125. https://doi.org/10.1186/s13045-018-0669-2

Seebacher, V., Grimm, C., Reinthaller, A., Heinze, G., Tempfer, C., Hefler, L., Polterauer, S., 2013. The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 171, 101–106. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.044

Sharma, R., Aashima, Nanda, M., Fronterre, C., Sewagudde, P., Ssentongo, A.E., Yenney, K., Arhin, N.D., Oh, J., Amponsah-Manu, F., Ssentongo, P., 2022. Mapping Cancer in Africa: A Comprehensive and Comparable Characterization of 34 Cancer Types Using Estimates From GLOBOCAN 2020. Front. Public Health 10. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.839835

Singh, N., Baby, D., Rajguru, J.P., Patil, P.B., Thakkannavar, S.S., Pujari, V.B., 2019. Inflammation and Cancer. Ann. Afr. Med. 18, 121–126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18

Sleep, D., 2015. Albumin and its application in drug delivery. Expert Opin. Drug Deliv. 12, 793–812. https://doi.org/10.1517/17425247.2015.993313

Song, M., Graubard, B.I., Loftfield, E., Rabkin, C.S., Engels, E.A., 2024. White Blood Cell Count, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Incident Cancer in the UK Biobank. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol. 33, 821–829. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-23-1145

Tamai, K., Okamura, S., Makino, S., Yamamura, N., Fukuchi, N., Ebisui, C., Inoue, A., Yano, M., 2022. C-reactive protein/albumin ratio predicts survival after curative surgery in elderly patients with colorectal cancer. Updat. Surg. 74, 153–162. https://doi.org/10.1007/s13304-021-01011-9

Tan, D., Fu, Y., Tong, W., Li, F., 2018. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. Int. J. Surg. 55, 128–138. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.05.030

Tang, L., Shi, H., Luo, Y., 2024. Small but mighty: Platelets as multifunctional architects of tumor metastasis and immune regulation. MedComm – Future Med. 3, e70000. https://doi.org/10.1002/mef2.70000

Tang, Q., Li, X., Sun, C.-R., 2024. Predictive value of serum albumin levels on cancer survival: a prospective cohort study. Front. Oncol. 14. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1323192

Templeton, A.J., McNamara, M.G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F.E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J.J., Tran, B., Tannock, I.F., Amir, E., 2014. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst. 106, dju124. https://doi.org/10.1093/jnci/dju124

Volanakis, J.E., 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol. Immunol. 38, 189–197. https://doi.org/10.1016/S0161-5890(01)00042-6

Wang, J., Li, J., Wei, S., Xu, J., Jiang, X., Yang, L., 2021. The Ratio of Platelets to Lymphocytes Predicts the Prognosis of Metastatic Colorectal Cancer: A Review and Meta-Analysis. Gastroenterol. Res. Pract. 2021, 9699499. https://doi.org/10.1155/2021/9699499

Wei, D., Liu, J., Ma, J., 2023. The value of lymphocyte to monocyte ratio in the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. PeerJ 11, e16014. https://doi.org/10.7717/peerj.16014

Wei, Y., Jiang, Y.-Z., Qian, W.-H., 2014. Prognostic Role of NLR in Urinary Cancers: A Meta-Analysis. PLOS ONE 9, e92079. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092079

Wu, N., Liu, T., Tian, M., Liu, C., Ma, S., Cao, H., Bian, H., Wang, L., Feng, Y., Qi, J., 2023a. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from ‘native’ to ‘effective’ (Review). Mol. Med. Rep. 29, 24. https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13147

Wu, N., Liu, T., Tian, M., Liu, C., Ma, S., Cao, H., Bian, H., Wang, L., Feng, Y., Qi, J., 2023b. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from ‘native’ to ‘effective’ (Review). Mol. Med. Rep. 29, 24. https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13147

Xiong, S., Dong, L., Cheng, L., 2021. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. J. Hematol. Oncol.J Hematol Oncol 14, 173. https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y

Yang, Y., He, X., Tan, S., Qu, X., Huang, W., Cai, J., You, J., Fu, X., He, Y., Yang, H., 2025. The association between immunoinflammatory biomarkers NLR, PLR, LMR and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Clin. Exp. Med. 25, 39. https://doi.org/10.1007/s10238-024-01539-1

