REPUBILIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTEREDEL'ENSEIGNEMENTSUPERIEUREETDELARECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITEDE MEDEA
FACULTEDESSCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : IMMUNOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

Par :

BENKESSIRAT ZOUBIDA
KEBAILI IKRAM

Thème :

Évaluation d'une potentielle association pronostique du ratio protéine C-réactive/Albumine comme biomarqueur de l'inflammation au cours du cancer du côlon dans une population algérienne

Soutenue publiquement le :25 /06/2024., Devant le jury composé de :

Dr. Boudjebbour Abdelmadjid	**MCB**	U.Médéa	Président
Dr.Mouzaoui Fatima Z	**MCA**	U. Médéa	Examinatrice
Dr. Meziane Warda	**MCB**	U.Médéa	Promotrice

Année universitaire 2023-2024

REPUBILIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTEREDEL'ENSEIGNEMENTSUPERIEUREETDELARECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITEDE MEDEA
FACULTEDESSCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : IMMUNOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

Par :

BENKESSIRAT ZOUBIDA
KEBAILI IKRAM

Thème :

Évaluation d'une potentielle association pronostique du ratio protéine C-réactive/Albumine comme biomarqueur de l'inflammation au cours du cancer du côlon dans une population algérienne

Soutenue publiquement le25 /06/2024., Devant le jury composé de :

Dr. Boudjebbour Abdelmadjid	**MCB**	U.Médéa	Président
Dr. Mouzaoui Fatima Z	**MCA**	U. Médéa	Examinatrice
Dr. Meziane Warda	**MCB**	U.Médéa	Promotrice

Annéeuniversitaire 2023-2024

Dédicace

Le devoir de reconnaissance m'oblige de dédier ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers, ce sont ceux à qui je dois mon succès.

A mon cher père Benkessirat Mohamed, chaque mot me semble bien fade pour exprimer l'amour profond et la gratitude infinie que j'ai pour toi, pour les innombrables sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. Tu as été bien plus qu'un guide, un modèle d'honnêteté, de sérieux et de responsabilité.

A ma merveilleuse mère Skender Anissa, aucun mot ne saurait capturer la profondeur de l'amour et de l'affection que je ressens pour toi. Tu es bien plus qu'une mère, tu es mon phare de générosité et mon exemple de dévouement. Ta tendresse infinie est une source inépuisable de réconfort.

A mes sœurs Djazia, Meriem et mon frère Abd el Hamid , j'ai souvent eu besoin de votre aide et de votre soutien, à chaque fois vous avez su répondre présents, je voulais vous dire combien je tiens à vous, à quel point vous êtes importants et exceptionnels. Que vous soyez toujours entourés de bonheur et de sérénité. Je vous aime au delà des mots et je suis infiniment reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

A mes chères amies : Soumia, Malak, Chaimaa, Yousra, Meriem, Khouloud, et mon binôme Ikram, les compagnonnes de milles aventures et les confidentes de tous les instants, je vous remercie pour votre loyauté inconditionnelle et votre présence. Je vous aime.

A mes collègues Promo 2024 Immunologie et Maladies Infectieuses, vous êtes parmi mes plus belles rencontres, qu'Allah tout puissant facilitera votre propre chemin du bonheur.

Benkessirat Zoubida

Dédicace

Je dédie ce travail A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moïKebaili Samir et Rezazi Sabah , et qui m'ont beaucoup soutenu et encouragé jusqu'au bout et que je gratifie d'abnégation et de dévouement, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect. J'espère simplement vous procurer un peu de satisfaction et de fierté par cet aboutissement, qui n'est au fond qu'une étape d'une grande aventure dans la vie.

À Mon cher frère Abdellah Iyed que Dieu te protège, je te souhaite une vie heureuse et pleine de réussites.

À ma chère yemma Malika qui a toujours prié pour moi. Que Dieu lui prête longue.

À mon cher Baba Achour que dieu t'accord une longue vie et te préserve à nos côtés.

À mes amis et mes collègues Promo 2024 Immunologie et Maladies Infectieuses je n'oublierai jamais nos beaux souvenirs et nos jours difficiles.

À mon binôme Zoubida avec qui j'ai partagé ce travail dans la joie et la bonne humeur. Merci pour tous les souvenirs pendant les années d'études ensemble, je te souhaite du bonheur de tout mon cœur.

Je voudrais aussi ouvrir une parenthèse pour remercier toutes ma famille qui m'a toujours soutenu (la famille kebaili et la famille Rezazi) je ne veux pas citer des noms sous peine d'en oublier quelqu'un, Je vous dis sincèrement merci.

Ikram kebaili

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et nos profondes gratitudes, avant tout à Dieu le tout puissant de nous avoir accordé la force, lavolonté et le courage et la patience pour affronter la pression et terminer cemémoire.

On tient à remercier surtout notre encadrante Dr. Mezianewarda qui nous a conseillétout le long de ce mémoire. Ainsi que pour sa disponibilité, la patience et le tempsqui ont constitué une grande contribution de ce travail.

Nous tenons également à remercier Dr.BoudjebbourAbdekmadjid pour son aide,son soutien et sa disponibilité.

Nous remercions également Mme.Mouzaoui d'avoir d'avoir accepté de participer à l'évaluation de notre travail.

Nous remercions toute l'équipe du service d'oncologie et du laboratoire de l'hôpital Mohamed Boudiaf, Médéa pour leurs accueils et leurs encouragements,qu'elles en soient chaleureusement remerciées.

Nous adressons également nos remerciements aux membres du jury d'avoir acceptéavec une grande amabilité d'évaluer notre travail de fin d'études. Nous vous prionsde trouver dans ce travail l'expression de notre sincère estime.

Nos remerciements aux patients atteints de cancer colorectal et aux témoins quinous ont donné de leurs temps et ont accepté de participer à ce travail, nous leurexprimons notre grande gratitude.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participédirectement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Résumé

Introduction : Le cancer du côlon est l'une des formes de cancer les plus courantes dans le monde,et l'inflammation joue un rôle crucial dans son développement et sa progression (Siege et RL et al.2023). Habituellement, la pose du pronostic et l'appréciation de l'évolution de la pathologie a recours aux biomarqueurs pronostiques liés à l'inflammation et disponibles à partir d'un examen sanguin de routine dans de nombreux types de cancers, tels les taux de CRP ou de l'albumine. Le ratio CRP/albumine est une mesure qui combine deux indicateurs importants de l'état inflammatoire. Actuellement, les scores émanant dece Ratio ont été signalés comme présentant une corrélation significative avec une variété de cancers humains, dont le rapport protéine C-réactiveet albumine ratio C-reactive protein to albumin(CAR) (Brown C, et al.2022).

Objectifs : L'objectif de ce travail de master est de comparer les scores résultant des ratios CRP/albumine(CAR)chez patients atteints du cancer du côlon à différents stades, en vue de confirmer la présence ou non d'une relation statistique ou corrélation entre le ratio et l'évolution de la maladie.

But : Le but de ce travail est de déterminer l'importance potentielle de rapport (CAR) et sa pertinence comme marqueur pronostic et/ou prédictif lié à l'évolution du cancer du côlondans une population Algérienne.

Matériels et méthodes :La présente étude comporte deux volets principaux, l'étude rétrospective et l'étude prospective. L'étude rétrospective est basée sur le recueil d'informations cliniques de patients atteints de cancer du côlon à partir de 24 dossiers, au niveau du centre hospitalo-universitaire de Médéa au service d'oncologie et au laboratoire central d'analyse sanguines.L'étude prospective a pour but demesurerles concentrations de CRP et de l'albumine sérique d'où résultent mathématiquement les ratios CRP /Albumine, elle a été menée surdes sérums sanguins prélevés chez vingt 24 patients, atteints de du même cancer[(12 Femmes et 12 hommes) de moyenne d'âge de 54 ans± 1]. Enfin, l'étude est étoffée par l'analyses statistique appliquant les tests de corrélations à l'aide du logiciel Excel

Résultats : Les résultats de notre étude tendent vers l'hypothèse nulle, établissant une absence de corrélation et/ou d'association entre le ratio CRP/Albumine et les différents paramètres exprimant l'évolution du cancer du côlon et le pronostic clinique tels : la stadification de la maladie ou la présence de métastases. De même, aucune relation associative n'a pu être relevée entre ce même Ratio et d'autres paramètres comme l'âge du patient, l'âge de la maladie, le statut BRAF et KRAS, le type de traitement ou même la localisation de la tumeur, les nuages de points indiquent une forte dispersion et aucune relation ne peut être envisagée. A contrario, une corrélation importante a été observée entre le ratio CRP/albumine et les niveaux de CRP individuels.

Conclusions : Bien que la présente étude n'ait pas confirmé la présence associative ou corrélative entre le ratio CRP/Alb et les marqueurs pronostic du cancer du côlon ; elle demeure non étoffée et requiert l'augmentation de la cohorte, du nombre de patients et de paramètres cliniques ainsi que l'élargissement de l'échantillon à travers le territoire national. Par conséquent, le ratio CRP/Alb ne peut être engagé comme marquer prédictif de l'évolution du cancer du côlon sur l'échantillon de la population étudiée.

Mots clés :*Cancer colorectal, ProtéineC-Réactive, Albumine, Ratio CRP/Albumine, CAR , Métastase , Biomarqueurs , Inflammation.*

ABSTRACT

Introduction: Colon cancer is one of the most common forms of cancer worldwide, and inflammation plays a crucial role in its development and progression((Siege et RL et al.2023). Typically, the prognosis and assessment of disease progression rely on prognostic biomarkers related to inflammation, which are available through routine blood tests in many types of cancers, such as CRP or albumin levels. The CRP/albumin ratio is a measure that combines two important indicators of inflammatory status. Currently, scores derived from this ratio have been reported to show significant correlations with a variety of human cancers, including the C-reactive protein to albumin ratio (CAR) (Brown C, et al.2022).

Objectives: The objective of this master's work is to compare the scores resulting from the CRP/albumin ratios (CAR) in patients with colon cancer at different stages, to confirm the presence or absence of a statistical relationship or correlation between the ratio and the progression of the disease.

Purpose: The purpose of this work is to determine the potential importance of the CAR ratio and its relevance as a prognostic and/or predictive marker related to the progression of colon cancer in an Algerian population.

Materials and Methods: The present study comprises two main parts: a retrospective study and a prospective study. The retrospective study is based on the collection of clinical information from colon cancer patients from 24 records at the Médéa University Hospital Center in the oncology department and the central blood analysis laboratory. The prospective study aims to measure the concentrations of CRP and serum albumin, from which the CRP/albumin ratios are mathematically derived. It was conducted on blood sera collected from 24 patients with the same cancer [(12 women and 12 men) with an average age of 54 years ± 1]. Finally, the study is supplemented by statistical analysis applying correlation tests using Excel software.

Results: The results of our study lean towards the null hypothesis, establishing the absence of a correlation and/or association between the CRP/albumin ratio and various parameters expressing the progression of colon cancer and clinical prognosis, such as disease staging or the presence of metastases. Similarly, no associative relationship could be found between this ratio and other parameters such as the patient’s age, disease duration, BRAF and KRAS status, type of treatment, or even the tumor location.The scatterplot shows a

high dispersion and no relationship can be inferred. On the contrary, a significant correlation was observed between the CRP/albumin ratio and individual CRP levels.

Conclusions: Although the present study did not confirm an associative or correlative presence between the CRP/albumin ratio and the prognostic markers of colon cancer, it remains inconclusive and requires an increase in the cohort size, the number of patients, and clinical parameters, as well as the expansion of the sample across the national territory. Therefore, the CRP/albumin ratio cannot be considered a predictive marker of the progression of colon cancer in the studied population sample.

Keywords:*Colorectal cancer, C-reactive protein, Albumin, CRP/albumin ratio, CAR, Metastasis, Biomarkers, Inflammation.*

ملخص

مقدمة: يعتبر سرطان القولون من أكثر أنواع السرطان شيوعًا في العالم، ويلعب الالتهاب دورًا حاسمًا في تطوره وتقدمه. عادةً ما يعتمد التشخيص وتقييم تطور المرض على المؤشرات الحيوية التنبؤية المرتبطة بالالتهاب والمتاحة من خلال فحص دم روتيني في العديد من أنواع السرطان، مثل مستويات البروتين المتفاعل أو الألبومين. حاليًا، أشارت الدراسات إلى أن النسب المستمدة من هذا المقياس قد تكون لها ارتباط كبير بمجموعة متنوعة من السرطانات البشرية، بما في ذلك نسبة البروتين المتفاعل الى الابومين C .

الأهداف: يهدف هذا العمل إلى مقارنة النتائج الناتجة عن النسب لدى مرضى سرطان القولون في مراحل مختلفة بهدف تأكيد وجود او عدم وجود علاقة إحصائية او ارتباط بين النسبة وتطور المرض.

الغرض من هذا العمل هو تحديد الأهمية المحتملة لنسبة وأهميتها كعلامة تنبؤية و/أو توقعية تتعلق بتطور سرطان القولون في السكان الجزائريين**المواد والأساليب:** تتضمن الدراسة الحالية محورين رئيسيين، الدراسة الاستعادية والدراسة الاستباقية. تستند الدراسة الاستعادية إلى جمع المعلومات السريرية من مرضى سرطان القولون من 24 ملفًا في المركز الجامعي الطبي في المدية في قسم الأورام والمختبر المركزي للتحليل الدموي. تهدف الدراسة الاستباقية إلى قياس تركيزات CRP والألبومين في مصل الدم، حيث يتم حساب نسب. أُجريت الدراسة على مصل دم مأخوذ من 24 مريضًا مصابًا بنفس السرطان [(12 امرأة و 12 رجل) متوسط أعمارهم 54 سنة ± 1]. أخيرًا، تم تدعيم الدراسة بالتحليل الإحصائي باستخدام اختبارات الارتباط باستخدام برنامج.Excel

النتائج: تميل نتائج دراستنا نحو الفرضية الصفرية، مما يشير إلى عدم وجود ارتباط و/أو علاقة بين نسبة /CRPالألبومين والمعايير المختلفة التي تعبر عن تطور سرطان القولون والتشخيص السريري مثل تصنيف المرض أو وجود النقائل. وبالمثل، لم يتم العثور على علاقة ارتباطية بين هذه النسبة والعوامل الأخرى مثل عمر المريض، مدة المرض، حالة BRAF وKRAS ، نوع العلاج أو حتى موقع الورم. على العكس من ذلك، لوحظ وجود ارتباط كبير بين نسبة/CRP الألبومين ومستويات CRP الفردية.

الخلاصات: رغم أن الدراسة الحالية لم تؤكد وجود ارتباط بين نسبة

/CRPالألبومين والمؤشرات التنبؤية لسرطان القولون؛ إلا أنها تظل غير مكتملة وتتطلب زيادة في العينة وعدد المرضى والمعايير السريرية، وكذلك توسيع العينة عبر التراب الوطني. وبالتالي، لا يمكن اعتبار نسبة/CRP الألبومين كعلامة تنبؤية لتطور سرطان القولون في العينة السكانية المدروسة.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، البروتين المتفاعلC ، الألبومين، نسبة/CRP الألبومين، CAR، النقائل، المؤشرات الحيوية، الالتهاب.

Table des matières:

Dédicace

Remerciements

Résumé

Abstract

ملخص

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Introduction…….....1

CHAPITRE I

Revue de la littérature

1. Rappel physiologique……2

1.1. Côlon……..….2

1.1.1. Anatomie et physiologie……...2

1.1.1.1. Caeco-appendice……...2

1.1.1.2. Le colon ascendant……...….5

1.1.1.3. Le colon transverse……....5

1.1.1.4. Le colon descendant……..5

1.1.1.5. Le colon pelvien ou sigmoïde…….……..5

1.2.Rectum…….6

1.2.1. Anatomie et physiologie……...……6

2. Le cancer colorectal……....6

2.1. Définition……...….6

2.2. Anatomie pathologique …….…….7

2.2.1 Localisation……..……7

2.2.2. Macroscopie……...…….7

2.2.3. Microscopie……...…….…..7

a. Adénocarcinome liberkhunien……..…..7

b. Adénocarcinome colloïde ou mucineux (17%) …….....8

c. Adénocarcinome avec un contingent de cellules en bague à chatons associé (4%) ….....8

2.3. Epidémiologie du cancer colorectal……..……..8

2.3.1 Au niveau mondial……..……..8

2.3.2 En Algérie……..…..9
2.4. Facteurs de risque associés au cancer colorectal…….……..……10
2.4.1. Les facteurs de risque de cancer colorectal non modifiables……..……..…….10
2.4.1.1 Âge……..……..……10
2.4.1.2. Sexe……..……...11
2.4.1.3. Race et ethnicité…….…....11
2.4.1.4. Antécédents personnels et familiaux……...……12
A) Antécédents tumoraux……..…..12
A.a. Antécédents personnels du cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus……...……..12
A.b. Antécédents personnels d'un CCR…….……..12
A.c. Antécédents familiaux d'un CCR…….12
B) Antécédents non tumoraux…….…….13
B.a. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin……...…….13
B.b. Diabète…….…….……13
B.c. Acromégalie…….…….14
B.d. Syndromes héréditaires (de prédisposition génétique)…….…...14
B.e. Polypose adénomateuse familiale…….14
B.f. Syndrome de Lynch…….…….15
2.4.2 Les facteurs de risque de cancer colorectal modifiables……15
2.4.2 .1 Obésité……...15
2.4.2.2 Tabac……15
2.4.2.3 La consommation d'alcool……...16
2.4.2.4 Alimentation et consommation de viande rouge ……16
3. Carcinogenèse du cancer colorectal…….16
3.1. Etapes de la carcinogenèse……16
3.2. Aspects moléculaires du développement du cancer colorectal…….17
3.2.1. Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal…….….17
3.2.2. Les voies de signalisation……..19
3.2.2.1. LavoiedesignalisationWnt : l'initiation de la cancérisation……19
3.2.2.2. LavoiedesignalisationduTGF……..……..20
3.2.2.3. LavoiedesignalisationRAS…….……...…….22
3.2.2.4 LavoiedesignalisationP53…….22
4.Stadification du cancer colorectal…….……24
4.1. Classification de Dukes…….24
4.2. Classification SEER…….24

4.3. Stades de CCR selon la classification TNM…….……25
4.4. Symptômes du cancer colorectal…….…….....27
5. Les biomarqueures tumoraux…….…….…….27
5.1. Antigène carcinooembryonnaire (CEA)……...…….……27
5.2. Antigène associé au carcinome embryonnaire (CA 19-9)…….…....27
5.3. Mutations du gène KRAS……...…….……..28
5.4. Mutations du gène BRAF…….…….……28
5.5. Microsatellite instability (MSI)…….28
6. Évaluationduratioprotéine C-Réactive/Albuminecomme biomarqueur de l'inflammation au cours du cancer colorectal…….…….28
6.1. La Protéine C-Réactive……29
6.1.2. Structure de la protéine C-réactive…….29
6.1.3. Synthèse, distribution et catabolisme…….29
6.1.4. Fonctions biologiques de la CRP…….…..31
6.1.5. Dosage de la CRP……...….31
6.1.6. Rôle de la CRP…….…….31
6.1.7. Inflammation et cancer colorectal……..32
6.2. L'albumine sérique humaine…….33
6.2.1. Synthèse, distribution et catabolisme…….……34
6.2.2. Les fonctions biologiques de l'albumine……....34
6.2.3. Dosage de l'albumine…….35
6.2.4. Albumine et cancer…….36
6.2.5. L'albumine et cancer colorectal…….37
7. Ratio CRP/Albumine……38
7.1. La valeur pronostique du rapport préopératoire entre la protéine C-réactive et l'albumine dans le cancer de l'ovaire……38
7.2. Rôle pronostique du rapport protéine C-réactive/albumine chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques……...……39
7.3. Le ratio CRP/Albumine comme un biomarqueur de l'inflammation au cours du cancer colorectal……..……37
Conception de l'étude…….…….…40

Chapitre II

Matériels et méthodes

2.1. Population étudiée…….……44

1.2. Considérations éthiques et administratives……..……44
1.3. Le cadre spatio-temporel de la réalisation des prélèvements……45
1.4. Les critères d'inclusion…….45
1.5. Les critères d'exclusion…….45
1.6. Préparation des échantillons……..…….45
2.1. Matériel……47
2.2 Réactifs et solution…….47
A. Pour la CRP…….47
A.1. Méthodologie……..……48
A.1.1. Signification clinique…….……48
A.1.2. Principe du test CRP-LATEX……..…….……48
A.1.3. Technique d'immunoagglutination……...……49
A.1.4. Mode opératoire Réactifs……..49
A.1.5. Méthode qualitative (Fiche technique test CRP-LATEX-BIOLABO)……..…..…49
B. Pour l'albumine……..…….51
B.1. Principe du dosage de l'albumine…….……51
B.2. Méthodologie…….……...……51
2.3. Analyse Statistique……55

Chapitre III

Résultats

3.1 Résultats et interprétation des données statistiques……57
3.1.1. Répartition des patients selon l'âge……57
3.1.2. Répartition des patients selon l'âge de la maladie ……58
3.1.3.Répartition des patients selon le stade de la tumeur……58
3.1.4. Répartition des patients selon le taux de la CRP…….....59
3.1.5. Répartition des patients selon le taux de l'albumine…….…….59
3.1.6 . Répartition des patients selon lr ratio CRP/ALBUMINE……...……..60
3.1.7. Répartition des patients selon le stade métastatique ……60
3.1.8. Répartition des patients selon le genre……...……61
3.1.9.Répartition des patients selon le statut KRAS et le statut BRAF……61
3.1.10 : Répartition des patients selon le type de traitement……62

Chapitre IV

Discussion

Discussion…….……...……..67

Conclusion ……..…….……...……..……..72
Bibliographie……...……74

Liste des figures

Figure 1.1 : Vue antérieure du gros intestin (Marieb, 2005)…….. 6

Figure 1.2 : Incidenceetmortalitéducancercolorectaldanslemondeparrapportauxautres types de cancer (GLOBOCAN, 2020)……. 9

Figure 1.3 : Incidence des cancers digestifs à Alger sexe masculin…… 11

Figure 1.4 : Incidence des cancers digestifs à Alger sexe féminin…….. 11

Figure 1.5 : Étapes de la cancérogenèse. (Croce, 2008)…….. 17

Figure 1.6 : Mécanisme moléculaire de CCR……. 19

Figure 1.7 :LavoiedesignalisationWnt (reaserchgate)……. 20

Figure 1.8 : La voie de signalisation du TGF (Biologie cellulaire et génétique du développement) …….. 21

Figure 1.9 :LavoiedesignalisationRAS (reaserchgate)……... 22

Figure 1.10 : La voie de signalisation P53…… 23

Figure 1.11 : Structure moléculaire et la morphologie de la CRP……... 30

Figure 1.12 : Structure tridimensionnelle de la HSA. Les 6 sous-domaines protéiques (IA à IIIB) sont illustrés par différentes couleurs……..... 34

Figure 2.1 : Prélèvements sanguins recueillis …… 46

Figure 2.2 : centrifugeuse (NF1200)……... 46

Figure 2.3 : La mise des échantillons en ordre dans un portoir …… 46

Figure 2.4 : Le test CRP ……. 47

Figure 2.5 : Agglutination des particules de Latex……. 48

Figure 2.6 : Le dépôt de 50uL de sérum et du 50uL du réactif …….. 50

Figure 2.7 : Résultat positif (une agglutination)……. 50

Figure 2.8 : La dilution…… 51

Figure 2.9 : Les pipettes utilisées…… 53

Figure 2.10 : Le dépôt du sérum et du réactif…….. 53

Figure 2.11 : Le dépôt dans un bain marie…….. 54

Figure 2.12 : Réglage du chronomètre (2 min) …….. 54

Figure 2.13 : La lecture des résultats en utilisant le spectrophotomètre …… 54

Figure 3.1 : Répartition des patients selon l'âge……. 57

Figure 3.2 : répartition des patients selon l'âge de la maladie ……... 58

Figure 3.3 : Répartition des patients selon le stade de la tumeur…… 58

Figure3.4 : Répartition des patients selon le taux de la CRP…….. 59

Figure 3.5 : Répartition des patients selon le taux de l'albumine……... 59

Figure3.6 : Répartition des patients selon le ratio CRP/ALBUMINE…… 60
Figure 3.7 : Répartition des patients selon le stade métastatique ……... 60
Figure 3.8 : Répartition des patients selon le genre…… 61
Figure 3.9 : Répartition des patients selon le statut KRAS et le statut BRAF…… 61
Figure 3.10 : Répartition des patients selon le type de traitement…….. 62
Figure3.11 : Représentations graphiques sous forme de nuages de points, démontrant l'absence des corrélations associatives entre le ratio CRP/Alb et différentes paramètres……. 62
Figure 7.1 : Attestations de stage au niveau du laboratoire central d'analyse……. 87
Figure 7.2 : Consentement Eclaire……... 88
Figure 7.3 : Attestations de stage au service d'oncologie ……... 89

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification TNM (INCa 2008) ……..... 26
Tableau 02 : Méthode semi qualitatif du test CRP……..... 50
Tableau 03 : Les valeurs normales de l'albumine……. 53

Liste d’abréviation

CCR : Cancer Colorectal.

ADK: Adénocarcinome.

p53 : Protéine 53

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

TGFβ: Transforming Growth Factorβ

Wnt: Wingless-related MMTV Integration site

CRP: Protéine C réactive

ALB : Albumine

KRAS: Kirstenratsarcoma

MII : Maladies inflammatoires de l'intestin

IL-6 : L’interleukine-6

TNF-α : Facteur de nécrose tumorale α

COX-2 : Cyclooxygénase-2

GH : GrowthHormon ,l'hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor

HNPCC: Hereditary non polyposis colorectal cancer

CCHSP : Cancer colorectal héréditaire sans polypose

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

CIN : L'instabilité chromosomique

MSI : L'instabilité microsatellitaire

Wnt et RTK : Récepteurs à activité tyrosine kinase

APC :Padénomatouspolyposis coli

GSK3 : Glycogène synthase kinase 3

LRP5/6: Low-density lipoprotein related receptor protein

GTP : Guanosine Tri-Phosphate

GDP : Guanosine Di-Phosphate

BAX : BCL-2 associated X proteine

SEER : Système de synthèse de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

CEA : Antigène carcinooembryonnaire

CAR : Le rapport protéine C-réactive/albumine

Introduction

L'évaluation du ratio protéine C-réactive (CRP) / albumine en tant que biomarqueur de l'inflammation dans le cancer du côlon est une approche prometteuse dans le domaine de la recherche médicale (Brown C, et al.2022). Le cancer du côlon est l'une des formes de cancer les plus courantes dans le monde, et l'inflammation joue un rôle crucial dans son développement et sa progression (Siegel RL, et al, 2023).

La protéine C-réactive est une protéine produite par le foie en réponse à l'inflammation, tandis que l'albumine est une protéine présente dans le sang qui joue un rôle essentiel dans le transport des nutriments et d'autres substances (Black S, Kushner I, Samols D, 2004). Le ratio CRP/albumine est donc une mesure qui combine deux indicateurs importants de l'état inflammatoire et de la nutrition (Nozawa H, et al, 2018). L'utilisation de ce ratio dans le contexte du cancer du côlon vise à fournir des informations précieuses sur l'étendue de l'inflammation et sur la condition nutritionnelle des patients (Chan AW, et al, 2022).

Une augmentation du ratio CRP/albumine est souvent associée à une inflammation plus sévère et à un pronostic moins favorable dans diverses maladies, y compris le cancer (Proctor MJ, et al, 2011). Les recherches dans ce domaine explorent l'utilité clinique de ce biomarqueur dans plusieurs aspects du cancer du côlon, notamment la prédiction de la réponse au traitement, la surveillance de la progression de la maladie et l'estimation du pronostic (Huang YQ, et al, 2020).

Cependant, malgré son potentiel, des études supplémentaires sont nécessaires pour valider l'efficacité et la fiabilité du ratio CRP/albumine dans le contexte spécifique du cancer du côlon. Cela pourrait conduire à son intégration dans les pratiques cliniques pour améliorer la prise en charge et le suivi des patients atteints de cette maladie grave (Dou Y, et al, 2022).

Dans la présente étude, nous visons à comparer les valeurs pronostiques de la CAR (Ratio CRP/Albumine) chez des patients atteints du cancer du côlon à différents stades, dans une population Algérienne, en vue d’évaluer l’importance potentielle de ce rapport et sa pertinence comme marqueur prédictif par rapport à l’évolution de ce cancer.

CHAPITRE I :

Revue de la littérature

1. Rappel Physiologique

1.1. Côlon

1.1.1. Anatomie et physiologie

Le gros intestin est la dernière partie du tractus gastro-intestinal, bien qu'il ne soit pas un organe vital, il assure le bien-être général du corps humain. Ses principaux rôles sont: la digestion des aliments non encore digérés, l'absorption d'eau et des électrolytes afin de concentrer les matières fécales, l'absorption des vitamines résultantes du métabolisme bactérien, l'entreposage et l'évacuation des selles(Bouregba et Boulenouar, 2015).

La longueur moyenne du gros intestin est de 1,5 mètre et son calibre diminue du cæcum à l'anus. À l'origine du côlon ascendant, il mesure 7 cm de diamètre et 5 cm sur le côlon transverse et de 3 cm sur le côlon iliaque et le côlon descendant. Ce dernier se prolonge par une partie terminale ayant une forme de S et constituant le côlon sigmoïde, lui-même se poursuivant par le rectum (Figure 1.1)(Bouregba et al, 2015).

Les parties principales du gros intestin sont: le cæcum, l'appendice, le côlon et le rectum. Le cæcum met en communication l'intestin grêle avec le gros intestin et joue un rôle dans le stockage des aliments non digérés. Il se prolonge par l'appendice vermiforme: un tube d'environ 8 cm de long, qui a un rôle important dans le développement et la préservation du système immunitaire.

Le côlon est la plus grande partie du gros intestin, où le matériau traité se mélange au mucus et aux bactéries qui décomposent les fibres alimentaires pour produire des éléments nutritifs nécessaires à leur survie. Son rôle consiste à réabsorber l'eau et former les matières fécales. Compris entre la valvule iléocæcale et le rectum, le côlon comporte quatre parties successives : le côlon ascendant, transverse, descendant et le côlon pelvien ou anse sigmoïde) Le côlon pelvien est rattaché à la paroi par le méso côlon sigmoïde (Rouvière et Delmas, 2002).

1.1.1.1-Caeco-appendice

Le Caeco-appendice est le premier segment du colon qui suit l'intestin grêle, il est prolongé par l'appendice vermiculaire, qui est atrophié (Bouregba et al, 2015).Le coecum est un segment de 6 cm de long qui présente une limite supérieure marquée par un abouchement sur sa face interne de l'iléon. L'abouchement de l'appendice se trouve à 2 cm

au-dessous de l'orifice iléo-caecal, qui est équipé de 2 valves supérieures et inférieures. L'appendice est un tube flexible dont la longueur varie considérablement. L'orifice appendiculaire, d'une taille moyenne de 8 cm et de 4 mm de large, est parfois équipé d'un repli muqueux : la valvule de Gerlach (Bouchet et Cuilleret, 1991).

1.1.1.2- Le colon ascendant

Le colon ascendant est le segment du colon étendu du caecum à l'angle colique droit. Il est profondément situé dans la fosse lombaire. De forme cylindrique, long de 8 à 15cm pour un calibre de 6cm environ et présente 3 bandelettes ,7 à 8 bosselures.

1.1.1.3- Le colon transverse

Le colon transverse est la partie du colon compris entre les angles coliques droits et gauches grossièrement transversales, il s'étend d'un hypochondre à l'autre. Son méso barre transversalement la cavité péritonéale qu'il divise en deux étages sus et sous-mésocolique, il est oblique à gauche en haut et en arrière, l'extrémité gauche est plus haute et plus profonde. Il mesure environ 50cm (Ghebriout et al, 2012 ;Bouguerba et Boulenouar, 2015).

1.1.1.4- Le colon descendant

Le colon descendant est le segment du colon qui fait suite à l'angle colique gauche et se termine à la hauteur de la crête iliaque. Il est plus profondément situé dans la fosse lombaire que le colon ascendant. Il mesure en moyenne 12cm de long, le calibre: 4 à 5cm, décroit progressivement de haut en bas 4 -3 bandelettes, bosselures et sillons (Bouchet et Cuillert, 1991).

1.1.1.5- Le colon pelvien ou sigmoïde

Il est la portion terminale mobile du colon, intercalé entre le colon iliaque et le rectum. Il décrit une anse de longueur variable. Il est situé dans l'excavation pelvienne: colon sigmoïde court ou de longueur moyenne, soit remontant dans la partie basse de l'abdomen : colon sigmoïde long. Il a la forme d'une anse mobile. Sa longueur est variable, il mesure en moyenne 40cm. Son calibre est petit : entre 3 et 5 cm (Bouchet et Cuillert, 1991).

1.2. Le rectum

1.2.1. Anatomie et physiologie

Le rectum est la dernière partie du gros intestin où les fèces sont stockées avant d'être excrétées sous forme de selle. Il commence lorsque le mésocôlon finit et fait suite au côlon pelvien, sa longueur totale est de 10 cm chez l'adulte (Rouvière et Delmas, 2002).

Le bas rectum, à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter, soit moins de 5 cm de la marge anale.

Le moyen rectum, étendu de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5 à 10 cm de la marge anale(Blanchard et al, 2010).

Le haut rectum, étendu de 7 à 15 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 10 à 18 cm de la marge anale (Blanchard et al, 2010).

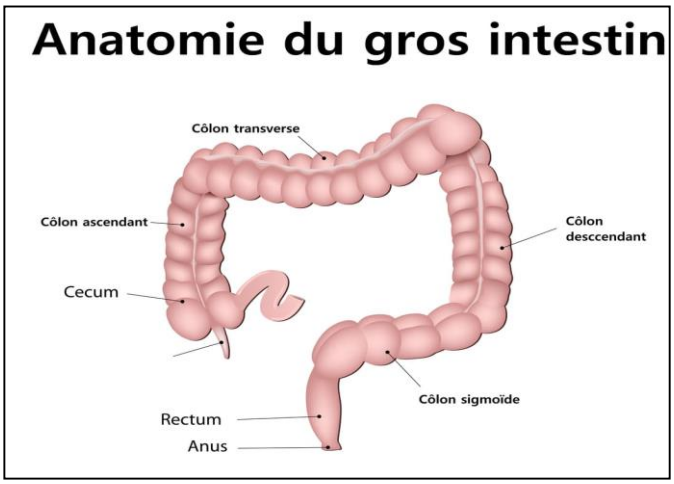


Figure 1.1 : Vue antérieure du gros intestin (Marieb. 2005)

2. Le cancer colorectal

2.1. Définition

« Le cancer colorectal est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du côlon ou du rectum » (SCC, 2018). Il est le résultat de la prolifération anarchique des cellules d'une partie du gros intestin, après une série d'altérations et de modifications de la séquence de l'ADN ce qui conduit à des mutations qui peuvent être la conséquence

d'erreurs de réplication, d'exposition aux cancérigènes ou d'une altération des processus de réparation de l'ADN. Pour qu'un phénotype normal d'une cellule progresse à un phénotype malin, il est nécessaire d'accumuler entre 5 à 10 mutations, cela explique l'augmentation de la fréquence du cancer avec l'âge (Longo et al, 2013).

La prolifération anormale de cellules est appelée tumeur. Lorsqu'une tumeur a le pouvoir migratoire envahissant les tissus voisins (métastase), elle est dite maligne. Selon le type de tissus dont elles proviennent, on classe les tumeurs en carcinomes (tissus épithéliaux), sarcomes (tissus conjonctifs). En plus les tumeurs sont classées selon l'organe dont elles sont issues et le type des cellules impliquées (Cooper, 1999).

2.2. Anatomie pathologique

2.2.1 Localisation

La tumeur peut se localisée dans les différentes parties de côlon (caecum, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et sigmoïde) et de rectum (bas rectum et haut rectum). L'incidence du cancer du côlon gauche est supérieure à celle du cancer colique droit ; plus de 50% de l'ensemble des cancers coliques sont localisés au sigmoïde (Millat, 2005).

2.2.2. Macroscopie

Trois formes anatomiques sont généralement identifiées : les formes bourgeonnantes, les formes ulcéreuses et les formes infiltrantes. Des formes mixtes sont également observées, telles que les ulcéro-bourgeonnantes et les ulcéroinfiltrantes(Lombard, 1993).

2.2.3. Microscopie

L'analyse histologique met en évidence un carcinome épidermoïde dans 94 % des cas. (Zeitoun et Al, 2014).

A. Adénocarcinome liberkhunien

La présence d'une prolifération tumorale des glandes de Lieberkühn est classée en trois grades :

- Grade 1 : bien différencié, comprenant ≥95 % de structures glandulaires.

- Grade 2 : moyennement différencié, comprenant de 50 à 95 % de structures glandulaires.

- Grade 3 : peu différencié, comprenant <50 % de structures glandulaires.

B. Adénocarcinome colloïde ou mucineux (17%)

Des proliférations glandulaires tumorales sont présentes, immergées dans des plages de mucine, avec une composante mucineuse représentant plus de 50 % de la tumeur.

C. Adénocarcinome avec un contingent de cellules en bague à chatons associé (4%)

Un adénocarcinome présentant un contingent de cellules en bague à chatons associé (4 %) se caractérise par une prolifération de cellules indépendantes, ayant un cytoplasme vacuolaire et un noyau poussé en périphérie.

D'autres types histologiques possibles incluent les lymphomes malins non hodgkiniens (2 %), les carcinomes épidermoïdes (0,1 %), ainsi que les leïomyosarcomes et les tumeurs endocrines. La majorité des tumeurs colorectales sont des adénocarcinomes, résultant principalement de la transformation maligne d'un polype adénomateux, une tumeur épithéliale bénigne (60 à 80 % des cas)(Dancourt, 2004).

2.3. Épidémiologie du cancer colorectal

2.3.1 Au niveau mondial

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes et le deuxième chez les femmes dans le monde(Torre LA et al, 2005 ; Ferlay J, 2010). Il représente plus de 9 % de l'incidence totale du cancer, avec 1,4 million de cas estimés en 2012(Figure1.2).

L'incidence varie considérablement d'un endroit à l'autre dans le monde.Près de 55 % des cas se produisant dans les pays les plusdéveloppés (Ferlay J et al, 2013). Ces différences géographiques peuventêtre attribuées à des expositions alimentaires et environnementalesdifférentes qui sont imposées sur un fond de susceptibilité génétiquement déterminée(Macrae FA, 2015).

Les pays présentant les taux d'incidence les plus élevés sont les suivants : l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Europe et l'Amérique du Nord. À l'inverse, les taux d'incidence sont faibles en Afrique, en Asie du Sud et en Amérique centrale (Torre LA rt al, 2005 ; Boyle P, Langman JS, 2000).

Au niveau mondial, les taux d'incidence varientdu simple au décuple, les taux estimés les plus élevés étant ceux de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (ratio standardisé par âge).Zélande (ratio standardisé pour l'âge de 44,8 et 32,2 pour 100 000chez les hommes et les femmes, respectivement), et les plus bas en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8 pour 100 000). Les tendances géographiquessont très similaires pour les deux sexes (Ferlay J et al,2013).

Les taux d'incidence sont nettement plus élevés chez les hommes que chez les femmes dans la plupart des régions du monde(Macrae FA ,2015).Les raisons de cettevariabilité ne sont pas entièrement comprises, mais elles reflètent probablementdes interactions complexes entre l'exposition aux facteurs de risqueet les effets protecteurs des hormones endogènes et exogènes, ainsi que les différences entre les sexes dans les pratiques de dépistage(Murphy G et al, 2013 ; Meissner HI et al, 2006).

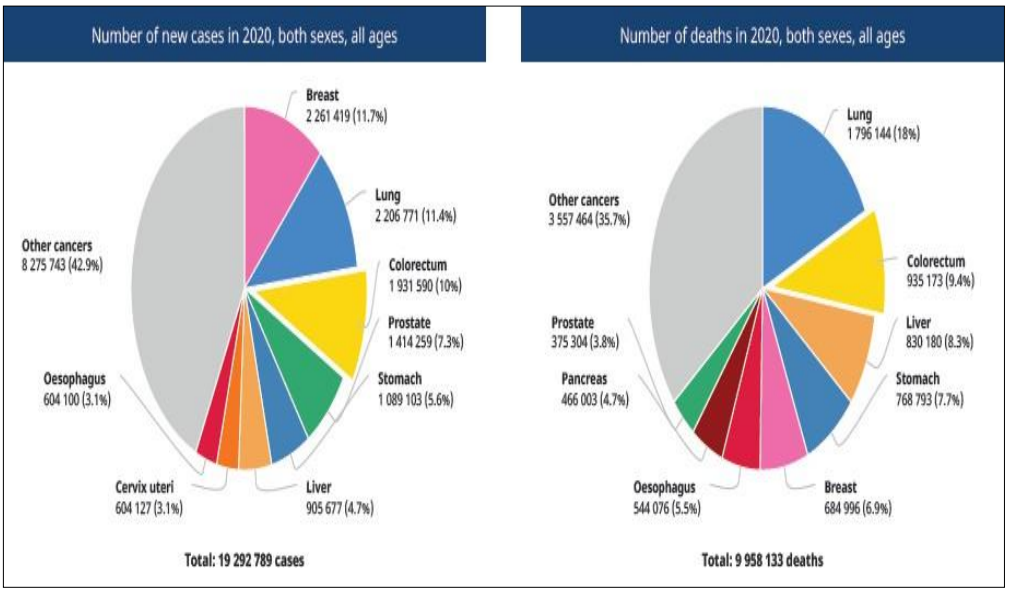


Figure 1.2 : Incidence et mortalité du cancer colorectal dans le monde par rapports aux d'autres types du cancer (GOLOBOCAN.2020)

2.3.2 En Algérie

L'Algérie a connu une transition épidémiologique dans les dernières décennies marquées par la diminution des maladies infectieuses, le développement socio-économique, l'augmentation de l'espérance de vie, la baisse de la mortalité et la transformation du mode de vie : le tabagisme, le stress, les habitudes alimentaires... qui

sont à l'origine de l'émergence des maladies chroniques non transmissibles, dont le cancer (Hamdi Cherif, 2018).

Le cancer du côlon a connu une recrudescence terrifiante durant ces dernières années, il est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme (Laouar et Daoudi, 2016).

En 2018, le cancer colorectal était le cancer le plus fréquent en Algérie après le cancer du sein, avec une prévalence de 10,4 % (5 537 nouveaux cas) et un taux d'incidence de 13,2 nouveaux cas pour 100 000 personnes. En termes de mortalité, il est en 3^{e} position après le cancer du poumon et du sein (3 027 décès ; un taux de 7,2/100 000). Chez les hommes il vient en 2^{e} position après le cancer des poumons et en 2^{e} position chez les femmes après le cancer du sein en termes d'incidence et de mortalité (Ferlay et al, 2018).

2.4. Facteurs de risque liés au cancer colorectal

Il est crucial de comprendre les risques associés au cancer colorectal, car ils ont des implications sociétales et politiques importantes concernant la prévention au-delà du simple dépistage. Le cancer colorectal est une maladie complexe influencée par des facteurs génétiques, épigénétiques, alimentaires, de mode de vie et environnementaux qui interagissent (Carethers, 2015). Parmi les facteurs de risque non modifiables figurent l'âge, les antécédents familiaux et la race, soulignant ainsi l'influence de la constitution génétique sur le risque de cancer colorectal, soutenue par des preuves solides(Carethers et Stoffel, 2015).

2.4.1. Facteurs de risque non modifiables du cancer colorectal :

2.4.1.1 Âge

Le principal facteur de risque du cancer colorectal est l'âge, étant donné qu'il est essentiel pour qu'une lignée cellulaire accumule les mutations nécessaires à la transformation maligne**.** Après 50 ans, le risque de cancer colorectal augmente considérablement, avec 90 % des cas diagnostiqués après cet âge. Aux États-Unis, l'incidence du cancer colorectal a augmenté significativement après 40 ans, avec une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes**.** Une augmentation du risque de cancer colorectal avec l'âge a également été observée en Chine (Chen et al, 2017).Chez les sujets jeunes atteints de cancer colorectal, la suspicion de syndrome de polypose

familiale ou de maladie inflammatoire est élevée(Stevens et al, 1997).Notamment, un jeune âge et/ou des antécédents familiaux de cancer colorectal peuvent indiquer une forme héréditaire, avec une mutation germinale chez une personne sur cinq diagnostiquée avant 50 ans**.**

2.4.1.2. Sexe

Le cancer colorectal affecte aussi bien les hommes que les femmes, bien que le cancer colique soit plus fréquent chez les femmes tandis que le cancer rectal est plus courant chez les hommes**.**Dans de nombreux pays asiatiques, les hommes présentent une incidence plus élevée de cancer colorectal (Wong et al, 2019). Une méta-analyse a démontré que les hommes présentaient un risque plus élevé de néoplasie colorectale avancée dans tous les groupes d'âge, suggérant que cette différence de risque entre les sexes pourrait être attribuée à des niveaux différents d'exposition à des facteurs alimentaires et de mode de vie(Figure1.3)(Figure1.4).