Ye, Y., Chen, M., Chen, X., Xiao, J., Liao, L., Lin, F., 2022. Clinical Significance and Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase Expression in Cervical Cancer. Genet. Test. Mol. Biomark. 26, 107–117. https://doi.org/10.1089/gtmb.2021.0006

Yu, L., Hua, Z., Luo, X., Zhao, T., Liu, Y., 2022. Systematic interaction of plasma albumin with the efficacy of chemotherapeutic drugs. Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer 1877, 188655. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188655

Zhang, C., Gao ,Meng-qi, Jiang ,Xiao-chen, Pan ,Xue, Zhang ,Xi-yuan, Li ,Yi, Shen ,Qian, Chen ,Yan, and Pang, B., 2023. Research progress and value of albumin-related inflammatory markers in the prognosis of non-small cell lung cancer: a review of clinical evidence. Ann. Med. 55, 1294–1307. https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2192047

Zhang, G.-M., Zhu, Y., Ma, X.-C., Qin, X.-J., Wan, F.-N., Dai, B., Sun, L.-J., Ye, D.-W., 2015. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Predictor of Advanced Prostate Cancer and Biochemical Recurrence in Patients Receiving Radical Prostatectomy. Medicine (Baltimore) 94, e1473. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001473

Zhou, H.-H., Tang, Y.-L., Xu, T.-H., Cheng, B., 2024. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. Front. Immunol. 15, 1425168. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1425168

Zhou, K., Li, C., Chen, T., Zhang, X., Ma, B., 2023. C-reactive protein levels could be a prognosis predictor of prostate cancer: A meta-analysis. Front. Endocrinol. 14, 1111277. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1111277

Zhou, X., Du, Y., Huang, Z., Xu, J., Qiu, T., Wang, J., Wang, T., Zhu, W., Liu, P., 2014. Prognostic Value of PLR in Various Cancers: A Meta-Analysis. PLoS ONE 9, e101119. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101119

Zhu, M., Ma, Z., Zhang, X., Hang, D., Yin, R., Feng, J., Xu, L., Shen, H., 2022. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. BMC Med. 20, 301. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02506-x

ANNEXES

TNM stading pour le cancer du poumon

	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1a	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

TNM stading pour le cancer du sein

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0/T1	N1mi	M0
IIA	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0–3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	T-any	N3	M0
IV	T-any	N-any	M1

Prospectus de dosage pour le cobas integra 400

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche Diagnostics

Lactate Dehydrogenase acc. IFCC ver.2

Lactate-déshydrogénase selon l'IFCC version 2

Références des réactifs

COBAS INTEGRA Lactate Dehydrogenase acc. IFCC ver.2	300 tests	Réf. 03004732 122 System-ID 07 6607 0
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. 10759350 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. 10759350 360 System-ID 07 3718 6
Precinorm U	20 × 5 ml	Réf. 10171743 122 System-ID 07 7997 0
Precipath U	20 × 5 ml	Réf. 10171778 122 System-ID 07 7998 9
Precinorm U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149435 122 System-ID 07 7999 7
Precipath U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149443 122 System-ID 07 8000 6

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Lactate Dehydrogenase acc. IFCC ver.2 (LDHI2) contient un système de réactifs de diagnostic *in vitro* destiné à la détermination quantitative de l'activité catalytique de la LDH (EC 1.1.1.27 ; L-lactate : NAD^+ oxidoréductase) dans le sérum et le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA (test LDHI2, 0-607).

Caractéristiques[1,2,3,4]

La lactate-déshydrogénase (LDH) est une enzyme très répandue dans les tissus, en particulier dans le myocarde, le foie, les muscles et les reins. La LDH se trouve dans le sérum sous forme de cinq isoenzymes qui peuvent être séparées par électrophorèse. Chaque isoenzyme est un tétramère composé de deux sous-unités différentes. Ces deux sous-unités ont été dénommées cœur et muscle, selon leur chaîne polypeptidique. On compte deux homotétramères, la LDH-1 (cœur) et la LDH-5 (muscle), et trois isoenzymes hybrides.

Des taux élevés de LDH sont observés dans différentes maladies. Les taux les plus élevés se rencontrent en cas d'anémie mégaloblastique, de cancer avec métastases et de choc. Des augmentations modérées sont observées en cas d'affections musculaires, de syndrome néphrotique et de cirrhose. De faibles augmentations d'activité de la LDH ont été signalées en cas d'infarctus du myocarde ou d'infarctus pulmonaire, de leucémie, d'anémie hémolytique et d'hépatites d'origine non virale.