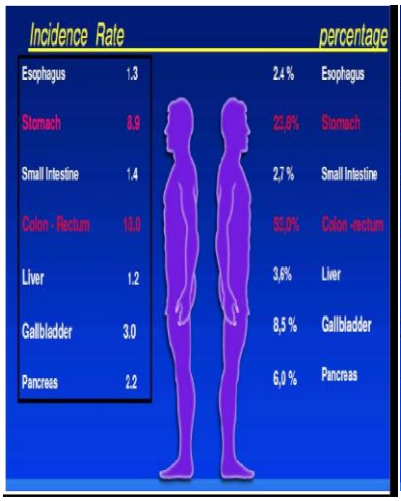


Figure1.3

Incidence des cancers digestifs à Alger S.M

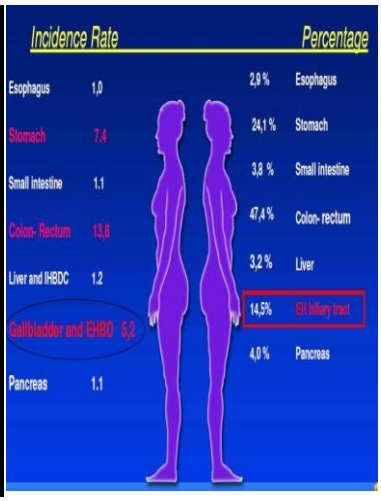


Figure 1.4

Incidence des cancers digestifs à Alger S.F

2.4.1.3. Race et ethnicité

Tous les groupes ethniques et raciaux présentent un risque de cancer colorectal, mais des différences significatives sont observées entre ces groupes. Aux États-Unis, les autochtones d'Alaska affichent les taux les plus élevés chez les hommes, suivis respectivement par les Japonais, les Afro-Américains, les Blancs non hispaniques, les

Chinois, les Hawaïens, les Hispaniques, les Philippins, ainsi que les populations coréennes et vietnamiennes. L'ordre est similaire pour les femmes.

2.4.1.4. Antécédents personnels et familiaux

A) Antécédents tumoraux

Un individu est considéré à risque de développer un cancer colorectal s'il présente un risque supérieur à la moyenne. La présence antérieure d'adénomes ou de cancers tels que ceux du colon, du rectum, du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre accroît le risque de cancer colorectal.

A.a. Antécédents personnels de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus

Selon la Société canadienne du cancer, les femmes ayant déjà été touchées par un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus présentent un risque accru de cancer colorectal.

A.b. Antécédents personnels de cancer colorectal

Les personnes atteintes de cancer colorectal courent un risque accru de développer ultérieurement un second cancer colorectal. Ce risque varie selon les études, allant de 1,3 % à 5,3 %. Il est d'autant plus élevé que l'âge au moment du diagnostic du premier cancer était jeune. La nécessité d'une surveillance régulière par coloscopie est justifiée par ce risque de second cancer**.**

A.c. Antécédents familiaux d'un CCR

La présence d'antécédents familiaux de cancer colorectal (CCR) est un facteur de risque bien établi pour cette maladie, tout comme l'alimentation. Plusieurs études ont démontré que le risque était influencé par le degré de parenté avec les individus atteints, le nombre de cas de CCR dans la famille et l'âge auquel le cancer colorectal apparaît chez les membres de la famille touchés(Benhamiche-Bouvier et al, 2000).

Le risque de cancer colorectal est multiplié par 2 à 3 en présence d'un parent au premier degré atteint, et par 5 à 6 lorsque les deux parents au premier degré sont touchés par la même maladie. De même, ce risque est accru de 1,8 fois si l'un des parents présente un adénome, et il atteint 2,6 fois si l'âge du parent concerné ne dépasse pas 60 ans.

B) Antécédents non tumoraux

B.a. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MII), telles que la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn, présentent un risque accru de cancer colorectal, principalement en raison des effets pronéoplasiques de l'inflammation intestinale chronique (Wang et Fang, 2014). Les facteurs de risque qui augmentent davantage le risque de cancer colorectal associé aux MII comprennent la durée, l'étendue et la sévérité de la maladie, la présence de pseudo-polypes inflammatoires, la coexistence de cholangite sclérosante primitive et les antécédents familiaux de cancer colorectal**.**

Bien que de nombreuses altérations génétiques associées aux cancers colorectaux sporadiques se retrouvent également chez les patients atteints de MII, les séquences de gènes impliqués et les fréquences de mutation diffèrent entre les cancers colorectaux sporadiques et ceux associés aux MII (Wang et Fang, 2014).

Les échantillons de tissus prélevés chez les patients atteints de colite liée aux MII montrent une augmentation de l'expression de l'oxyde nitrique synthase, entraînant une augmentation locale des espèces réactives de l'oxygène. Ce stress oxydatif est associé à la perte de la fonction p53, à l'hyperméthylation des gènes et à l'instabilité des microsatellites. Cependant, une inflammation persistante peut conduire à une réponse antiapoptotique dans un contexte d'accumulation de dommages génomiques, ce qui peut aboutir à une dysplasie muqueuse. De plus, le développement d'une dysplasie au sein d'une muqueuse désépithélialisée endommagée de manière chronique pourrait également expliquer les morphologies non polypoïdes souvent observées dans la dysplasie colique associée aux MII.

B.b. Diabète

Le risque de cancer colorectal est accru chez les patients atteints de diabète de type 2, surtout s'ils sont traités avec des sulfonylurées ou de l'insuline.De plus, une hyperglycémie prolongée conduit à la production d'une variété de facteurs pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α) et la cyclooxygénase-2 (COX-2), qui pourraient favoriser le développement de tumeurs. La prolifération cellulaire induite par le glucose (ou une concentration élevée de glucose et d'insuline) peut être médiée par le stress oxydatif (Li et al, 2018).

En plus de l'impact de l'augmentation du glucose et de l'insuline, le diabète peut activer des mécanismes généraux qui favorisent le cancer, notamment un état inflammatoire chronique associé à une surproduction de cytokines protumorales telles que le TNF-α. De plus, les niveaux accrus de radicaux libres causés par l'inflammation et la diminution de la capacité antioxydante intracellulaire peuvent endommager l'ADN cellulaire ou perturber les mécanismes de réparation de l'ADN (Vigneri et Sciacca, 2020 cité dans:Bonora et DeFronzo, 2018).

B.c. Acromégalie

L'acromégalie se caractérise par un ensemble de signes cliniques et biologiques résultant d'une hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH), ce qui entraîne des niveaux élevés de GH et de l'insulin-like growth factor (IGF-1) dans le sérum. Cette condition accroît le risque de polypes hyperplasiques et multiplie le risque de cancer colorectal par 2 à 3 fois. Parmi les mécanismes possibles, on compte l'hyperinsulinémie, la longueur accrue de l'intestin, une immunité altérée et la sécrétion des acides biliaires (Renehan et al, 2003).

B.d. Syndromes héréditaires (de prédisposition génétique)

La plupart du temps, le cancer colorectal se présente de manière sporadique, c'est-à-dire qu'il se développe chez des individus sans antécédents familiaux significatifs dans environ 70 % des cas. Cependant, dans environ 30 % des cas, il survient chez des individus appartenant à des familles présentant des mutations génétiques spécifiques. Plusieurs syndromes héréditaires de cancer colorectal augmentent le risque de développer la maladie, notamment la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch (Longo et al, 2013 ; Brouquet et Penna, 2013).

B.e. Polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est un syndrome de polypose autosomiquedominant. S’ils ne sont pas traités, les patients développeront des centaines à des milliers depolypes dans tout le côlon et le rectum. Les polypes se développent souvent au début del’adolescence et entraînent un risque à vie de près de 100 % de cancer colorectal à l’âge de quaranteans s’ils ne sont pas traités (Kanth et al,2017).La PAF est causée par une mutation du gène APC situé sur le chromosome 5, un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine régulatrice de la croissance cellulaire (Chintalacheruvu

et al, 2017). Les individus atteints de PAF héritent d'une copie mutante de ce gène, ce qui entraîne une croissance incontrôlée des cellules épithéliales intestinales et, par conséquent, le développement de polypes (Goldman et al, 2013).

B.f. Syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch, également connu sous le nom de HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) ou CCHSP (cancer colorectal héréditaire sans polypose), est un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer qui augmente le risque de cancer colorectal ainsi que d'autres cancers extracoliques, généralement avant l'âge de 50 ans (Lynch et de la Chapelle,2003). Ce syndrome se caractérise par des mutations de la lignée germinale dans l'un des nombreux gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Les mutations des gènes MMR entraînent des défauts dans la réparation de l'ADN. Les tumeurs présentant un déficit en MMR ont une fréquence élevée d'instabilité des microsatellites (MSI-H), ce qui rend les régions particulièrement instables du génome sensibles aux erreurs non corrigées (Boland et al,1998).

2.4.2 Les facteurs de risque de cancer colorectal modifiables :

2.4.2 .1 Obésité

Le surpoids et l'obésité accroissent le risque de développer un cancer colorectal, en particulier chez les individus ayant un tour de taille plus important. Cette relation est observée de manière similaire chez les hommes et les femmes, bien que le lien semble être plus prononcé chez les hommes (Acs,2018).

2.4.2.2 Tabac

D'après les données de la littérature, les fumeurs présentent un risque accru de développer un cancer colorectal, avec un taux de mortalité dû à cette maladie 25 % plus élevé que chez les non-fumeurs. De plus, les fumeurs sont plus susceptibles de développer des adénomes avancés et des polypes néoplasiques. Une corrélation est observée entre les adénomes néoplasiques et des facteurs tels que le nombre de cigarettes fumées par jour, le nombre d'années de tabagisme et l'âge auquel le tabagisme a commencé (Botteri et al,2008 ; Liang et al, 2017).

2.4.2.3 La consommation d'alcool

Plusieurs études ont démontré que la consommation chronique d'alcool accroît le risque de développer un adénome avancé et joue un rôle dans la carcinogenèse colorectale, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Des résultats d'études mettent en évidence une corrélation positive entre la consommation d'alcool, en particulier la consommation excessive, et la survenue d'un adénome avancé. Par conséquent, une limitation de la consommation d'alcool dès un âge précoce peut contribuer à réduire le risque de cancer colorectal (Lee et al,2016 ; Mizukami et al,2017).

2.4.2.4 Alimentation et consommation de viande rouge

Aucune corrélation n'a été observée entre l'apport total en protéines et le risque de développer un cancer colorectal. L'attention est principalement portée sur le rôle de la viande transformée et de la viande rouge dans ce contexte. Les méthodes de cuisson des viandes, telles que la cuisson, entraînent la formation de composés cancérigènes tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques, tout en produisant également des radicaux libres qui endommagent l'ADN. Les données des dernières années ont documenté les facteurs protecteurs liés à l'alimentation, notamment la consommation de légumes, de fruits et de grains entiers. Cet effet protecteur est associé à la teneur en fibres alimentaires, qui dilue, absorbe et élimine les cocarcinogènes, les carcinogènes et/ou les promoteurs de tumeurs présents dans l'intestin (Campos et al,2005).

3. Carcinogenèse du cancer colorectal

3.1. Etapes de la carcinogenèse

La majorité des cancers colorectaux (CCR) sont sporadiques, ce qui signifie qu'ils surviennent chez des individus sans antécédents familiaux de CCR ni mutations génétiques héritées augmentant le risque de CCR, représentant environ 60 à 65 % des cas. Ces cancers sont le résultat d'aberrations génétiques et épigénétiques somatiques acquises, attribuées à plusieurs facteurs de risque. Environ 25 % des CCR présentent des antécédents familiaux de CCR sans qu'un syndrome cancéreux héréditaire évident ne soit présent (Keum et Giovannucci, 2019).

Qu'il s'agisse de CCR sporadiques ou héréditaires, la carcinogenèse est un processus en plusieurs étapes reflétant des altérations génétiques qui transforment les tissus normaux

en tissus cancéreux. Ce processus se déroule en trois grandes phases : l'initiation, la promotion et la progression(Figure1.5). La durée de chaque phase est difficile à estimer, mais il faut souvent de nombreuses décennies pour que toutes les étapes soient accomplies (Carethers et Jung, 2015).

1.Initiation

Cette phase implique des dommages génétiques irréversibles causés par des agents cancérigènes chimiques, des espèces réactives de l'oxygène (ROS), des rayons ultraviolets, ainsi que des mutations héréditaires et spontanées. Ces dommages prédisposent les cellules affectées à une transformation néoplasique ultérieure, transformant ainsi les cellules normales en cellules initiatrices de la tumeur.

2.Promotion

Les cellules initiatrices de la tumeur se multiplient, entraînant une croissance anormale (néoplasie, tumeur).

3.Progression

Au cours de cette phase, les cellules tumorales bénignes subissent d'autres altérations génétiques et épigénétiques sélectives, se transformant en cellules cancéreuses malignes. Elles acquièrent alors des propriétés agressives et un potentiel métastatique. Cela signifie que la maladie devient plus agressive, avec le potentiel de se propager à d'autres organes ou tissus via la circulation sanguine ou le système lymphatique (Pitot et al, 1993).

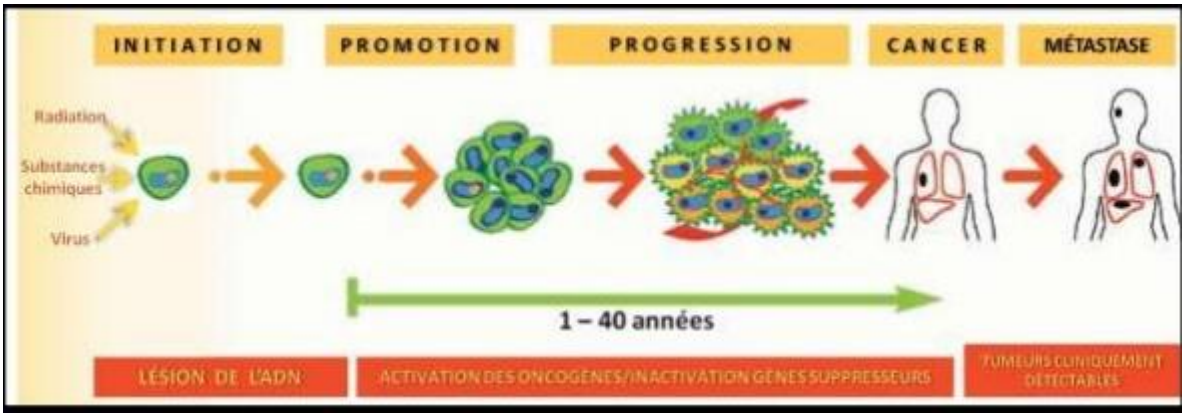


Figure 1.5 : Étapes de la cancérogenèse. (Croce, 2008)

3.2. Aspects moléculaires du développement du cancer colorectal

Sur le plan moléculaire, le processus de développement d'un adénome suivi d'un cancer colorectal implique une accumulation progressive de mutations géniques au sein du noyau des cellules épithéliales du côlon, ainsi que l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs(Figure1.6)(Jass et al,2002 ; Lièvre et Laurent-Puig, 2004).

Il existe deux principales voies de carcinogenèse colorectale, tous deux résultants d'une instabilité génétique : l'instabilité chromosomique, la plus courante, et l'instabilité des microsatellites, qui survient au niveau des nucléotides. Bien que ces deux voies conduisent à des lésions morphologiquement similaires (les adénomes), leur évolution vers le cancer diffère, avec une progression plus marquée dans la voie de l'instabilité des microsatellites **(Lièvre et Laurent-Puig, 2004).**

3.2.1 Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) résulte d'une série d'altérations génétiques affectant divers oncogènes, suppresseurs de tumeurs et gènes de stabilité de l'ADN. Ces altérations peuvent avoir différentes origines. Deux types d'instabilité génétique sont distingués : l'instabilité chromosomique (CIN pour chromosomalinstability), entraînant une perte significative du nombre de copies de gènes ou de fragments chromosomiques, et l'instabilité microsatellitaire (MSI pour microsatellite instability), caractérisée par des modifications au niveau des gènes contenant des séquences microsatellites. La séquence spécifique de mutations des oncogènes et des suppresseurs de tumeurs, conduisant à l'altération de voies de signalisation spécifiques, définit la progression du CCR. Ce processus est connu sous le nom de séquence de Fearon et Vogelstein(Fearon ER et al, 1990 ; MarkowitzSD.Bertagnolli MM, 2009).Les voies qui stimulent la prolifération cellulaire sont activées(comme Wnt et RTK [récepteurs à activité tyrosine kinase]), tandis que les voies de réparation de l'ADN, d'arrêt du cycle cellulaire et d'apoptose sont inhibées (comme TGF et p53).

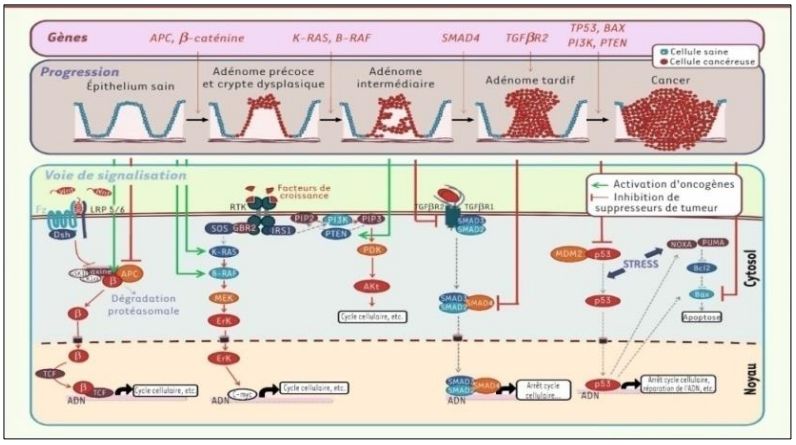


Figure 1.6: mécanisme moléculaire de CCR

3.2.2. Les voies de signalisation

3.2.2.1Lavoiedesignalisation Wnt : l'initiation de la cancérisation

Cette voie, bien que complexe, joue un rôle crucial dans l'embryogenèse et le renouvellement de l'épithélium des cryptes intestinales. Elle est sujette à de multiples altérations lors du processus d'oncogenèse et semble jouer un rôle central dans la transformation maligne des cellules du côlon. Les mécanismes de régulation de l'expression des gènes impliquent les ligands Wnt, leurs récepteurs et leurs effecteurs, notamment la β-caténine, la protéine APC (adénomatouspolyposiscoli) et la GSK3 (glycogène synthase kinase 3) (Figure1.7).

En l'absence de ligand Wnt, la formation du complexe axine composé d'axine, d'APC, de GSK3 et d'autres protéines conduit à la dégradation de la β-caténine. Cependant, suite à la liaison du ligand Wnt à son récepteur Frizzled, le corécepteur LRP5/6 (low-densitylipoproteinrelatedreceptorprotein) est recruté et phosphorylé, inhibant ainsi le complexe axine et empêchant la dégradation de la β-caténine. L'accumulation cytoplasmique de cette dernière permet sa translocation dans le noyau où elle se lie aux facteurs TCF/LEF et active des gènes cibles.

Une dysrégulation de cette signalisation Wnt/β-caténine a été observée dans la carcinogenèse colorectale. En effet, une mutation du gène APC est un événement clé dans la tumorigenèse intestinale, se produisant à la fois dans les formes familiales (polypose adénomateuse familiale) et sporadiques (où plus de 80 % des cas présentent une mutation

du gène APC). La majorité des mutations de ce gène entraînent la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle, incapable de dégrader la β-caténine, ce qui entraîne une accumulation de β-caténine libre et une signalisation de prolifération continue. La dysrégulation de la voie Wnt dans le cancer colorectal est également associée à l'invasion tumorale et au développement de la signalisation cellulaire (Lacave et al, 2005 ; Robert, 2011 ; L'allemain, 2006 ; Kinzler,1996).

La compréhension de ces premières perturbations est essentielle pour la détection précoce des CCR et leur traitement.

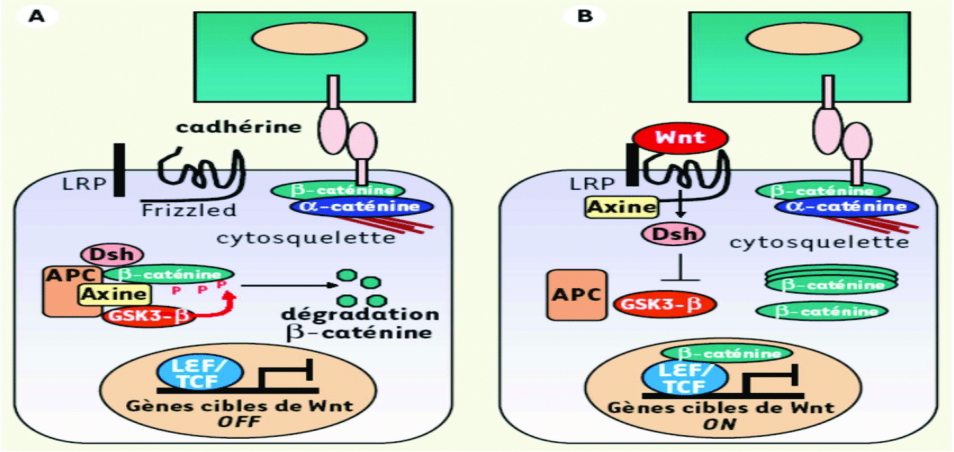


Figure 1.7 : LavoiedesignalisationWnt (reaserchgate)

3.2.2.2. La voie de signalisation du TGF

La famille du facteur de croissance transformant β (TGF-β) joue un rôle crucial dans la régulation d'une gamme étendue de réponses biologiques chez l'adulte. Le TGF-β peut avoir des effets inhibiteurs ou stimulateurs sur la prolifération cellulaire en fonction du contexte, ainsi que réguler le renouvellement de la matrice extracellulaire (MEC) et les interactions épithélio-mésenchymateuses pendant l'embryogenèse. Ses activités pléiotropes sont impliquées dans la réparation tissulaire et la modulation de la réponse immunitaire. Une altération de la signalisation du TGF-β peut entraîner des anomalies dans le développement embryonnaire et contribuer à diverses pathologies humaines, notamment le cancer.

Il existe trois isoformes humaines de TGF-β, TGF-β 1, TGF-β 2 et TGF-β 3, codées par trois gènes distincts. Ces isoformes présentent une structure similaire et sont

synthétisées par de nombreux types cellulaires sous forme d'un précurseur latent (LTGF-β) nécessitant une maturation pour se lier à des récepteurs spécifiques et induire une réponse cellulaire.

Les récepteurs du TGF-β appartiennent à deux sous-familles structuralement similaires, les récepteurs de type I et de type II (TβR I et TβR II). Le TGF-β se lie d'abord à TβR II, formant un complexe hétéromérique qui recrute ensuite TβR I et l'active par phosphorylation. La transduction du signal des récepteurs vers le noyau est principalement assurée par la phosphorylation de la famille de protéines cytoplasmiques conservées au cours de l'évolution, les Smads. Ce complexe phosphorylé migre ensuite dans le noyau où il agit en tant que facteur de transcription des gènes cibles de la voie du TGF-β, impliqués dans la différenciation cellulaire, l'inhibition de la prolifération, la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire et l'apoptose (Javelaud et al, 2004).

Dans les cellules normales, le TGF-β, via sa voie de signalisation, arrête le cycle cellulaire en phase G1, inhibe la prolifération, favorise la différenciation et induit l'apoptose. Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, des mutations peuvent affecter le TGF-β, perturbant sa régulation normale de la cellule. Cette forme mutée de TGF-β peut influencer les cellules environnantes du stroma, les cellules immunitaires, endothéliales et musculaires. Cela peut favoriser l'angiogenèse et l'immunosuppression, rendant la tumeur invasive. De plus, le TGF-β modifié peut altérer le comportement des cellules T, qui normalement attaquent les tumeurs(Figure1.8) (Friese et al, 2013).

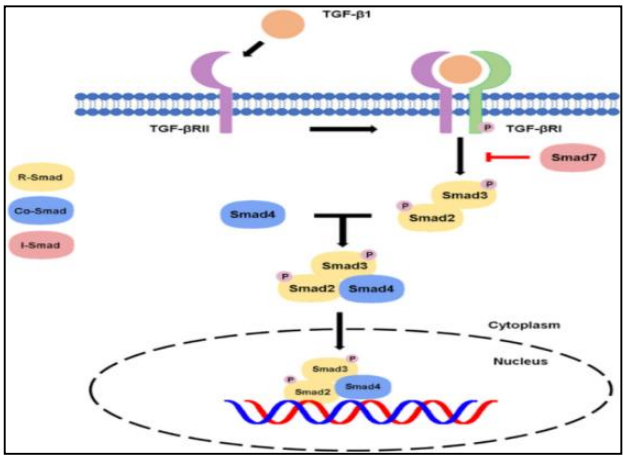


Figure 1.8 : LavoiedesignalisationduTGF (Biologie cellulaire et génétique du développement)

3.2.2.3. La voie de signalisationRAS

La voie de signalisation RAS est une voie clé dans la régulation des signaux de prolifération cellulaire, agissant par l'activation de nombreuses voies de signalisation en aval telles que RAF/MEK/ERK et PI3K/AKT (Figure 1.9).

La protéine RAS agit comme un commutateur au sein des voies de signalisation, alternantentre un état actif lié au GTP (Guanosine Tri-Phosphate), favorisant l'interaction avec d'autres molécules intracellulaires effectrices et l'activation de diverses voies de signalisations et un état inactif lié au GDP (Guanosine Di-Phosphate).

Dans de nombreux cancers, y compris le cancer colorectal, la voie de signalisation RAS est perturbée. Cette perturbation peut résulter de l'activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, ou de mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS. Les mutations de ces gènes confèrent aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR (Laurent-Pugal, 2010).

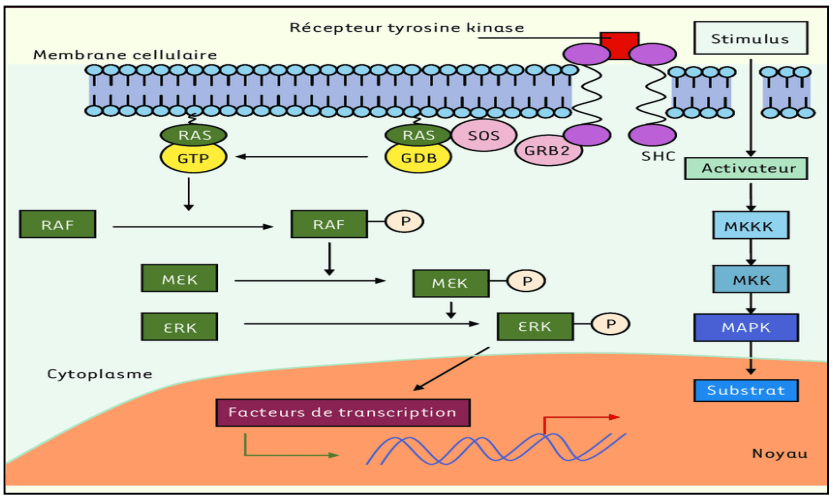


Figure 1.9 : LavoiedesignalisationRAS (reaserchgate)

3.2.2.4. La voie de signalisationP53

Le gène suppresseur de tumeur TP53, localisé sur le chromosome 17p, est désactivé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces altérations surviennent généralement à un stade avancé de la séquence adénome-cancer. La protéine p53 joue un rôle crucial dans la réponse aux lésions de l'ADN : elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S pour permettre la réparation de l'ADN avant la division cellulaire en induisant la transcription du gène inhibiteur du cycle cellulaire CIP/WAF1. En cas de lésions trop

importantes pour être réparées, elle induit également l'apoptose en activant la transcription du gène proapoptotique BAX (BCL-2 associated X protein). Ainsi, la p53 agit comme un gardien du génome, et son dysfonctionnement favorise l'accumulation d'altérations génétiques multiples (Figure1.10).

Dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+ (perte d'hétérozygotie), le gène TP53 est muté. La présence de mutations dans TP53 est associée à un pronostic défavorable. Par ailleurs, le gène BAX est altéré dans près de 50 % des tumeurs MSI+ (instabilité des microsatellites)(Simms et al, 2003 ; Westra et al, 2005 ; Aparicio, 2007).

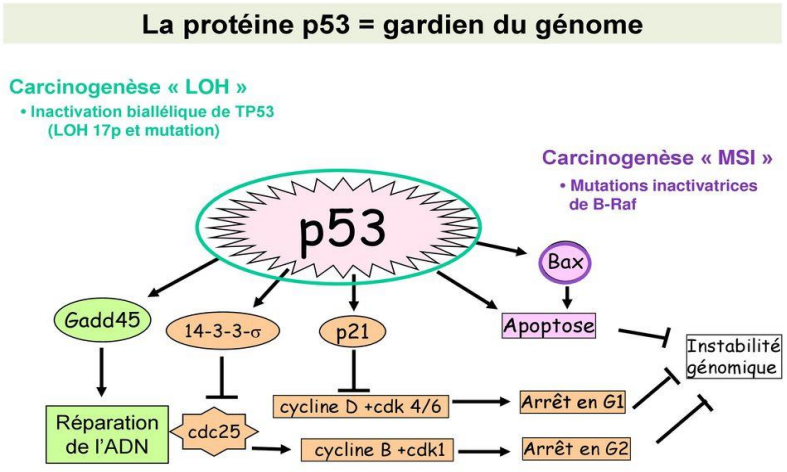


Figure 1.10 : La voie de signalisation P53

4. Stadification du cancer colorectal

La classification de la tumeur colorectale est basée sur son étendue à travers les différentes couches de la paroi du gros intestin, son implication des ganglions régionaux et la présence de métastases à distance. Cette évaluation est effectuée sur la pièce opératoire grâce à l'examen anatomopathologique. La stadification de la tumeur est essentielle pour déterminer le pronostic et sélectionner le traitement le plus adapté (Goldman et al. 2013).

Il existe différents systèmes de classification par stade:

4.1. Classification de Dukes

La classification de Dukes comporte 3 stades:

- **Stade A:** atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse ou de la musculeuse ;

- **Stade B:** atteinte de la musculeuse avec atteinte transpariétale au-delà de la sous-séreuse

- **Stade C:** envahissement ganglionnaire, quelle que soit l'extension tumorale dans la paroi(Duke, 1932).

D'autre part, la classification modifiée de Dukes comporte des stades en plus:

- **Stade A:** tumeur limitée à la muqueuse.

- **Stade B1:** tumeur limitée à la sous-muqueuse, pas d'invasion ganglionnaire.

- **Stade B2:** tumeurs confinées à la couche musculaire, pas d'invasion des ganglions lymphatiques.

- **Stade C1:** la tumeur n'a pas dépassé la paroi intestinale avec métastase ganglionnaire.

- **Stade C2:** la tumeur a dépassé la paroi intestinale avec des métastases ganglionnaires(Akkoca et al,2014).

4.2. Classification SEER

Le système SEER (Système de synthèse de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux) est l'un des deux systèmes (le 2^{e} est le système TNM) les plus courants de mise en scène du cancer (ACS, 2017). Le cancer colorectal est dit.

- **In situ:** lorsqu'il n'a pas envahi la paroi colique ou rectale ;

- Local: le cancer est développé dans la paroi rectale ou colique sans envahir les tissus avoisinants ;

- Régional: Le cancer a propagé à travers la paroi du colon ou du rectum et a envahi des tissus à proximité ou les ganglions régionaux ;

- Distant: le cancer s'est propagé à d'autres régions comme le foie **(ACS, 2017).**

4.3. Stades de CCR selon la classification TNM

TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases » (tableau 1). Ce système de classification est utilisé pour évaluer l'étendue d'un cancer colorectal. Trois critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM:

1- Taille et profondeur de la tumeur ;

2- Atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints ;

3- Présence ou non de métastases (INCa, 2008)

T	
TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ: intraépithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculeuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques ou péris rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
N	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques Régionaux

N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase (s) à distance
Regroupement en stades	
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1 N0 M0, T2 N0 M0
Stade II	T3 N0 M0, T4 N0 M0
Stade III	Quel que soit le T, N1 ou N2, M0
Stade IV	Quel que soit le T ou Le N, M1

Tableau 01 : Classification TNM (INCa, 2008)

Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV **:**

- **Stade 0:** la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.

- **Stade I:** la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (musculeuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pasatteints et il n'y a pas de métastase à distance.

- **Stade II:** les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou durectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

- **Stade III:** les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de latumeur.

- **Stade IV:** le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacementsou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons (INCa, 2008).

4.4. Symptômes du cancer colorectal

Au départ, le CCR ne provoque aucun symptôme et reste non détecté jusqu'à ce qu'il ait atteint un stade ultérieur, les symptômes les plus connus sont:

- Douleurs abdominales ;

- Modification du transit (diarrhée et constipation) ;

- Rectorragie ;

- Melena (selles noirâtres) ou sang dans les selles ;

- Anémie, environ 10 % des patients atteints d'anémie ferriprive ont un cancer colorectal ;

- Faiblesse et fatigue ;

- Perte de poids involontaire (ACS, 2019).

La modification du transit (diarrhée et constipation) est un symptôme plus fréquent dans les cancers du côté gauche, causée par un rétrécissement progressif de la lumière intestinale. Ces symptômes surviennent également dans d'autres affections gastro-intestinales.

5. Les biomarqueures tumoraux :

Les biomarqueurs tumoraux dans le cancer du côlon jouent un rôle crucial dans le diagnostic, la gestion et le suivi de la maladie.

5.1. Antigène carcinooembryonnaire (CEA)

Le CEA, ou antigène carcino-embryonnaire, est une protéine glycosylée générée par les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal lors du développement fœtal. Son utilisation courante comme marqueur sérique permet de suivre l'évolution de la maladie et la réaction au traitement chez les individus souffrant de cancer colorectal (Locker GY et al, 2006).

5.2. Antigène associé au carcinome embryonnaire (CA 19-9)

Bien qu'il soit plus souvent associé au cancer du pancréas, le CA19-9 peut également présenter des niveaux élevés chez certains patients atteints de cancer colorectal avancé. Il

peut servir d'indicateur pronostique et être utilisé pour évaluer la réponse au traitement (Locker GY et al, 2006).

5.3. Mutations du gène KRAS

Les mutations du gène KRAS sont courantes dans le cancer colorectal et sont liées à une résistance aux traitements ciblant le facteur de croissance épidermique (EGFR), tels que le cetuximab et le panitumumab. Elles revêtent donc une importance cruciale dans la prise de décision thérapeutique (Amado RG et al, 2008).

5.4. Mutations du gène BRAF

La mutation du gène BRAF est liée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Elle est fréquemment observée de manière exclusive par rapport aux mutations du gène KRAS (Di Nicolantonioet al,2008).

5.5. Microsatellite instability (MSI)

La MSI est une anomalie génétique résultant de l'accumulation d'erreurs de réplication de l'ADN, principalement au niveau des séquences microsatellites. Elle est liée à un risque plus élevé de cancer colorectal héréditaire non polypose (syndrome de Lynch) et peut affecter la réponse à certains traitements, notamment l'immunothérapie(Ribic CM et al,2003).

6. Evaluation du ratio Protéine C-Réactive/Albumine comme biomarqueur de l'inflammation au cours du cancer colorectal

Il est bien établi qu'il existe une relation entre l'inflammation et le cancer, bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore entièrement élucidés. On a signalé que l'inflammation associée au cancer pourrait accroître le risque de développement tumoral et d'angiogenèse (Grivennikov SI et al, 2010). La réponse inflammatoire en lien avec la tumeur comprend des cellules inflammatoires et divers médiateurs inflammatoires (Hanahan D et al, 2011). Des indicateurs d'inflammation systémique, tels que le rapport albumine/globuline, le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes/lymphocytes et le rapport lymphocytes/monocytes (LMR), ont été identifiés comme des marqueurs pronostiques dans de nombreuses tumeurs solides (Niwa Net al,2018 ; Ishizuka Met al,2016).

Récemment, un nouvel indice d'évaluation basé sur l'inflammation, le rapport protéine C-réactive/albumine (CAR), a été de plus en plus étudié pour sa valeur prédictive du pronostic des patients atteints de CCR (Ishizuka M et al,2016 ; Shibutani M et al,2016). Cependant, la pertinence du CAR en tant que marqueur pronostique dans le CCR suscite encore des débats (ClimentMet al, 2019 ; Tominaga T et al, 2016).

6.1. La protéine C-réactive

La protéine C réactive (CRP) a été découverte en 1930 par Tillet et Francis lors d'une infection aiguë à pneumocoques. Son nom vient de sa capacité à se précipiter en présence d'un polysaccharide spécifique du pneumocoque de type C, qui dépend du calcium (Debaty,2012). Produite par le foie en réponse à l'inflammation, principalement sous l'influence de l'IL-6, la CRP est l'une des premières protéines à apparaître lors d'une réaction inflammatoire (Roubille et al, 2008). Sa demi-vie est d'environ 6 à 8 heures, et sa concentration dans le sang commence à augmenter environ 6 heures après le début de l'inflammation, atteignant des niveaux pathologiques en moyenne 24 heures après le début de l'inflammation. Elle se normalise rapidement après la disparition de la source inflammatoire, et le retour de la CRP à ses valeurs physiologiques peut servir d'indicateur de l'efficacité du traitement (Borghini, 2013).

6.1.2. Structure de la protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP), membre de la famille des pentraxines, présente une structure homopentamérique(Dupuy et al, 2003). Formée de cinq sous-unités polypeptidiques identiques et non glycosylées. Chaque sous-unité est composée de 206 acides aminés, avec deux feuillets β et une hélice α (Thompson et al, 1999).La CRP possède deux faces distinctes : une face de "reconnaissance" comportant cinq sites de fixation à la phosphocholine et aux ions Ca2+, et une face "effectrice" avec des sites de fixation à C1q ainsi qu'éventuellement aux récepteurs Fc(Roux et al, 1983).Plusieurs isoformes de la CRP existent, dont la forme pentamérique native (CRPn) et l'isoforme monomérique (CRPm) (Figure1.11)(Taylor et van den Berg, 2007).

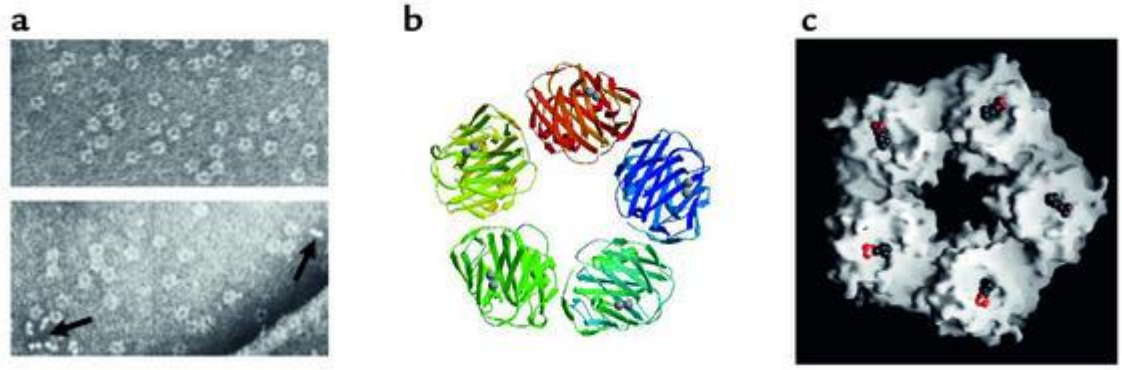


Figure 1.11 : La structure moléculaire et la morphologie de la CRP

6.1.3. Synthèse, distribution et catabolisme

La CRP est principalement produite par le foie en réponse à des signaux inflammatoires déclenchés par les médiateurs comme le TNF-α, IL-1 et IL-6 libérés par les phagocytes tissulaires (Black S, Kushner et al, 2004). L'activation de la production hépatique de CRP est régulée au niveau transcriptionnel par diverses cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IL-1β. Ces cytokines sont elles-mêmes régulées par le facteur de transcription STAT3, une protéine clé dans la transmission et la régulation des signaux cellulaires. L'expression de protéines telles que le «CCAAT/boxEnhancer Binding Protein» (C/EBP) et NF-κB, ainsi que plusieurs autres gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, contribue également à la régulation de la synthèse de la CRP au niveau hépatique.

Outre sa synthèse dans le foie, la CRP est également produite dans divers tissus et cellules, notamment le tissu adipeux, les neurones, les plaques athéroscléreuses, les monocytes, les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes. Il est donc possible que cette synthèse extra-hépatique influence les niveaux plasmatiques de CRP. Des observations en microscopie électronique ont montré une accumulation de la protéine C-réactive dans les membranes et la lumière de l'appareil de Golgi, ainsi que dans le réticulum endoplasmique granulaire et lisse après stimulation. La synthèse de la CRP diminue rapidement et cesse une fois que les concentrations d'IL-6 reviennent à la normale, avec une demi-vie d'élimination de 19 heures. Les niveaux de CRP augmentent en cas d'infection ou d'inflammation des tissus, avec un pic dans les 24 à 48 heures suivant le début du processus inflammatoire, et diminuent rapidement après la résolution de l'inflammation. La régulation post-traductionnelle de la CRP garantit une réponse plus rapide aux stimuli inflammatoires que la régulation transcriptionnelle. En outre, la CRP ne

pénètre généralement pas dans les sites d'inflammation, et seules de petites quantités associées aux toxines circulantes sont absorbées par les phagocytes. La plupart de la CRP est catabolisée dans le foie.

Une fois internalisée dans les hépatocytes, la CRP subit une dégradation par des enzymes lysosomales, notamment des protéases, qui la décomposent en peptides de taille plus réduite (Uhlar CM ; Whitehead AS,1999).

Les produits de dégradation de la CRP, ainsi que la CRP intacte non dégradée, sont excrétés par les hépatocytes dans la bile, qui est ensuite libérée dans le duodénum pour être éliminée du corps par les selles.

Une fois dans l'intestin, les produits de dégradation de la CRP sont finalement éliminés du corps par les selles (Gabay C. Kushner I, 1999).

6.1.4. Fonctions biologiques de la protéine C-réactive

La CRP possède une affinité pour divers ligands qui est dépendante du calcium, ce qui lui permet d'activer différents systèmes de défense de l'organisme. Lorsqu'elle se lie à ses ligands, la CRP peut activer le système du complément par la voie classique après liaison au C1q, déclenchant ainsi une série de mécanismes de défense tels que l'adhérence, l'activation du complément, l'opsonisation et l'activité des cellules phagocytaires(Bienvenu, 2003).

6.1.5. Dosage de la protéine C-réactive

Le dosage de la CRP peut être effectué dans le sérum ou le plasma. Il est essentiel d'utiliser une technique rapide car la protéine a une demi-vie courte(Bienvenu, 2003). Les méthodes couramment utilisées incluent l'immunonéphélémétrie et l'immunoturbidimétrie. Le prélèvement sanguin doit être réalisé sur anticoagulant EDTA, de sérum ou de sang capillaire, de préférence à jeun. Les résultats sont exprimés en mg/l(Mauris et al, 2005).

6.1.6. Rôle de la protéine C-réactive

Indicateur d'inflammation : La CRP est un marqueur sensible et largement utilisé pour détecter l'inflammation dans le corps, offrant des indices précieux sur la présence et la sévérité des réponses inflammatoires (Pepys MB et al 2003).

Prédicteur de risque cardiovasculaire: Les niveaux élevés de CRP sont corrélés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, permettant ainsi une évaluation du risque et une intervention précoce pour la prévention des maladies cardiaques (Ridker PM, 2003).

Surveillance de la réponse au traitement: La CRP peut être utilisée pour évaluer l'efficacité du traitement dans diverses conditions, aidant les cliniciens à ajuster les thérapies en fonction de la réponse inflammatoire du patient(Gabay C et al, 1999).

La CRP joue ainsi un rôle crucial en tant que biomarqueur dans la pratique médicale, fournissant des informations essentielles pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des patients dans divers contextes cliniques.

6.1.7. Inflammation et cancer colorectal

Dans le microenvironnement tumoral du cancer colorectal, une inflammation chronique est fréquemment observée, initiée par divers facteurs tels que des lésions épithéliales, des infections persistantes et des altérations du système immunitaire. Cette inflammation conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6), qui stimule le foie à produire la protéine C-réactive (CRP). Les cellules tumorales elles-mêmes, ainsi que les cellules immunitaires infiltrantes, peuvent contribuer à cette augmentation de la production de CRP dans le contexte du cancer colorectal.

La protéine C-réactive (CRP) peut favoriser la croissance tumorale de plusieurs façons, notamment en modulant l'inflammation, en stimulant l'angiogenèse, en inhibant l'apoptose cellulaire et en favorisant la progression métastatique.

1. **Activation du système inflammatoire**
   La CRP est générée en réaction à l'inflammation, mais elle peut aussi agir comme un amplificateur de cette inflammation en activant le système du complément et en favorisant la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-alpha). Cette activation prolongée de l'inflammation crée un microenvironnement favorable à la croissance et à la progression tumorale (Ballou SP et al, 1992).
2. **Stimulation de l'angiogenèse**
   La CRP peut stimuler la croissance des vaisseaux sanguins (angiogenèse) dans le microenvironnement tumoral en favorisant la production de facteurs de croissance

vasculaire. Cela fournit aux cellules cancéreuses les nutriments et l'oxygène essentiels à leur développement et à leur survie (Singh U et al, 2007).

3. **Promotion de la résistance à l'apoptose**

   La CRP peut inhiber l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, des cellules tumorales en modulant l'expression de différentes protéines régulant ce processus. Cela permet aux cellules cancéreuses de survivre et de proliférer de manière incontrôlée(Pai JK et al, 2004).