La méthode décrite ci-après est conforme aux recommandations de la Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC).[5]

Principe

Test UV.
La LDH catalyse la transformation du L-lactate en pyruvate. Le NAD est réduit en NADH.

$$\text{L-lactate} + NAD^+ \xrightarrow{LDH} \text{Pyruvate} + NADH + H^+$$

La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de la LDH. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon/lactate (liquide)
R2 = SR Coenzyme (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations R1	SR	Test	
N-méthyl-D-glucamine	400		290	mmol/l
Lactate de lithium	61		44,2	mmol/l
NAD		61	8,8	mmol/l
pH (37°C)	9,4			

Les deux réactifs contiennent des stabilisateurs et des conservateurs non réactifs.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant dans le Recueil de méthodologies, Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir la date de péremption sur la cassette.

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 12 semaines

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800
Sur l'analyseur, à 8°C : 12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum exempt d'hémolyse.
Séparer immédiatement le sérum ou le plasma du caillot et le doser rapidement.[6]

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche Diagnostics

Albumin Gen.2
Albumine 2e génération

Références des réactifs

COBAS INTEGRA Albumin Gen.2	300 tests	Réf. 03183688 122 System-ID 07 6592 9
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. 10759350 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. 10759350 360 System-ID 07 3718 6
Precinorm U	20 × 5 ml	Réf. 10171743 122 System-ID 07 7997 0
Precipath U	20 × 5 ml	Réf. 10171778 122 System-ID 07 7998 9
Precinorm U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149435 122 System-ID 07 7999 7
Precipath U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149443 122 System-ID 07 8000 6
COBAS INTEGRA Cleaner Cassette	150 tests	Réf. 20764337 322 System-ID 07 6433 7

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Albumin Gen.2 (ALB2) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination quantitative de l'albumine dans le sérum et le plasma (test ALB2, 0-592) sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Caractéristiques[1,2]

L'albumine est une protéine non glyquée qui représente environ 55 à 65% des protéines plasmatiques. Elle sert au maintien de la pression oncotique, au transport et au stockage d'un grand nombre de ligands et constitue également une source d'acides aminés endogènes. L'albumine se lie à diverses substances qu'elle solubilise, comme par exemple, la bilirubine, le calcium et les acides gras à longue chaîne. L'albumine peut également se lier aux ions métalliques lourds toxiques et à de nombreux médicaments. Une diminution du taux d'albumine dans le sang peut donc avoir d'importantes répercussions pharmacocinétiques.

L'hyperalbuminémie n'a, en dehors de la déshydratation, qu'une faible signification clinique. L'hypoalbuminémie se rencontre dans de nombreuses maladies et est causée par divers facteurs : troubles de la synthèse de l'albumine dus à une affection hépatique ou à une diminution de l'apport protéique ; augmentation du catabolisme en raison de lésions tissulaires (brûlures sévères) ou d'inflammation ; malabsorption des acides aminés (maladie de Crohn) ; protéinurie liée à un syndrome néphrotique ; pertes protéiques fécales (maladies néoplasiques). Dans les cas graves d'hypoalbuminémie, les taux d'albumine dans le plasma sont inférieurs à 2,5 g/dl. En raison de la faible pression osmotique du plasma, l'eau passe des capillaires dans les tissus (œdème). La détermination de l'albumine permet également de surveiller la réponse à un apport nutritionnel chez un patient et constitue un excellent test de la fonction hépatique.

Principe[3]

Test colorimétrique, méthode en point final.
À un pH de 4,1, l'albumine présente un caractère suffisamment cationique pour se combiner avec le vert de bromocrésol (BCG = bromcresol green) sous forme d'anion pour former un complexe bleu-vert.

$$\text{Albumine} + \text{BCG} \xrightarrow{pH\ 4.1} \text{complexe albumine-BCG}$$

L'intensité de la coloration bleu-vert développée est directement proportionnelle à la concentration en albumine et est mesurée par photométrie. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 tampon, conservateur (liquide)
R2 = SR Substrat,; conservateur (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations			
	R1	SR	Test	
Citrate	95	95	75	mmol/l
Vert de bromocrésol		0,66	0,087	mmol/l
pH	4,1	4,1		

Le réactif contient un stabilisateur non réactif et un tensio-actif.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant dans le Recueil de méthodologies, Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 15 et 25°C : voir la date de péremption sur la cassette.