4. **Augmentation de la migration et de l'invasion cellulaire**

   La CRP peut stimuler la migration et l'invasion des cellules tumorales en augmentant l'expression de protéines impliquées dans la motilité cellulaire et en facilitant l'interaction des cellules tumorales avec leur microenvironnement(Nozoe T et al, 2011).

En associant ces mécanismes, la CRP peut instaurer un environnement propice à l'inflammation et à l'angiogenèse, favorisant ainsi la croissance, l'invasion et la dissémination des cellules tumorales. Cette interrelation entre l'inflammation chronique, la CRP et la progression tumorale constitue un aspect crucial de la biologie du cancer, offrant des opportunités pour la conception de nouvelles approches thérapeutiques visant à cibler l'inflammation dans le cancer.

6.2. L’albumine sérique humaine

L'albumine constitue la protéine prédominante dans le plasma sanguin humain, avec une concentration typique oscillant entre 35 et 50 g.L−1, et elle présente une demi-vie d'environ 15 à 19 jours. Synthétisée par le foie, la HSA (sérum albumine humaine) offre un double avantage en tant que vecteur pour les médicaments et les hormones de premier plan, tout en bénéficiant d'une structure native stabilisée par de multiples ponts disulfure. Les propriétés de transport de l'albumine sont étroitement liées à sa structure complexe(Figure 1.12).

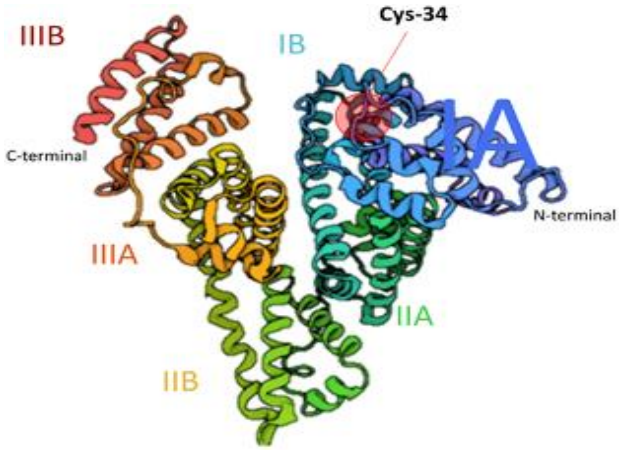


Figure 1.12 Structure tridimensionnelle de la HSA. Les 6 sous-domaines protéiques (IA à IIIB) sont illustrés par différentes couleurs.

6.2.1. Synthèse, distribution et catabolisme

La production hépatique de l'albumine est principalement régulée par la pression osmotique colloïdale ainsi que par les états inflammatoires. Elle peut également être influencée, bien que dans une moindre mesure, par l'état nutritionnel, les hormones telles que l'insuline, les cytokines et les nutriments (Peters T,1996).

Après sa synthèse, l'albumine est libérée dans la circulation sanguine où elle se déplace vers les tissus corporels. Du fait de sa petite taille et de sa structure globulaire, l'albumine peut aisément traverser les parois des capillaires pour atteindre les espaces interstitiels, assurant ainsi le transport de nutriments, d'hormones et d'autres substances vers les cellules(Peters T,1996).

L'albumine a une demi-vie relativement longue dans la circulation sanguine, estimée à environ 20 jours chez l'homme. Le catabolisme de l'albumine se produit principalement dans le foie et dans une moindre mesure dans les reins et les tissus périphériques. L'albumine est dégradée en peptides plus petits par des enzymes protéolytiques, et les produits de dégradation sont recyclés ou éliminés du corps par les reins (Curry S et al, 1998).

6.2.2. Les fonctions biologiques de l’albumine :

- Maintien de la pression osmotique colloïdale

L'albumine contribue à maintenir la pression osmotique colloïdale du plasma sanguin, ce qui est crucial pour le maintien de l'homéostasie hydrique et l'équilibre des fluides entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire(Curry S et al, 1998).

- Transport de substances

L'albumine agit comme un transporteur pour de nombreuses substances dans le sang, y compris les hormones, les médicaments, les acides gras, les ions, les métaux et d'autres composés bioactifs. Elle les transporte vers et depuis les tissus, aidant ainsi à maintenir l'homéostasie et à répondre aux besoins métaboliques de l'organisme(Peters T,1996).

- Tampon de pH

L'albumine agit comme un tampon de pH dans le plasma sanguin, contribuant à maintenir le pH sanguin dans une plage physiologique étroite. Elle aide à prévenir les variations extrêmes du pH qui pourraient compromettre les fonctions cellulaires et enzymatiques (Curry S et al,1998)

- Antioxydant

L'albumine possède également des propriétés antioxydantes et peut neutraliser les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène dans le plasma sanguin, aidant ainsi à protéger les cellules et les tissus contre les dommages oxydatifs(Roche M et al ,2008)

- Régulation de la viscosité sanguine

L'albumine contribue également à la régulation de la viscosité sanguine, ce qui peut affecter la circulation sanguine, la perfusion tissulaire et d'autres processus physiologiques (Currie GA et al,1972)

6.2.3. Dosage de l’albumine :

Le dosage de l'albumine est généralement effectué sur un échantillon de sang prélevé par une ponction veineuse. L'échantillon est recueilli dans un tube hépariné(Doumas BT et al, 1971).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour mesurer la concentration d'albumine dans le sérum ou le plasma sanguin, notamment :

- La méthode colorimétrique

Cette méthode repose sur la réaction de l'albumine avec des réactifs spécifiques, engendrant un changement de couleur proportionnel à la concentration d'albumine. La quantification est réalisée en mesurant l'absorbance de la solution à une longueur d'onde précise.

- La méthode immunochimique

Cette technique implique l'utilisation d'anticorps spécifiques ciblant l'albumine pour former un complexe immunologique détectable, généralement par immunoturbidimétrie ou par immunodosage en phase solide (ELISA).

- L'électrophorèse sur gel

Dans cette méthode, les protéines du sérum sont séparées en fonction de leur charge électrique, ce qui permet de quantifier l'albumine en comparant son intensité de coloration à celle des étalons connus. Les résultats du dosage de l'albumine sont habituellement exprimés en grammes par litre (g/L) ou en pourcentage de la concentration normale (Johnson AM, Olefsky JM, 1957).

6.2.4. ALBUMINE ET CANCER

Dans l'organisme hôte, le cancer représente un état de stress physiologique élevé, caractérisé par une hypoxie/nécrose tumorale et des lésions tissulaires locales. Pour tenter de contrer ces changements, l'organisme réagit en libérant systématiquement des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance. En réponse à ces stimuli, les hépatocytes isolés augmentent leur production de protéines de phase aiguë, notamment la protéine C-réactive (CRP), tandis que la production d'albumine diminue. Cette réaction est souvent associée à un déclin nutritionnel et fonctionnel chez les patients, en particulier ceux atteints d'un cancer avancé.

Il existe une association potentielle entre le cancer et les protéines plasmatiques. Les tumeurs agissent comme des pièges pour les protéines plasmatiques et utilisent leurs produits de dégradation pour favoriser la croissance tumorale. Dans des expériences où l'albumine sérique était radiomarquée ou conjuguée à des colorants, jusqu'à 25 % de la dose s'accumulait dans les tumeurs solides. L'albumine apparaît ainsi comme une source potentielle de nutriments pour la croissance tumorale. Il est intéressant de noter que des

preuves suggèrent un effet physiologique anticancéreux de l'albumine, grâce à ses propriétés antioxydantes et à son rôle dans la stabilisation de la réplication de l'ADN, entre autres fonctions. Ces caractéristiques soulignent les interconnexions complexes entre l'albumine et le cancer (Babson et al,1954).

La baisse du taux d'albumine chez les patients atteints de cancer n'a pas de raison principale claire, mais plusieurs mécanismes ont été avancés. Par exemple, les cellules cancéreuses peuvent produire des cytokines telles que l'interleukine 6 (IL-6), qui influencent la production d'albumine. De plus, la présence de micrométastases hépatiques peut stimuler les cellules de Kupffer à produire des cytokines telles que l'IL-1β, l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale, ce qui peut également impacter la synthèse de l'albumine. Cependant, chez les patients cachectiques atteints d'un cancer avancé du pancréas, le taux de synthèse fractionnel de l'albumine n'était pas différent de celui des sujets sains.

Par ailleurs, il a été démontré que chez les patients cancéreux, il y a une augmentation de la perméabilité vasculaire, entraînant un flux accru d'albumine à travers la paroi capillaire vers le compartiment extravasculaire. Cela est attribué à la libération du facteur de nécrose tumorale, qui peut accroître la perméabilité microvasculaire, provoquant ainsi une hypoalbuminémie. Cependant, seules de légères modifications des taux de fuite transcapillaire ont été observées chez les patients atteints de cancer avancé avec hypoalbuminémie, et ces taux étaient peu corrélés aux concentrations d'albumine sérique. Enfin, une augmentation disproportionnée de la dégradation de l'albumine, sans augmentation correspondante de sa synthèse, peut contribuer à l'hypoalbuminémie, comme l'illustrent les modèles murins porteurs de sarcomes par rapport aux témoins.

Malgré ces mécanismes complexes, l'albumine sérique reste un indicateur clinique central chez les patients atteints de cancer, servant à évaluer l'état nutritionnel, la sévérité de la maladie, sa progression et le pronostic. De plus, le taux d'albumine sérique s'est avéré être un facteur pronostique indépendant pour la survie dans divers cancers, notamment le mélanome, le cancer colorectal, du pancréas, du poumon, gastrique et du sein.

6.2.5. L’albumine et le cancer colorectal

L'albumine est fréquemment utilisée comme indicateur de l'état nutritionnel des patients, et des concentrations réduites sont généralement liées à la malnutrition chez les individus atteints de cancer colorectal avancé(Ottery FD, 1996)

Le cancer colorectal avancé peut altérer la fonction hépatique, entraînant une diminution de la synthèse d'albumine (McMillan DC,2009).L'inflammation chronique joue un rôle crucial dans la progression du cancer colorectal. Cette inflammation peut affecter la production hépatique d'albumine, conduisant ainsi à des niveaux réduits chez les patients atteints de cette maladie (Gupta D, Lis CG,2010).

Des études ont montré que des niveaux bas d'albumine sont associés à un pronostic moins favorable chez les patients atteints de cancer colorectal (Roxburgh CS, McMillan DC, 2010).

7.Ratio CRP/Albumine

Le ratio protéine C-réactive/albumine (CRP/Alb), composée de la CRP et de l'albumine, était initialement utilisé pour évaluer le pronostic des patients admis en médecine d'urgence et atteints de sepsis (Fairclough E et al, 2009 ; Ranzani OT et al, 2013)

Récemment, la capacité pronostique de la CRP/Alb a été rapportée chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (Kinoshita A et al,2015), de cancer gastrique (Liu X et al, 2015) et de carcinome épidermoïde de l'œsophage (Xu XL et al, 2015 ; Wei XL et al. 2015).Une CRP/Alb préopératoire élevée a été associée à une mauvaise survie chez les patients atteints des cancers mentionnés. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a été menée pour clarifier la signification clinique et la valeur pronostique de ce marqueur dans le cancer de l'ovaire.

7.1. La valeur pronostique du rapport préopératoire entre la protéine C-réactive et l'albumine dans le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire présente le taux de mortalité le plus élevé parmi toutes les malignités gynécologiques dans le monde entier. En effet, le cancer de l'ovaire a été étroitement lié à l'inflammation (Shan W et al, 2009)

Des études ont montré que le rapport CRP/Alb restait un marqueur pronostique indépendant pour une mauvaise survie chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, avec une maladie résiduelle, le stade tumoral et l'âge, suggérant que le CRP/Alb peut être utilisé comme un facteur complémentaire pour stratifier les patientes atteintes de cancer de

l'ovaire en différents groupes pronostiques pour un traitement adapté (Yubo Liu et al,2017).

7.2. Rôle pronostique du rapport protéine C-réactive/albumine chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques

Les études ont montré que le rapport CRP/Alb est un prédicteur pratique et précis des résultats de survie dans le CG. Un rapport CRP/Alb élevé prédit également la progression tumorale. Cependant, en raison de plusieurs limitations de cette étude, des essais à grande échelle incluant des patients de diverses ethnies sont nécessaires pour valider nos résultats (Fang Y et al, 2021).

7.3. Le ratio CRP/Albumine comme un biomarqueur de l'inflammation au cours du cancer colorectal

Le ratio protéine C réactive (CRP) / albumine est proposé comme un biomarqueur de l'inflammation dans le cancer du côlon.

En utilisant le ratio CRP/albumine, on combine deux marqueurs complémentaires de l'inflammation : CRP comme marqueur d'inflammation. Son augmentation dans le sang est associée à des processus inflammatoires et l'albumine comme indicateur de l'inflammation et de la nutrition Des niveaux bas d'albumine peuvent être observés dans les situations d'inflammation chronique (la réaction inflammatoire mesurée par la CRP et l'état nutritionnel et inflammatoire reflété par l'albumine).

Des recherches ont suggéré que l'inflammation systémique, mesurée par des biomarqueurs tels que la CRP et l'albumine, est associée au pronostic dans le cancer du côlon. Les patients présentant un ratio CRP/albumine élevé ont tendance à avoir un pronostic moins favorable.

La valeur de la réponse inflammatoire systémique a été examinée de manière approfondie dans le cancer colorectal. Après les premières observations des années 1980 à 1990, un niveau élevé de protéine C-réactive préopératoire a été rapporté comme prédicteur de la récurrence précoce et du décès lié au cancer colorectal. De plus, trois études distinctes ont rapporté que l'hypoalbuminémie préopératoire était associée à une récurrence tumorale précoce et au décès suite à une résection potentiellement curative

pourle cancer du côlon et rectal. Dans ces études, différentes valeurs seuils pour les concentrations circulantes de protéine C-réactive et d'albumine ont été rapportées.

Cependant, une concentration de protéine C-réactive de plus de 10 mg/l et une concentration d'albumine de moins de 35 g/l indiquent de manière cohérente un résultat moins favorable pour le cancer colorectal. La valeur pronostique du GPS mesurée préopératoire dans le cancer colorectal a été rapportée pour la première fois en 2007(Göransson J et al, 1996 ; McMillan DC et al,2003).

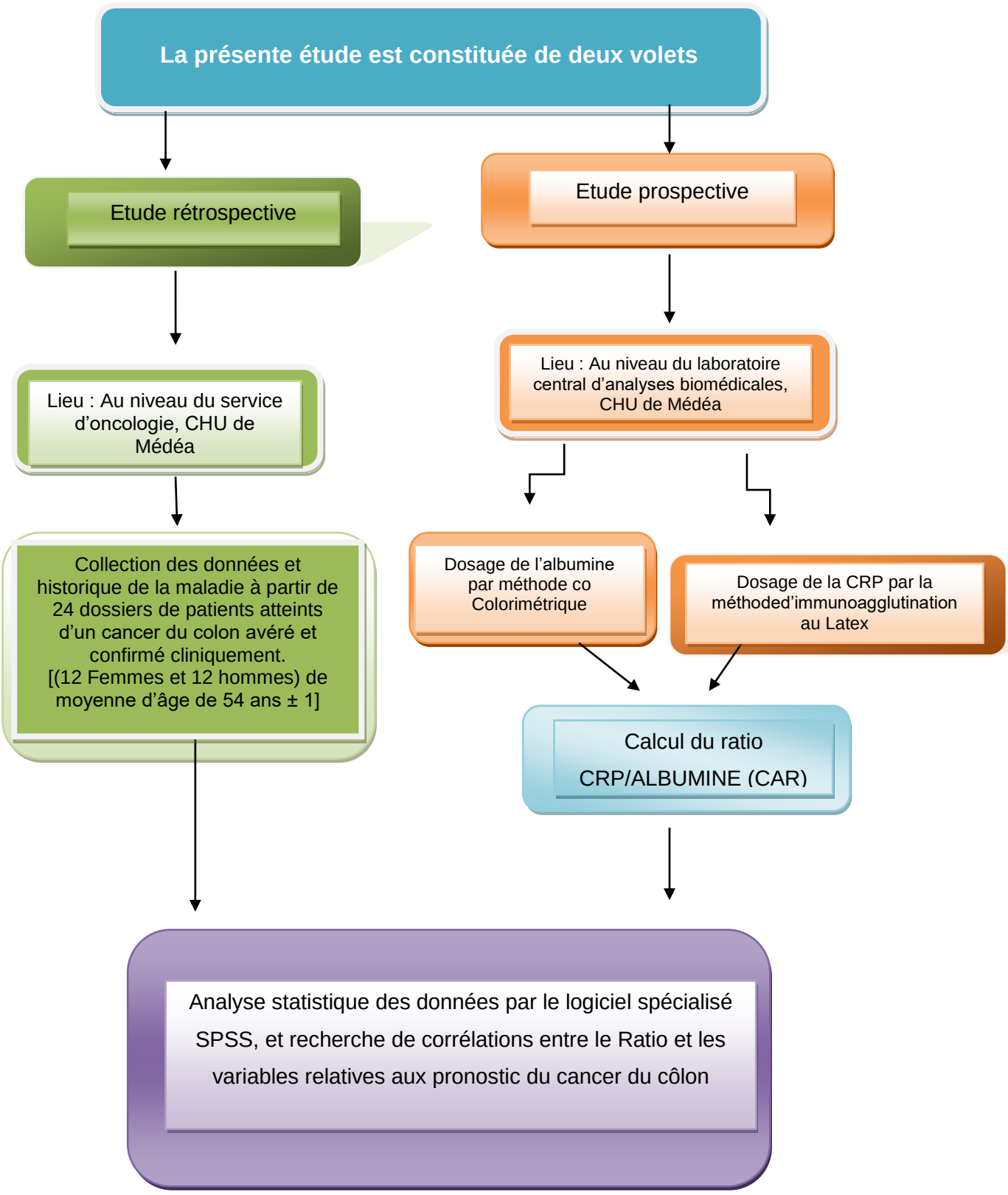
Un GPS de zéro était associé à un taux de survie de cancer à 3 ans de 95%, comparé à un GPS de deux, qui conférait un taux de survie à 3 ans de 61%. Lorsque les patients de stade II ou de Dukes B étaient analysés séparément, les patients avec un GPS de zéro avaient un taux de survie de cancer à 3 ans de 99%, et ceux avec un GPS de deux avaient un taux de survie de 72%. La valeur pronostique du GPS a été examinée par la suite uniquement dans le cancer du côlon et, en outre, a été rapportée comme étant indépendante des caractéristiques tumorales pathologiques à haut risque dans la maladie sans ganglions, ainsi que de l'infiltration des cellules inflammatoires tumorales. Le GPS est également observé comme étant supérieur à d'autres marqueurs de la réponse inflammatoire, tels que le NLR, et le rapport plaquettes/lymphocytes dans la maladie opérable primaire. De plus, le GPS a été validé par un groupe japonais qui a rapporté que le GPS était supérieur à l'antigène carcino-embryonnaire, au CA 19-9(Ishizuka M et al, 2009), et à d'autres marqueurs de tumeur dans la prédiction de la survie. Walsh et ses collègues ont examiné la valeur pronostique d'un autre score basé sur l'inflammation, le NLR, chez les patients atteints de cancer colorectal opérable primaire (Walsh SR et al, 2005). Ils ont rapporté qu'un NLR de plus de cinq était lié à une survie spécifique au cancer plus faible, mais que le score n'était pas indépendant du stade tumoral (Roxburgh CS et al ,2010).

Chapitre II

Matériels et méthodes

CONCEPTION DE L'ETUDE

Study Design



2. Chapitre II. Matériels et méthodes

2.1 Population étudiée

La présente étude comporte deux volets importants que sont l'étude prospective et l'étude rétrospective.

- **L'étude rétrospective :** Elle est basée sur le recueil d'informations cliniques de patients atteints de cancer du côlon à partir de 24 dossiers.
- **L'étude prospective** : Elle a pour but de la mesurer les concentrations de CRP et de l'albumine sérique d'où résultent mathématiquement les ratios CRP /Albumine, elle a été menée sur des sérums sanguins prélevés chez vingt 24 patients, atteints de du même cancer [(12 Femmes et 12 hommes) de moyenne d'âge de 54 ans ± 1]. Enfin, l'étude est étoffée par l'analyse statistique appliquant les tests de corrélations à l'aide du logiciel Excel.

Les échantillons sanguins sélectionnés pour cette étude ont été recueillis au niveau de laboratoire central de l'hôpital Mohamed Boudiaf à Médéa.

1.2. 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 le 03/03/2024, par la direction des ressources humaines, DSP de Médéa (Annexe).

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. » (Declaration of Helsinki 2004 – The World Medical Association).

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 sujet.

1.3 Le cadre spatio-temporel de la réalisation des prélèvements

Les tubes ont été centrifugés après chaque prélèvement à 3500 tours/min, pendant 10 minutes. Les échantillons ont été acheminés au niveau du Laboratoire centrale de l'hôpital Mohamed Boudiaf à Médéa.

Les prélèvements se sont déroulés au cours de la période allant du, 03 mars 2024 jusqu'au 01 juin 2024.

24 prélèvements sont réalisés au laboratoire de l'hôpital Mohamed Boudiaf à Médéa.

1.4 Les critères d'inclusion

- Les patients inclus dans cette étude sont tous les patients atteints du cancer colorectal de différents stades et différents sexe et âges, varie entre 51 ans et 82 ans pour les hommes et entre 37 ans et 83 ans pour les femmes.
- Les prélèvements sont effectués la matinée.
- 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 (Annexe).

1.5 Les critères d'exclusion

- La présence d'une autre pathologie importante ou systémique pouvant altérer les résultats de la recherche.
- L'Hémolyse du sérum recueilli.

1.6 Préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont recueillis dans des tubes secs et héparinés (l'héparine comme anticoagulant) entre 03 cc et 04 cc du sang dans chaque tube.

Ensuite les échantillons sont centrifugés à 3500 tours / min pendant 10 min dans une centrifugeuse de paillasse réfrigérée universelle (NF1200).

Les sérums sont recueillis dans des tubes Eppendorf, le prélèvement et subdivisé en plusieurs tubes.

Chaque échantillon doit être identifié, à partir d'une étiquette autocollante, et doit résister à la congélation afin d'éviter la dégradation de l'encre.

Nous avons mis les échantillons en ordre sur un portoir dans la boîte appropriée.



Figure 2.1 Prélèvements sanguins recueillis dans des tubes secs et tubes héparinés



Figure2.2 Centrifugation (NF 1200) Obtention de la phase sérum



Figure 2.3 : la mise des échantillons en ordre sur un portoir.

2.1 Matériel

Spectrophotomètre	**Congélateur**	**Réfrigérateur**
Micropipettes	**cônes tubes Eppendorfs**	**kit de dosage de la CRP**
kit de dosage de l'albumine	**Cellules de Malasesez**	**Centrifugeuse**
Portoirs pour les tubes	**Bain marie**	**Vortex**
Lame	**Tube d'eau distillée**	**un tampon pour mélanger**

2.2 Réactifs et solution

A. Pour la CRP

- L'échantillon (sérum)
- Flacon R1 : CRP-Latex
- Flacon R2 : Contrôle Positif Sérum humain contenant de la CRP.
- Flacon R3 : Contrôle Négatif Sérum humain exempt de CRP.
- Eau distillée pour dulie les sérums au cas du résultat positif.



Figure 2.4 : le test CRP

A.1. Méthodologie

A.1.1. Signification clinique

La protéine C-réactive est une protéine de la phase aigüe, présente dans le sérum de patients sains, et qui peut augmenter significativement dans la majorité des procédés infectieux bactériens et viraux, des tissus endommagés, d'inflammation et de néoplasies malignes.

L'augmentation de la concentration de la CRP a lieu quelques heures après l'inflammation et peut atteindre des niveaux de 300mg/L en 12-24 heures.

A.1.2. Principe du test CRP-LATEX

C'est un test d'agglutination sur lame destiné à la détermination qualitative et semi quantitative de la protéine CRP dans le sérum humain après centrifugation 10 minutes à 3500 tours/min(Tillet et al,1930).

Le réactif CRP est une suspension de particules de LATEX polystyrène recouvertes d'anticorps (IgG) anti CRP humain. Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible. Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L (Dawson et al,1957)**.**

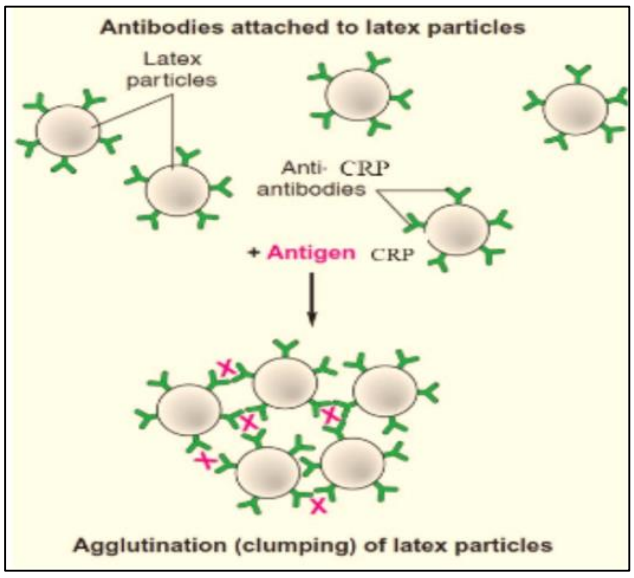


Figure 2.5 : Agglutination des particules de Latex

A.1.3. Technique d'immunoagglutination

L'agglutination se produit lorsque des particules d'antigène se regroupent en amas, appelés agglutinants, suite à la fixation d'anticorps agglutinants spécifiques. Ces amas agglutinants peuvent être observés à l'œil nu ou au microscope.

L'agglutination est directe lorsque les antigènes particulaires situés sont agglutinés après leur simple mise en contact avec l'anticorps.

L'agglutination est indirecte lorsque l'on doit préalablement coupler les antigènes à des supports naturels ou synthétiques.

A.1.4. Mode opératoire Réactifs

-Flacon R1 : CRP-Latex

-Flacon R2 : Contrôle Positif Sérum humain contenant de la CRP.

-Flacon R3 : Contrôle Négatif Sérum humain exempt de CRP.

A.1.5. Méthode qualitative (Fiche technique test CRP-LATEX-BIOLABO)

1-Amener le latex, les contrôles et les échantillons à tester.

2-Placer une goutte de contrôle positif (50ul) sur le puits 1 de la lame, et une goutte de contrôle négatif (50ul) sur le puits 2.

3- A l'aide d'une pipette, pipeter 50µl de chaque sérum non dilué sur les puits.

4-Secouer le réactif latex, placer une goutte 50ulsur chaque puits à côté des échantillons.

5- Homogénéiser le mélange réactionnel sur chaque puits en l'étalant sur toute la surface du puits.

6-Mélanger par rotation de la lame (80-100 tours/min), pendant 2 minutes et lire immédiatement sous une lumière directe.

NOTE : des résultats faussement positifs peuvent apparaitre si le test est lu après 2 min. Méthode semi-quantitative Le test semi-quantitatif peut être effectué selon le même mode opératoire que le test qualitatif en réalisant des dilutions du spécimen dans NaCl 9 g/L comme suit :

Dilution	1/2	¼	1/8
Sérum d'échantillon	100uL		
Solution saline	100uL	100Ul	100uL
Volume d'échantillon	50uL	50Ul	50uL
Résultats (concentration) 6*Inverse de la dilution	6*2=12	6*4=24	6*8=48

Tableau 02 : Méthode semi-qualitatif du test CRP



Figure 2.6 : dépôts de 50ul du sérum et 50uL du réactif



Figure 2.7 : Résultat positif (une agglutination)



Figure 2.8 : la dilution

B. Pour l'albumine

L'échantillon sérum

Flacon albumine Reagent set

Tube sec

B.1. Principe du dosage de l'Albumine

Le test de l'albumine humaine est un test immunologique utilisé pour détecter et quantifier la présence d'albumine, une protéine présente dans le sérum sanguin, l'urine et d'autres liquides biologiques.

Ce test est largement utilisé en médecine pour évaluer la fonction rénale, diagnostiquer et surveiller les maladies rénales et hépatiques, et évaluer les pertes de protéines dans les urines, entre autres applications. Il est important de noter que la précision et la fiabilité des résultats dépendent de la qualité des réactifs utilisés et de la technique de manipulation de l'échantillon.

B.2. Méthodologie

La doser de l'albumine dans le sérum ou le plasma peut être réalisé par différentes méthodes, dont les plus courantes sont la méthode colorimétrique et la méthode électrophorétique.

1. Préparer les échantillons : Les échantillons de sérum ou de plasma doivent être prélevés et centrifugés pour séparer les cellules du liquide. Le sérum ou le plasma ainsi obtenu est utilisé pour l'analyse (10uL). Assurez-vous que les échantillons sont stockés et manipulés correctement pour éviter toute dégradation de l'albumine.

2. Préparer les réactifs : Préparer les réactifs nécessaires à la méthode choisie. Cela peut inclure des solutions tampons, des réactifs de coloration ou des gels pour la méthode électrophorétique. Assurez-vous que tous les réactifs sont préparés selon les instructions du fabricant et sont prêts à être utilisés.
3. Calibrer: Avant de commencer l'analyse, calibrez l'appareil de mesure en utilisant des standards d'albumine de concentrations connues. Cela permettra de créer une courbe de calibration qui sera utilisée pour convertir les lectures de l'appareil en concentrations d'albumine.
4. Analyser les échantillons : Pour la méthode colorimétrique, les échantillons sont mélangés avec un réactif spécifique qui réagit avec l'albumine pour former un complexe coloré. La densité optique de ce complexe est mesurée à une longueur d'onde spécifique à l'aide d'un spectrophotomètre. Pour la méthode électrophorétique, les échantillons sont déposés sur un gel et soumis à une électrophorèse. L'albumine migrera à une position caractéristique sur le gel, où elle pourra être visualisée et quantifiée.
5. Calculer des résultats : Utilisez la courbe de calibration pour convertir les lectures de l'appareil en concentrations d'albumine. Les résultats sont souvent exprimés en g/dL ou en g/L, selon l'unité de mesure utilisée.
6. Contrôler la qualité : Assurez-vous de mettre en place des procédures de contrôle qualité pour garantir la fiabilité des résultats. Cela peut inclure l'utilisation de contrôles positifs et négatifs, ainsi que la vérification régulière de la précision de l'appareil de mesure.
7. Interprétation des résultats : Une fois les résultats obtenus, ils doivent être interprétés en tenant compte du contexte clinique et des valeurs de référence appropriées. Des niveaux anormaux d'albumine peuvent être indicatifs de diverses conditions médicales, notamment des troubles hépatiques, des maladies rénales ou des déséquilibres nutritionnels.

Il est important de suivre scrupuleusement le protocole spécifique recommandé par le fabricant de l'appareil ou des réactifs, ainsi que les normes de bonnes pratiques de laboratoire pour assurer des résultats précis et reproductibles.

	Hommes (g/L)	Femmes (g/L)
Nouveau-né	34_42	34_42
1mois-3ans	38_47	38_47
4-16ans	39_49	39_49
17-50ans	40_50	38_48
51-80ans	37_47	35_45
>80ans	36_47	35_43

Tableau 03 : les valeurs normales de l'albumine



Figure 2.9 : pipettes utilisés



Figure2.10 : dépôt du sérum et du réactif



Figure 2.11 Le dépôt dans un bain marie



Figure 2.12: Réglage du chronomètre pendant2 min



Figure 2.13 : La lecture des résultats en utilisant le spectrophotomètre

2.3 Analyse Statistique

Après avoir mesuré le taux de la CRP et le taux de l'Albumine, on passe à enregistrer les résultats et remplir les tableaux par les données récoltées à partir des dossiers et tests au laboratoire.

Les tests réalisés sont : le test de corrélation de Pearson pour la normalité des variables et l'homogénéité des variances et le test non paramétrique de Spearman pour tester l'existence de corrélations entre ratio et les autres variables. Avec le logiciel EXCEL.

Chapitre III

Résultats et interprétation

3.1 Résultats et interprétation des données statistiques

L'analyse des données statistique a été réalisée par l'utilisation du Microsoft Excel.Les variables : Ratio, âge de la maladie, stade de la tumeur et CRP ne proviennent pas d'une population normale, on applique alors le test non paramétrique de Spearman pour tester l'existence de corrélations entre ratio et les autres variables, car l'une des conditions d'application du test de corrélation de Pearson est que les variables doivent provenir d'une population normale.

Les résultats de notre étude tendent vers l'hypothèse nulle, établissant une absence de corrélation et/ou d'association entre le ratio CRP/Albumine et les différents paramètres exprimant l'évolution du cancer du côlon et le pronostic clinique tels : la stadification de la maladie ou la présence de métastases. De même, aucune relation associative n'a pu être relevée entre ce même Ratio et d'autres paramètres comme l'âge du patient, l'âge de la maladie, le statut BRAF et KRAS, le type de traitement ou même la localisation de la tumeur. A contrario, une corrélation importante a été observée entre le ratio CRP/albumine et les niveaux de CRP individuels.

Les résultats indiquent qu'il n'a pas de relation d'aucune variable nominale avec ratio même les nuages de points indiquent une forte dispersion et aucune relation ne peut être envisagée.

3.1.1 Répartition des patients selon l'âge (population étudie)

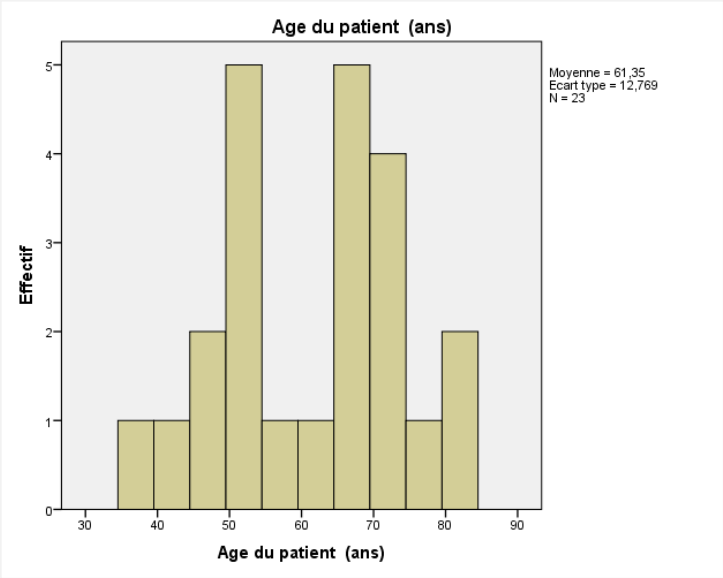


Figure 3.1 Répartition des patients selon l'âge

3.1.2 Répartition des patients selon l'âge de la maladie

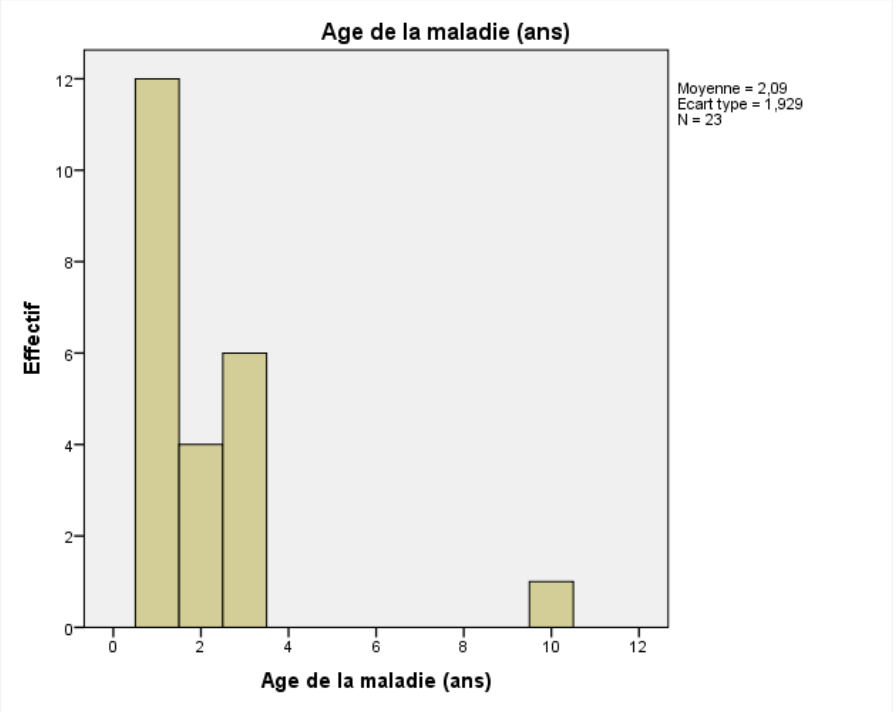


Figure3.2 Répartition des patients selon l'âge de la maladie

3.1.3 Répartition des patients selon le stade de la tumeur

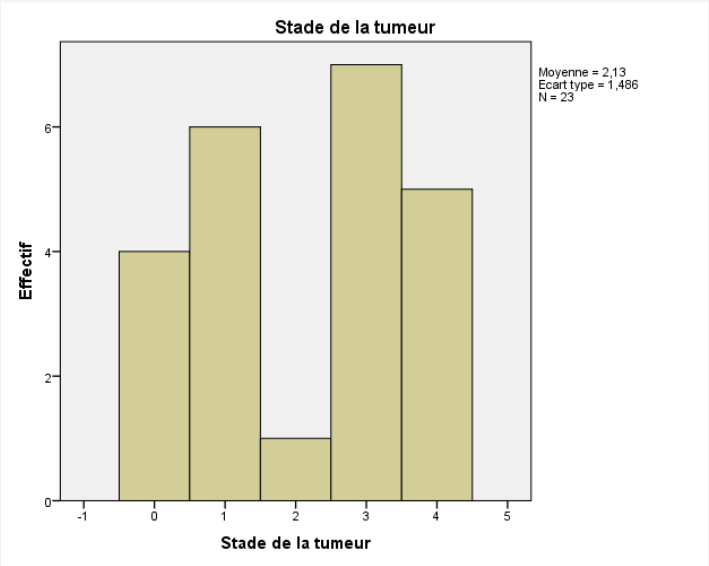


Figure3.3 Répartition des patients selon le stade de la tumeur

3.1.4 Répartition des patients selon le taux de la CRP

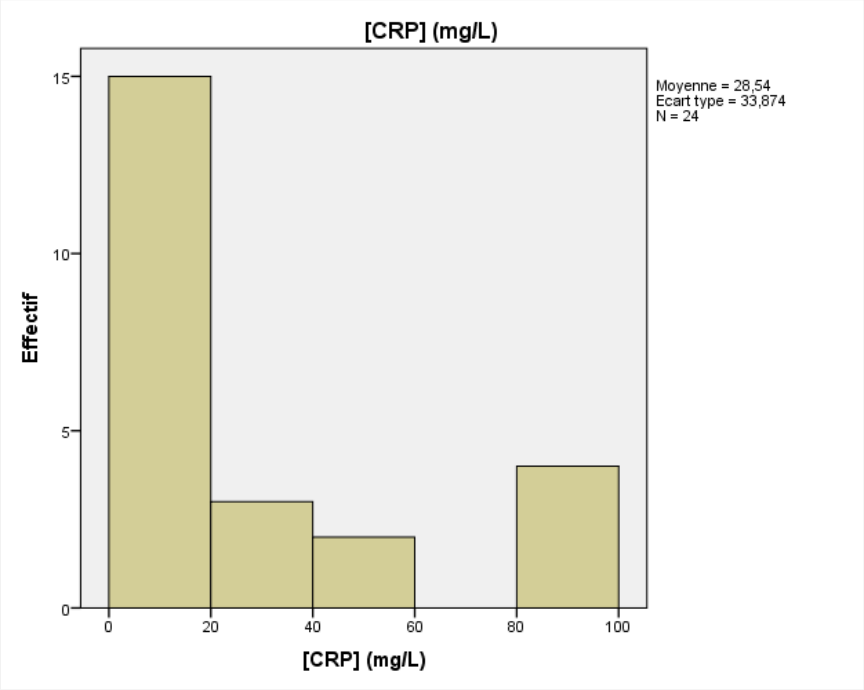


Figure 3.4 Répartition des patients selon leurs taux de la CRP

3.1.5 Répartition des patients selon leurs taux de l'Albumine

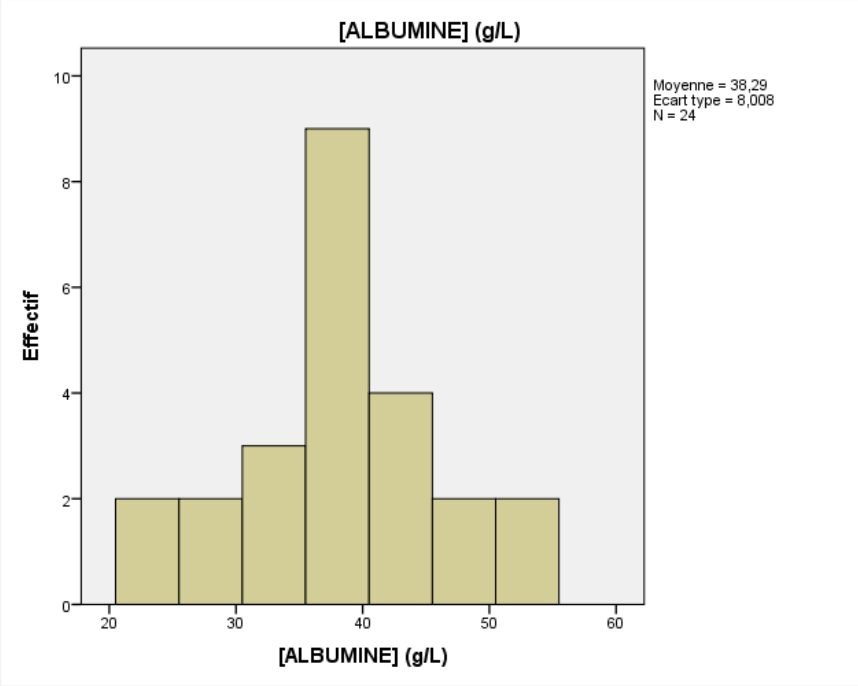


Figure 3.5 Répartition des patients selon leurs taux de l'albumine

3.1.6 Répartition des patients selon le Ratio CRP/ALBUMINE

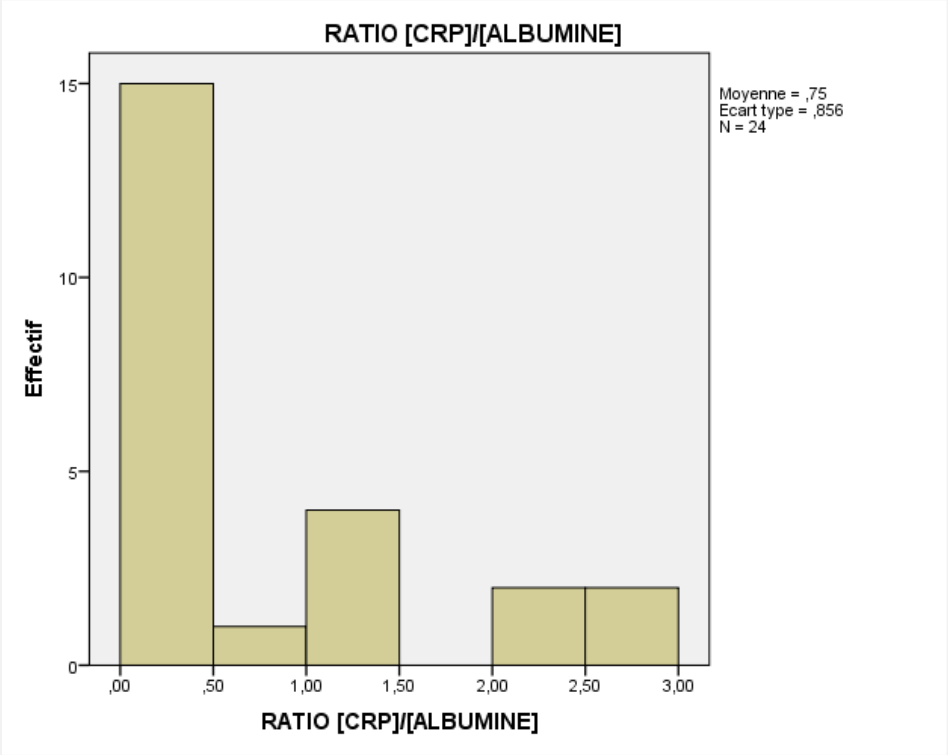
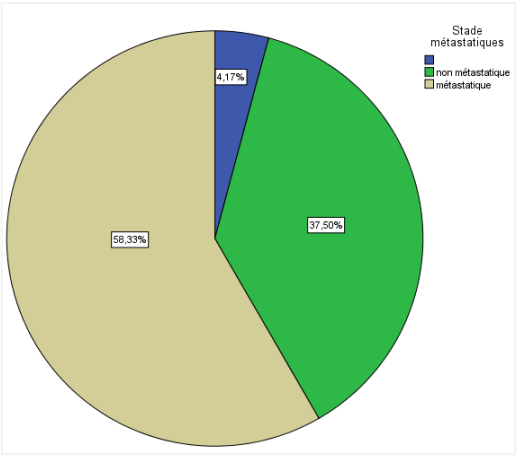