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 8 semaines

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800
Sur l'analyseur, à 8°C : 12 semaines

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche Diagnostics

C-Reactive Protein (Latex)

Application for C.f.a.s. Proteins

Protéine C-réactive (Latex)

Application pour C.f.a.s. Proteins

Références des réactifs

COBAS INTEGRA C-Reactive Protein (Latex)	300 tests	Réf. 20764930 322 System-ID 07 6493 0
Calibrator f.a.s. Proteins	5 × 1 ml	Réf. 11355279 216
Calibrator f.a.s. Proteins (pour les USA)	5 × 1 ml	Réf. 11355279 160 System-ID 07 6557 0
CRP T Control N	5 × 0;5 mL	Réf. 20766321 322 System-ID 07 6632 1
Precinorm Protein	3 × 1 ml	Réf. 10557897 122 System-ID 07 9105 9
Precipath Protein	3 × 1 ml	Réf. 11333127 122 System-ID 07 9106 7
NaCl Diluent 9%	6 × 22 ml	Réf. 20756350 322 System-ID 07 5635 0

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA C-Reactive Protein (Latex) (CRPLX) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination immunologique quantitative de la protéine C-réactive humaine dans le sérum et le plasma (test CRPL2, 0-293 sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus et 0-393 les analyseurs COBAS INTEGRA 700/800.

Généralités[1,2]

La plupart des processus de lésions tissulaires tels que les infections, les inflammations et les néoplasies malignes sont associées à une augmentation importante durant la phase aiguë de l'inflammation de la protéine C-réactive (CRP) et des autres marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (par exemple : AAT, AAGP, C3c, C4, HAPT). La réponse de la CRP précède généralement les symptômes cliniques, y compris la fièvre. Chez les sujets sains, la concentration de CRP est inférieure à 5 mg/l. Après amorce d'une réaction de phase aiguë de l'inflammation, les concentration sériques de CRP augmentent rapidement et de façon importante. Les modifications peuvent être détectées dans les 6 à 8 heures et le pic est atteint dans les 24 à 48 heures. Des taux jusqu'à mille fois supérieurs à la normale sont associés à des stimulations graves telles qu'un infarctus du myocarde, un traumatisme majeur, une opération chirurgicale ou des néoplasies malignes. La CRP active la voie classique du complément. La CRP ayant une demi-vie de quelques heures seulement,elle est un outil idéal pour le suivi clinique. Le suivi postopératoire des taux de CRP de patients montre soit un processus de guérison normal (diminution des taux vers les valeurs normales), soit des complications inattendues (persistance de taux élevés). La mesure de variations de la concentration de CRP apporte des informations utiles pour le diagnostic quant au caractère aigu et à la gravité de la maladie. Elle permet également d'évaluer les complications au cours de la maladie et d'apprécier l'origine de la maladie. La persistance de concentrations élevées de CRP dans le sérum est habituellement un signe de mauvais pronostic et indique généralement la présence d'une infection non contrôlée. La détermination de la CRP peut remplacer la détermination classique de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), du fait de sa réponse rapide à tout changement dans le cours de la maladie et de sa bonne corrélation avec la VS.

Principe[3,4,5]

Test turbidimétrique sur particules de latex.
La CRP humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP. Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon TRIS avec sérumalbumine bovine et immunoglobulines (de souris) stabilisé par de l'azide de sodium (0,09%) (liquide)

R2 = SR Particules de latex recouvertes d'anticorps (de souris) anti-CRP dans un tampon glycine stabilisé avec de l'azide de sodium (0,09%) (liquide)

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction, et en particulier le point 6 (azide de sodium).

Préparation des réactifs

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus
Bien homogénéiser toutes les cassettes non perforées pendant 1 minute sur un agitateur de cassettes avant le chargement sur l'analyseur.

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800
Prêt à l'emploi. Après perforation de la cassette, l'analyseur mélange le réactif automatiquement pendant 1 minute.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C :	voir la date de péremption sur la cassette.
Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus	
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C :	12 semaines
Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800	
Sur l'analyseur, à 8°C :	12 semaines