Figure 3.6 Répartition des patients selon le ratio CRP/ALBUMINE

3.1.7 Répartition des patients selon le stade métastatique



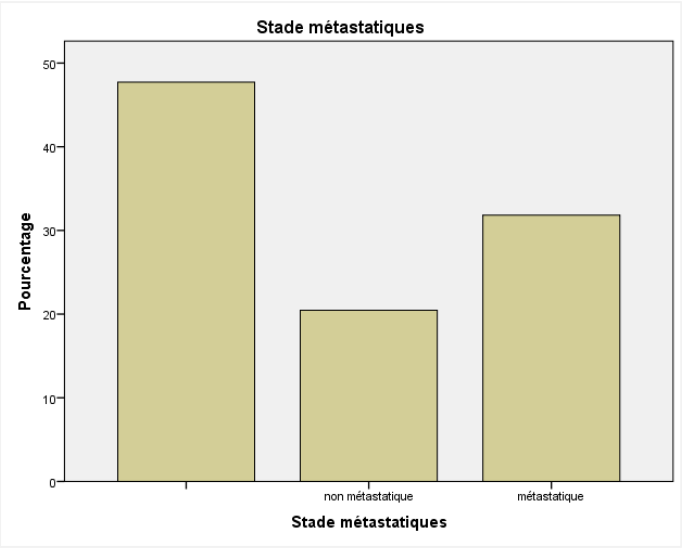


Figure 3.7 Répartition des patients selon le stade métastatique

3.1.8 Répartition des patients selon le genre

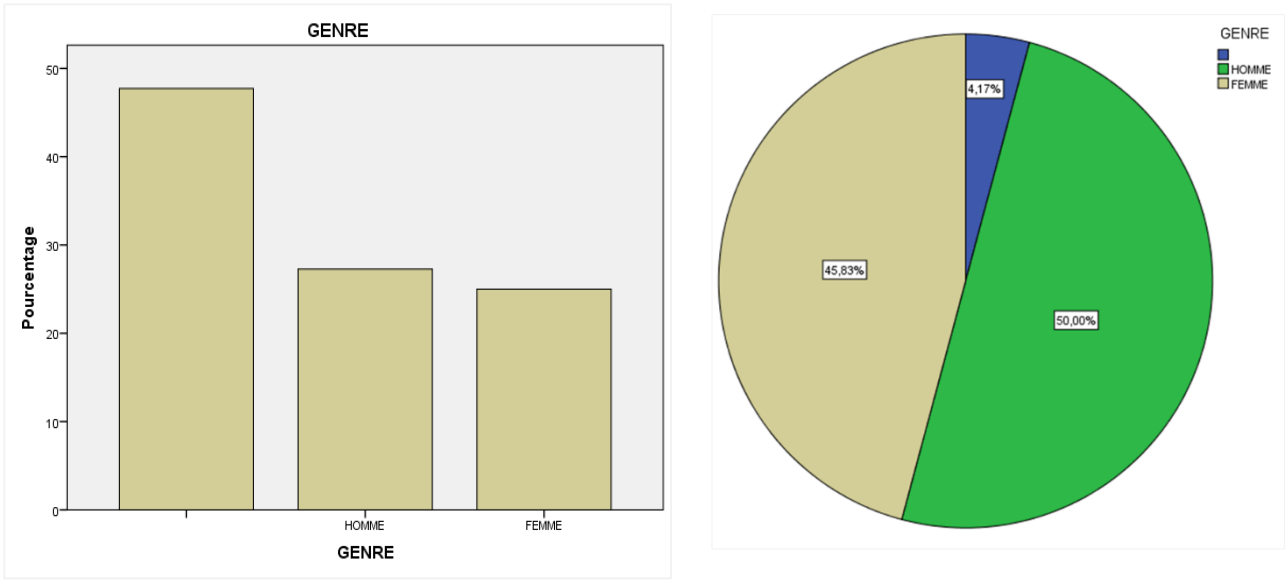


Figure3.8 Répartition des patients selon le genre

3.1.9 Répartition des patients selon le statut KRAS et le statut BRAF

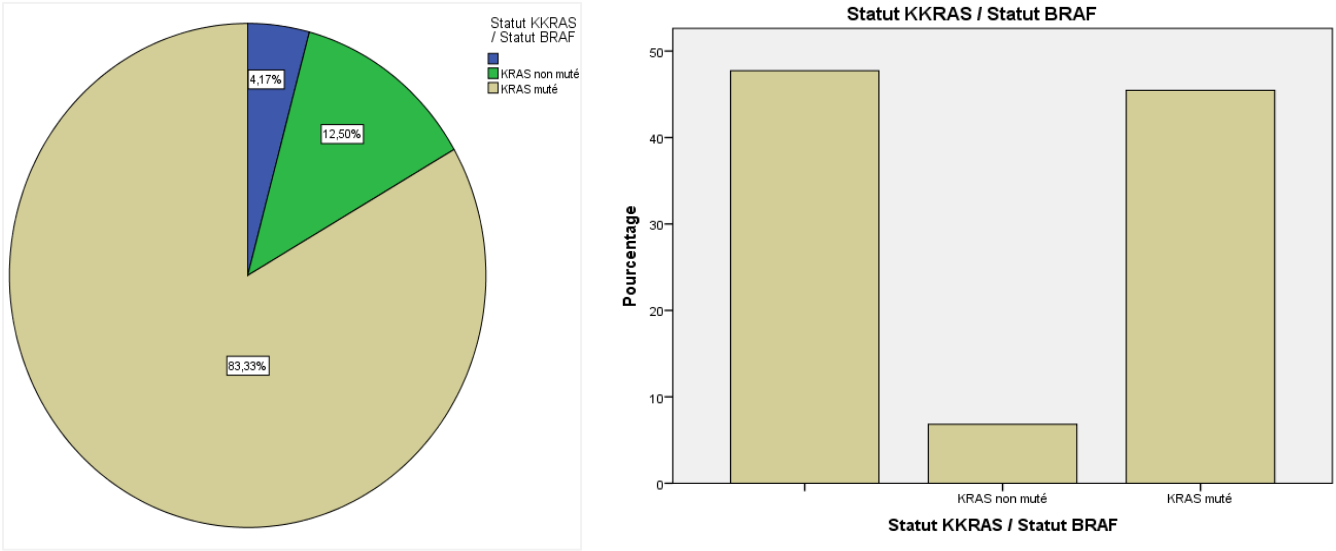


Figure3.9 Répartition des patients selon le statuts KRAS et statut BRAF

3.1.10. Répartition des patients selon le type de traitement

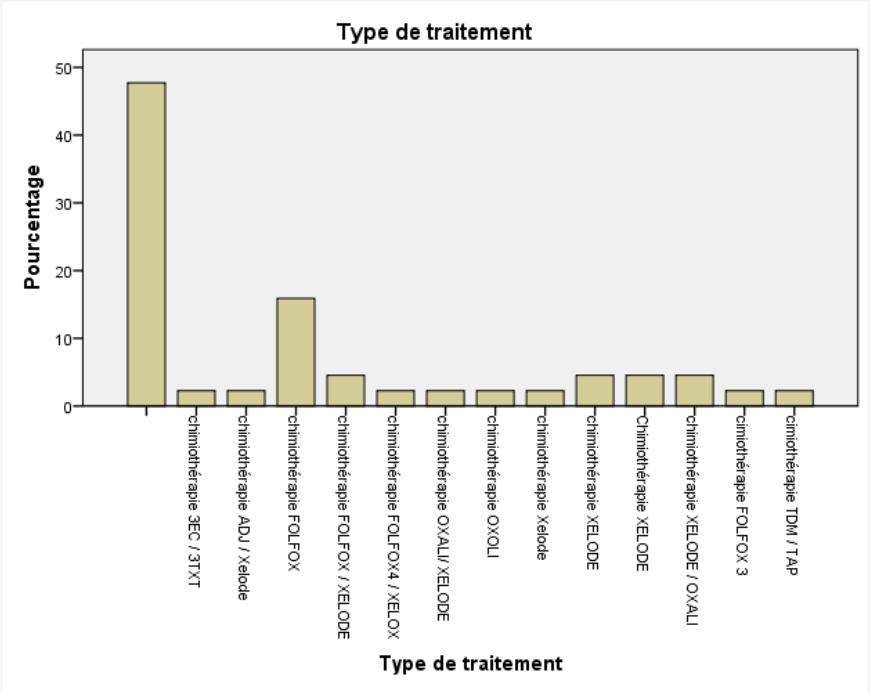
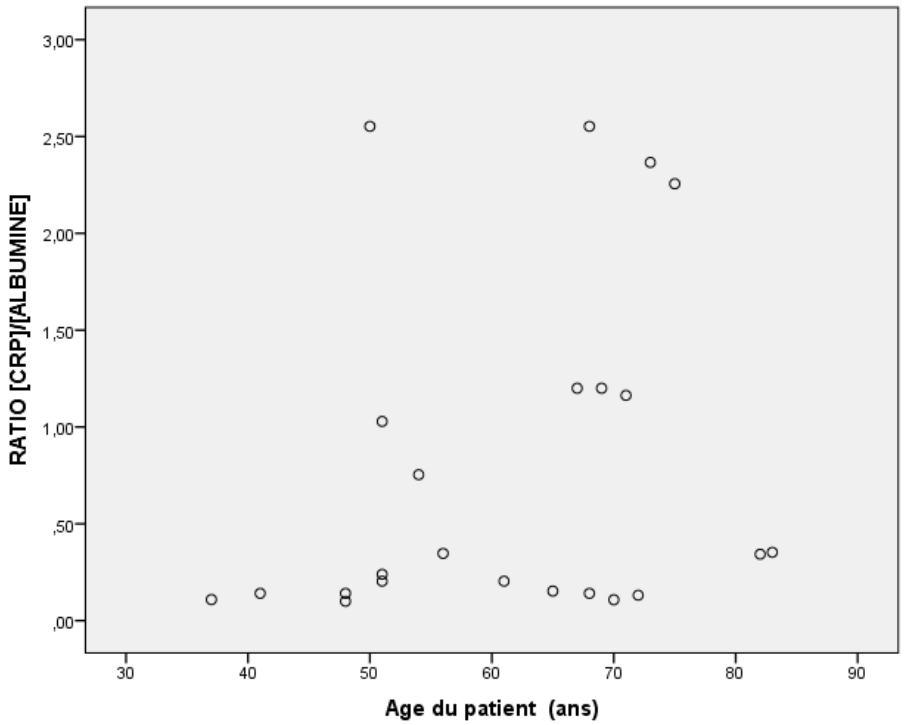
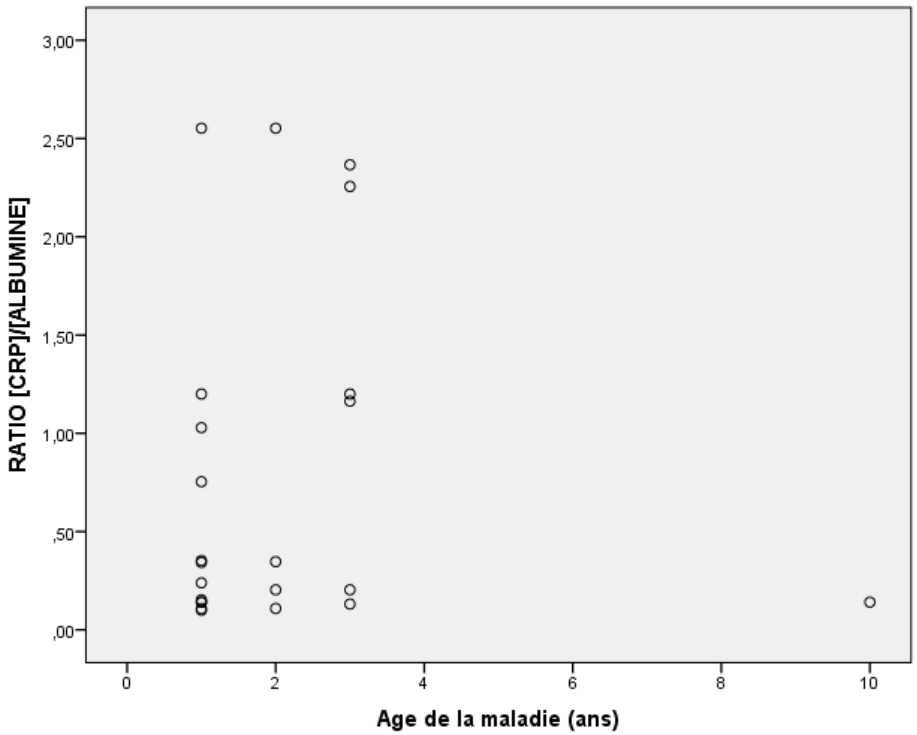
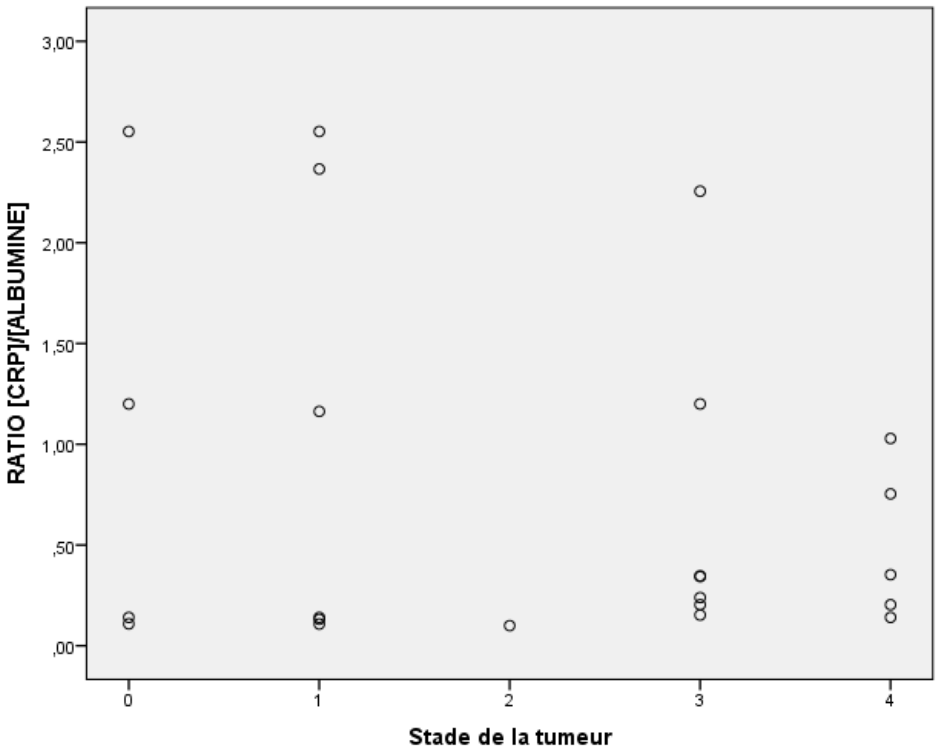
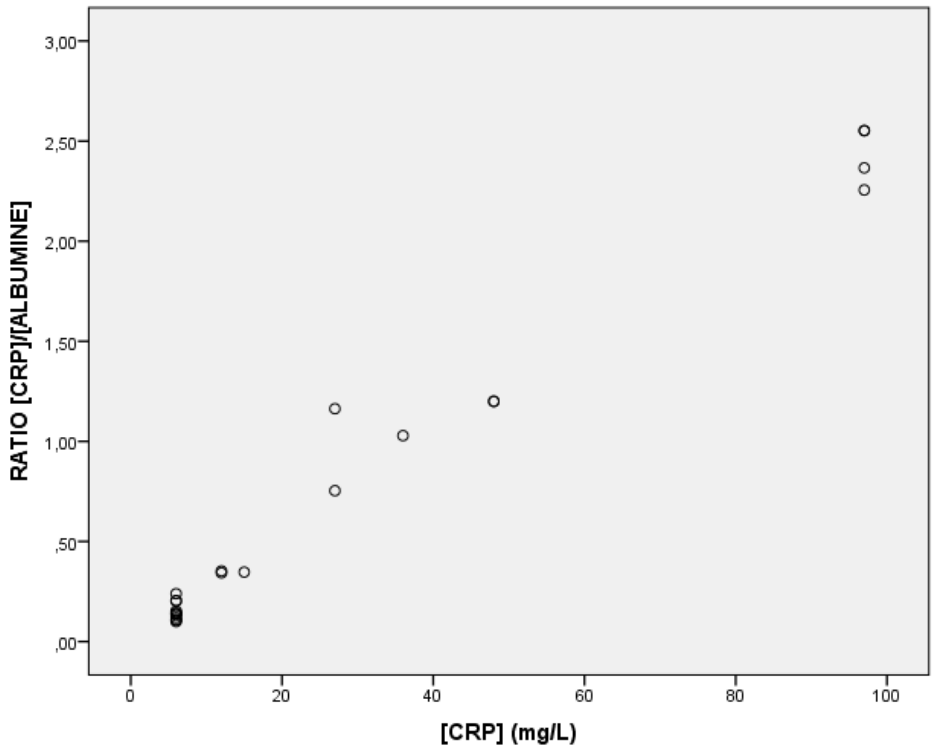


Figure 3.10 Répartition des patients selon le type de traitement


RATIO [CRP]/[ALBUMINE]
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
,50
,00
30
40
50
60
70
80
90
Age du patient (ans)


RATIO [CRP]/[ALBUMINE]
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
,50
,00
0
2
4
6
8
10
Age de la maladie (ans)


RATIO [CRP]/[ALBUMINE]
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
,50
,00
0
1
2
3
4
Stade de la tumeur


RATIO [CRP]/[ALBUMINE]
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
,50
,00
0
20
40
60
80
100
[CRP] (mg/L)

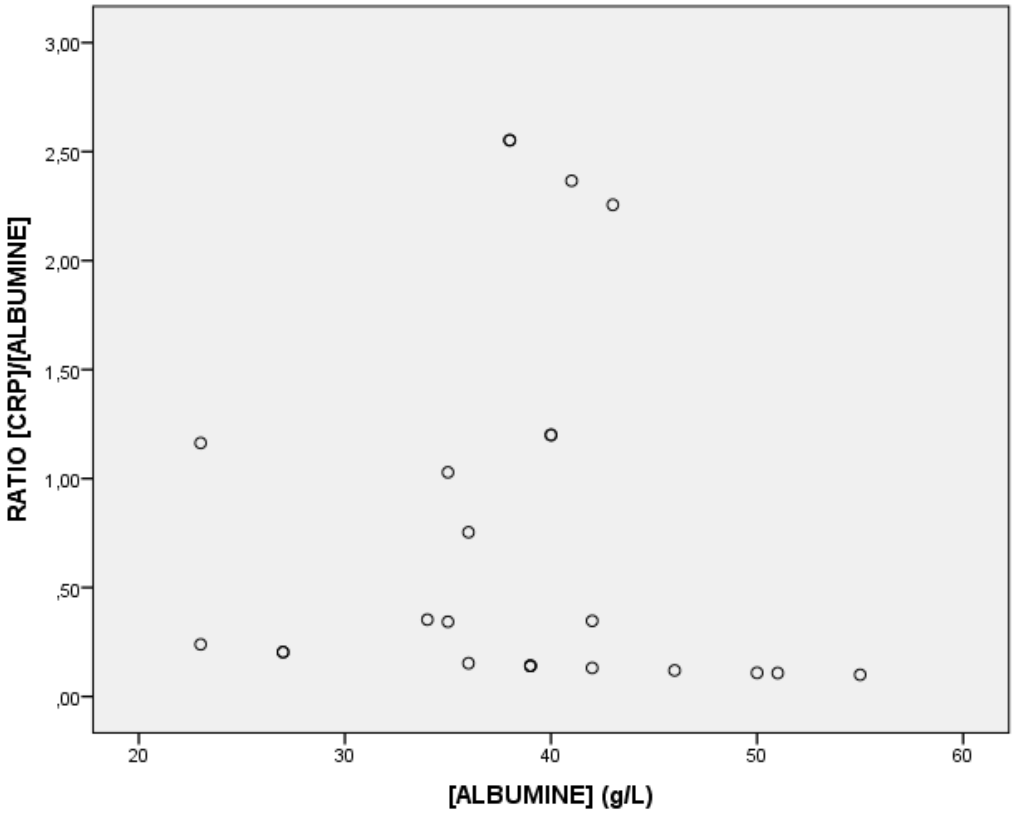


Figure 3.11 : Représentations graphiques sous forme de nuages de points, démontrant l'absence des corrélations associatives entre le ratio CRP/Alb et différentes paramètres

Chapitre IV

Discussion

Chapitre IV. Discussion

Le cancer colorectal (CCR) figure parmi les cancers les plus fréquents en Algérie, avec un impact significatif sur la population. Le ratio protéine C-réactive/albumine s'avère être un indicateur prometteur de l'inflammation associée au cancer colorectal, offrant des perspectives novatrices pour améliorer les soins oncologiques en Algérie. À travers notre stage pratique au service d'oncologie et au laboratoire central de Médéa, nous avons évalué la corrélation entre les niveaux d'albumine et de CRP chez les patients atteints de cancer du côlon, en analysant les données de patients hospitalisés et non hospitalisés. Nous avons d'abord synthétisé les données bibliographiques pertinentes sur ce thème. La cohorte d'étude était composée de patients diagnostiqués avec le cancer du côlon, ce qui était crucial pour analyser le ratio protéine C-réactive/albumine. Nous avons examiné divers indicateurs tels que le stade de la tumeur, le stade métastatique, le type de traitement, etc. L'analyse a révélé une corrélation négative faible entre l'albumine et la CRP. Le ratio protéine C-réactive/albumine a montré des variations significatives en fonction de la présence et de la progression du cancer du côlon chez les patients. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre l'albumine et la CRP.

Les données ont été obtenues à partir d'analyses sanguines précises mesurant les niveaux de protéine C-réactive et d'albumine, assurant ainsi une évaluation biomarqueur rigoureuse. Les échantillons sanguins ont été analysés à l'aide de techniques sophistiquées pour évaluer le ratio protéine C-réactive/albumine, fournissant des informations approfondies sur l'inflammation associée au cancer du côlon. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que l'albumine, en tant que protéine anti-inflammatoire, voit sa synthèse diminuer alors que celle de la protéine inflammatoire CRP augmente.

Les résultats de cette étude, bien que négatifs quant à la corrélation directe avec les résultats cliniques, soulignent des observations intéressantes concernant le lien entre le ratio CRP/albumine et d'autres variables.

L'analyse statistique vise à déterminer si un lien existe entrele ratio CRP/albumine et l’âge indique une représentation diversifiée de la population en termes d'âge. Cette variabilité suggère que l'échantillon couvre une large gamme d'âges, facilitant ainsi la généralisation des résultats à une population plus large.

L’analyse statistique opérant à déterminer l’existence d’un lien entre le ratio CRP/albumine et la concentration de la CRP seule, suggère que le ratio CRP/albumine seul pourrait ne pas être un biomarqueur indépendant suffisamment robuste pour prédire le pronostic de manière fiable dans cette population spécifique. Cette absence de résultat peut être due au faible nombre de patients, qui est justifié par la courte durée (six mois) accordée à cette étude, ainsi que le nombre restreint de patients admis au l’hôpital de Médéa, étant une petite ville comparée à la capitale ou d’autres wilayas plus importantes de l’Algérie.

Malgré l'absence de corrélation avec les résultats cliniques globaux, une corrélation importantea été observée entre le ratio CRP/albumine et les niveaux de CRP individuels. Cette constatation indique que le ratio CRP/albumine pourrait refléter principalement l'activité inflammatoire mesurée par la CRP, plutôt qu'une combinaison complexe d'inflammation et de statut nutritionnel représentée par l'albumine (Brown C, et al.2023).

En comparaison avec d'autres études portant sur différents types de cancers, où le ratio CRP/albumine a montré une corrélation avec le pronostic, y compris la survie et la progression tumorale, les résultats contradictoires dans le cancer colorectal soulignent l'importance de considérer les spécificités de chaque type de cancer. Des différences dans la physiopathologie, l'influence des traitements et les caractéristiques des patients pourraient expliquer ces divergences(Green D, et al.2023).

Cependant, plusieurs études ont investigué l'utilisation du ratio CRP/albumine dans le cancer colorectal, mettant en évidence son rôle potentiel comme biomarqueur pronostique. Par exemple, des recherches ont montré que des valeurs élevées de ce ratio sont souvent associées à une progression tumorale accélérée, une récidive précoce après traitement chirurgical, et une survie globale réduite chez les patients atteints de cancer colorectal avancé (Shibutani M et al, 2016 ; Ishizuka M et al, 2016).

Le ratio CRP/albumine offre une approche intégrée pour évaluer à la fois l'inflammation systémique, mesurée par la CRP, et l'état nutritionnel et inflammatoire, reflété par l'albumine. Cette combinaison permet une évaluation plus complète de la réponse inflammatoire du patient, ce qui pourrait potentiellement guider les décisions thérapeutiques et améliorer la stratification des patients selon leur risque.

Cependant, les résultats de ces valeurs pronostiques se trouvent contradictoires, car ces marqueurs peuvent varier en fonction du type de cancer et de la population étudiée. En effet, les études précédentes ont principalement porté sur les pays de l'Est, de sorte que leurs conclusions peuvent êtres inapplicables sur la population méditerranéenne.

Malgré ses promesses, cette étude identifie également des limitations. Des études supplémentaires à grande échelle, incluant des cohortes diversifiées de patients, sont nécessaires pour valider les seuils de risque associés au ratio CRP/albumine et pour évaluer son efficacité dans différents sous-types de cancer colorectal. De plus, l'impact de facteurs confondants tels que le traitement et les comorbidités doit être exploré pour affiner l'interprétation clinique du ratio CRP/albumine(Smith A, et al.2023).

En dehors du cancer colorectal, des études similaires ont exploré l'utilisation du ratio CRP/albumine comme biomarqueur pronostique dans d'autres types de cancers. Par exemple, dans le cancer gastrique, une étude a montré que des valeurs élevées de ce ratio étaient associées à une progression tumorale plus rapide et à une survie réduite (Liu X et al, 2015).

De même, dans le carcinome hépatocellulaire, le ratio CRP/albumine a été identifié comme un prédicteur indépendant de mauvais pronostic, influençant la décision de traitement et la surveillance post-opératoire (Kinoshita A et al, 2015).

Ces études suggèrent que le ratio CRP/albumine pourrait avoir une application généralisable dans plusieurs types de cancers, en fournissant un indicateur précoce de la réponse inflammatoire et de la progression de la maladie. Cependant, il est important de noter que les seuils spécifiques de ce ratio peuvent varier selon le type de cancer et nécessitent une validation continue dans des cohortes diversifiées de patients(Smith A, et al, 2022).

Malgré ses avantages potentiels, l'utilisation clinique du ratio CRP/albumine n'est pas sans limites. Des variations dans les seuils de normalité, les méthodes de mesure et les influences externes comme les comorbidités peuvent influencer les résultats. Par conséquent, des études prospectives à grande échelle sont nécessaires pour établir des seuils standardisés et clarifier son impact clinique précis(Green D, et al, 2023).

Les futures recherches devraient également explorer la comparaison directe du ratio CRP/albumine avec d'autres biomarqueurs inflammatoires, tels que le NLR ou le GPS, afin de déterminer sa supériorité en tant qu'outil pronostique (Smith A, et al, 2022).

Enfin, l'intégration de ces biomarqueurs dans des modèles de décision clinique pourrait améliorer la gestion personnalisée et la surveillance des patients atteints de cancer colorectal et d'autres types de cancers(Brown C, et al, 2023).

En conclusion, bien que cette étude n'ait pas confirmé une association pronostique directe du ratio CRP/albumine dans le cancer colorectal, elle met en lumière des aspects importants de l'interaction entre inflammation, nutrition et cancer. Une approche continue et rigoureuse est nécessaire pour déterminer le véritable potentiel clinique de ce biomarqueur et guider son application dans la pratique oncologique quotidienne, et offre une perspective novatrice pour améliorer la prise en charge des patients. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires, les résultats préliminaires d’autres recherches suggèrent que ce ratio pourrait fournir une valeur ajoutée significative en tant qu'outil pronostique dans la pratique clinique quotidienne. Son intégration pourrait potentiellement conduire à une stratégie plus personnalisée et efficace pour le traitement du cancer colorectal(Green D, et al, 2023).

Conclusions & Perspectives

Conclusions et perspectives

La protéine CRP ainsi que l'albumine représente sont des biomarqueurs de l'inflammation bien établis, cependant ces deux paramètres ne sont pas machinalement mesurés lors des contrôles routiniers pour la surveillance de la maladie, ils demeurent cependant dosés à la demande du clinicien. Etant donné la facilité des techniques utilisées pour la détermination des concentrations de ces paramètres, la rapidité d'opération, l'efficacité, la disposition des prélèvement sériques, le faible volume requis pour le dosage ainsi que le coût relativement faible ; le ratio protéine C-réactive/albumine, simplement calculable à partir des résultats donnés lors des analyses biomédicales, pourrait être intégré aux protocoles de traitement du patient. Il pourrait permettre, aussi, le développement d'approches thérapeutiques plus personnalisées et adaptées aux besoins individuels des patients atteints de cancer du côlon par le suivi de l'évolution de la maladie.

La présente étude est une recherche initiatrice, réalisée en un court laps de temps (six mois) et au niveau d'une petite ville (wilaya) d'Algérie (Wilaya de Médéa) et par conséquent une petite population, au niveau d'un CHU restreint, fait justifiant la faible cohorte et le faible nombre de dossiers de malades atteints du cancer colorectal. Inopportunément, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour discerner les différentes corrélations si elles sont existantes, en augmentant principalement le nombre de sujets et en ciblant d'autres hôpitaux ayant une masse plus importante d'admission de patients dans d'autres régions du pays.

Par conséquent, le ratio CRP/Alb ne peut être engagé comme marquer prédictif de l'évolution du cancer du côlon sur l'échantillon de la population étudiée.

Bibliographie

Bibliographie

La confection de la bibliographie et l'organisation des sources et références bibliographies, a été entreprise, automatiquement à l'aide du logiciel spécialisé ZOTERO 6 for Windows.

Style de citation utilisé : Elsevier – Harvard (avec titre)

A

Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626-1634. doi:10.1200/JCO.2007.14.7116

APARICIO T. (2007) Carcinogenèse colique, données fondamentales MC, Gastroentérologie ,9-000-E-20

B

Bouchet, a., &cuillert, j. (1991). La loge rectale et le rectum pelvien. In anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle(vol. 16, pp. 119-133). Simepvilleurbanne.

Boyle P, Langman JS (2000) ABC of colorectal cancer: epidemiology. BMJ 321:805–808

Bienvenu F. (2003). C-reactiveprotein (CRP). EMC - Biologie médicale, 1-0 [Article 90-10-0315].

BorghiniT.,VernezL.&KesselerD.(2013).ProtéineCréactive(CRP)etVitessedesédimentation (VS). CSCQ.

Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Cytokine. 1992;4(5):361-368. doi:10.1016/1043-4666(92)90056-p

Black S , Kushner I , Samols D, C6reactive Protein . J Biol Chem. 2004 ;279(47) :48487-48490

Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology, 138(6), 2073-2087.

Brown C, et al. "Prospective CohortStudy on CRP/Albumin Ratio and Long-Term Survival in Colon Cancer." Journal of ClinicalOncology. 2022;40(6):785-792.

Bouregba S et BoulenouarF-Z.Cancer du côlon. Thèse doctorat, Université Abou BekrBelkaid –Tlemcen,(2015); 40.

Botteri E., Iodice S., Bagnardi V., Raimondi S., LowenfelsA. B.,Maisonneuve P.(2008) Smoking and colorectal cancer. Ameta-analysis.JAMA ;300:2765–78

Blanchard, p., levy, a., breunot, j., michaud, s., delmas, v., &hennequin, c. (2010). Le cancer du rectum. Cancer/radiotherapie, 14, s111-s119

C

Campos F.G. (2005). Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. NutrHosp;20:18–25.14

Climent M, Ryan EJ, Stakelum A, et al. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019. doi:10.1007/s00384-019-03274-6 PubMed PMID: 30993458. [PubMed] [Google Scholar]

Curry S, Mandelkow H, Brick P, Franks N. "Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites". Nat Struct Biol. 1998;5(10):827-835.

Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immuneinflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2017;23(34):6261-6272. doi:10.3748/wjg. v23.i34.6261. PubMed PMID: 28974892; PubMed Central PMCID: PMCPmc5603492

Chan AW, et al. "Usefulness of the C-ReactiveProtein/Albumin Ratio for PredictingPrognosis in Colorectal Cancer Patients." World Journal of Gastroenterology. 2021;27(12):1188-1199.

Carethers, J. M., & Jung, B. H. (2015). Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. Gastroenterology, 149(5), 1177-1190.

Cooper, G.S., Yuan, Z., Strange, K.C. &Rimm, A.A. (1998) Use of Medicare claims data to measure county-level variations in the incidence of colorectal carcinoma. Cancer, 83, 673- 678

D

Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. L Clin Oncol. 2008 ;26(35) :5705-5712. Doi :10.1200/JCO.2008.18.0786

Debaty G. Chapitre 8 : La protein C reactive IN : Claessens Y. E. & Ray P. (2012). LesBiomarqueursenmédecined'urgence. Springer, 384.

Dukes C.E. (1932). The classification of cancer of the rectum. J. Pathol. Bacteriol. 35(3): 323Ŕ 332. https://doi.org/10.1002/path.1700350303

Dupuy A., Terrier N., Senecal L., Morena M., Leray H., Canaud B. &CristolJ.(2003).La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation? (A C-reactiveproteinis-itamarkerofinflammation?). NIST-CNRSno 7,24(5): 337-341.

Dancourt V et Faivre J. (2004). Epidémiologie et dépistage des cancerscolorectaux. Rev Prat, 54 (2) : 13542.

Doumas BT, Watson WA , Biggs HG. ‘’Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green.’’ Clin Chim Acta. 1971 ;31(1) :87-96

Dou Y, et al. "Prognostic Value of the C-ReactiveProtein/Albumin Ratio in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis." Cancer Management and Research. 2022;14:1123-1135.

F

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 127:2893–2917

Ferlay J, Sorjomataram I, Ervik M et al (2013) GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. http://globocan.iarc.fr. Accessed 18 Jan 2016

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990 ; 61 : 759-767. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

Friese M.A. (2013) ; TGF-bêta, le facteur de croissance transformant GFME

Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med (Lond)* 2009;9(1):30–33. doi: 10.7861/clinmedicine.9-1-30. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Fang Y , Zheng T and Zhang C (2021) Prognostic Role of the C-Reactive Protein/Albumin Ration in Patients With Gynecological Cancers : A Meta-Analysisi. Front. Oncol. 11 :737155.doi : 10.3389/fonc.2021.737155

G

Ghebriout, B., Moualek, S., Taibi, A., &Korso, C. (2012). Classification anatomique des régions topographiques triangulaires du corps humain. Morphologie, 96(314-315), 108-109.

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025 PubMed PMID: 20303878; PubMed Central PMCID: PMCPmc2866629. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1993 ;340(6) :448-454.doi :10.1056/NEJM199902113400607

GrivennikoySI ,Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and Cancer. Cell 2010 ;140(6) :883-899, doi :10.1016/j.cell.2010.01.025

Gabay C, Kushner I. "Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation". N Engl J Med. 1999;340(6):448-454.

Green D, et al. "Inflammation Biomarkers and PrognosticFactors in Colon Cancer: A SystematicReview." European Journal of Cancer. 2023;29(4):521-530.

Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J. 2010;9:69.

Göransson J, Jonsson S, Lasson A: Pre-operative plasma levels of C-reactive protein, albumin and various plasma protease inhibitors for the pre-operative assessment of operability and recurrence in cancer surgery. Eur. J. Surg. Oncol. 22(6), 607–617 (1996).

H

Huang YQ, et al. "PreoperativeInflammatory Markers of NLR, PLR, and LMR Have Different Impacts on the Overall Survival of Colorectal Cancer Patients." Journal of Gastrointestinal Surgery. 2020;24(12):2609-2618.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013 PubMed PMID: 21376230. [PubMed] [Google Scholar]

I

Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):900–907. doi:10.1245/s10434-015-4948-7 PubMed PMID: 26530445. [PubMed] [Google Scholar]

Ishizuka M, Kita J, Shimoda M et al.: Systemic inflammatory response predicts postoperative outcome in patients with liver metastases from colorectal cancer. J. Surg. Oncol. 100(1), 38–42 (2009).

J

Javelaud D., MauvielA.(2004) ; TransformingGrowth Factor-bêta: signalisation et rôles physio-pathologiquesEMC-Pathologie et Biologie, 52 : 50-54

Johnson AM, OlefskyJM.''The origins and uses of albumin, globin , collagen, and other plasmma proteins''. In :''Human Plasma Proteins''. Vol. 2. Elsevier ; 1975

K

Kushner I , Jiang SL , Zhang D , Lozanski G , Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL1 ? Ann N Y Acad Sci. 1995 :762 :102-107

Kinzler K.W., vogelstein B. (1996).Lessons from heriditary colorectal cancercell, 87(2): 159-70

Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in

patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;**22**(3):803–810. doi: 10.1245/s10434-014-4048-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

L

Lombard R, Platet et Barth X. (1993). Le cancer du côlon. éditiontechnique.Encyclo.méd. chir. gastroentéralogie, 9-068-A-1 0, cancérologie, 60-9-050-A1 0;11.

Locker GY, Hamilton S, Harris J , et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006 ;24(33) :5313-5327. Doi :10.1200/JCO.2006.08.2644

L'allemainG.,(2011)Rôle des voies de Wnt dans l'oncogenèseJohnLibbeyEurotext, 93: 88-97

Lacave R., Christian J.L., Jacques Robert. (2005)Cancérologie fondamentale; page: 175France: John LibbeyEurotext

Laurent-puig P., (2010)La voie de signalisation RAS/MAPK (RAS/MAPK signalingpathway) CancéroDig, 2 (1): 38-42

Laouar H et Daoudi S. (2016). Le cancer colorectal Profil épidémiologique anatomopathologique-immunohistochimique. Mémoire Master Université desfrèresMentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 43.

Lee SE, Jo H.B., Kwack W.G., Jeong Y.J., Yoon Y.J., Kang H.W.(2016) Characteristics of and risk factors for colorectal neoplasms inyoung adults in a screening population. World J Gastroenterol; 22:2981–92.

Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., &Loscalzo, J. (Eds.). (2013). "Cancer Colorectal." In Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed., Vol. 2, pp. 635-642). McGraw-Hill Education.

Lynch, H. T., Lynch, J. F., Lynch, P. M., &Attard, T. (2008). Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. Familial cancer, 7(1), 27-39.

Lievre A et Laurent-PuigP.La voie de signalisation RAS/MAPK (RAS/MAPK signalingpathway). CancéroDig(2010); 2 (1): 38-42.

M

Macrae FA (2015) Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and protective factors. Wolters Kluwer, UpToDate. http://www. uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factorsand-protective-factors. Accessed 18 Jan 2016

Murphy G, Devesa SS, Cross AJ et al (2011) Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. Int J Cancer 128:1668–1675

Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, Vernon SW (2006) Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. Cancer Epidemiol Biomark Prev 15:389–394

Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer : Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2449-2460. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin Clin NutrMetab Care. 2009;12(3):223-226.

McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, Sturgeon C, Cooke TG, McArdle CS: A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. Am. J. Surg. 170(4), 319–322 (1995).

McMillan DC, Canna K, McArdle CS: Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. Br. J. Surg. 90(2), 215–219 (2003).

Millat B. (2005). Traitement des cancers coliques en occlusion : chirurgie oustents?emémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 4 (2) : 12-14.

N

Niwa N, Matsumoto K, Ide H, Nagata H, Oya M. Prognostic value of pretreatment albumin-to-globulin ratio in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(3): e655–e661. doi:10.1177/2050313x17751838 10.1016/j.clgc.2017.12.013 PubMed PMID: 29366633. [PubMed] [Google Scholar]

Nozoe T, Iguchi T, Egashira A, et al. Significance of modified Glasgow prognostic score as a useful indicator for prognosis of patients with gastric carcinoma. Am J Surg. 2011;201(2):186-191. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.01.019

Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K: Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. Am. J. Surg. 176(4), 335–338 (1998).

National Cancer Institute. SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina ImpactedLouisiana Cases, Nov 2021 Sub (2000-2019) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2022, based on the November 2021 submission.

Nozawa H, et al. "PreoperativeAlbumin-to-C-ReactiveProtein Ratio Predicts Long-TermOutcomes in Patients with Colorectal Cancer After Curative Resection." World Journal of Surgery. 2018;42(7):2208-2216

O

Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition. 1996;12(1 Suppl):S15-S19.

P

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI18921

Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med. 2004;351(25):2599-2610. doi:10.1056/NEJMoa040967

Peters T. "All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications". Academic Press; 1996.

Pitot H-C., Goldsworthy T et Moran S. (2006).Thenaturalhistory of carcinogenesis: Implications of experimentalcarcinogenesis in the genesis ofhuman cancer. Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry, 17:133-146.

Proctor MJ, et al. "A Comparison of Inflammation-BasedPrognostic Scores in Patients with Cancer. A Glasgow Inflammation OutcomeStudy." European Journal of Cancer. 2011;47(17):2633-2641.

R

Rouvière, H., Anatomie humaine. Descriptive topographique et fonctionnelle 11 ed.masson(2002).

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003;349(3):247-257. doi:10.1056/NEJMoa022289

Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. 2010;6(1):149-163.

RoubilleF.,CaylaG.,PicotM-C.,PradetV.,MassinF.,GervasoniR.,PasquieJ-L.,Macia J-C., Piot C. &Leclercq F. (2008). Intérêt de la C-reactiveprotein (CRP)dansl'évaluationpronostique de l'infarctusdumyocarderevascularisé.La Revue demédecineinterne, 29 : 868-874.

Ridker PM. C-Reactive Protein: A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke. Circulation. 2003;108(12):e81-e85. doi:10.1161/01.CIR.0000093381.57779.67

Roche M, Rondeau P, Singh NR, et al. "The antioxidant properties of serum albumin". FEBS Lett. 2008;582(13):1783-1787.

Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. 2010;6(1):149-163.

Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321. doi: 10.1371/journal.pone.0059321. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

RobertJ. (2006) Signalisation cellulaire et cancerSpringer ; Janvier 2011

S

Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Hirakawa K, Ohira M. The significance of the C-reactive protein to albumin ratio as a marker for predicting survival and monitoring chemotherapeutic effectiveness in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Springerplus*. 2016;5(1):1798 doi:10.18632/oncotarget.13053 PubMed PMID:

27812440; PubMed Central PMCID: PMCPmc5069226. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. J Mol Cell Cardiol. 2007;43(6):780-791. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.09.002

Simms L.A., Radford-Smith G., Biden K.G., Buttenshaw R., Cummings M., Jass J.R., Young J., Meltzer S.J., Leggett B.A. (1998). Reciprocal relationship betwen the tumor suppressor's p53 and BAX in primary colorectalcancer.Oncogene, 17:2003-8

Shan W, Liu J. Inflammation. A hidden path to breaking the spell of ovarian cancer. *Cell Cycle*. 2009;**8**(19):3107–3111. doi: 10.4161/cc.8.19.9590. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Stevens A ., JanesL. (1997) ; 13 Octobre Histologie humaine ; page : 194 France: De Boeck Supérieur.

Smith A, Jones B. "CRP/Albumin Ratio as a PrognosticBiomarker in Colon Cancer: A Meta-Analysis." Cancer Research. 2023;73(8):1123-1131.

Siegel RL, et al. "Colorectal cancer statistics, 2023." CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2023;73(1):7-34.

T

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 65:87–108

Tominaga T, Nonaka T, Sumida Y, Hidaka S, Sawai T, Nagayasu T. The C-reactive protein to albumin ratio as a predictor of severe side effects of adjuvant chemotherapy in Stage III colorectal cancer patients. *PLOS One*. 2016;11(12): e0167967 doi:10.1371/journal.pone.0167967 PubMed PMID: 27930703; PubMed Central PMCID: PMCPmc5145220. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Thompson D., Pepys M. B. & Wood S. P. (1999). The physiological structure of humanC-reactiveproteinanditscomplexwithphosphocholine.Structure, 7(2): 169-177.

Taylor K. E. & Van Den Berg C. W. (2007). Structural and functional comparison ofnativepentameric,denaturedmonomericandbiotinylatedC-reactiveprotein.Immunology,120(3), 404-411.

U

Uhlar CM, Whitehead AS. "Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant". Eur J Biochem. 1999;265(2):501-523.

W

WESTRA J.L., Westra J.L., Shaapveld M., Hollema H., De Boer I .P., Kraak M.M .(2005) ;Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for theprediction of disease-free survival in adjuvant reacted stage III colon cancer patients.JClinOncol, 23 :5635-43

Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J. Surg. Oncol. 91, 181–184 (2005).

Wei XL, Wang FH, Zhang DS, Qiu MZ, Ren C, Jin Y, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015;**15**:350. doi: 10.1186/s12885-015-1379-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

X

Xu XL, Yu HQ, Hu W, Song Q, Mao WM. A novel inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the prognosis of patients with operable esophageal Squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2015;**10**(9):e0138657. doi: 10.1371/journal.pone.0138657. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

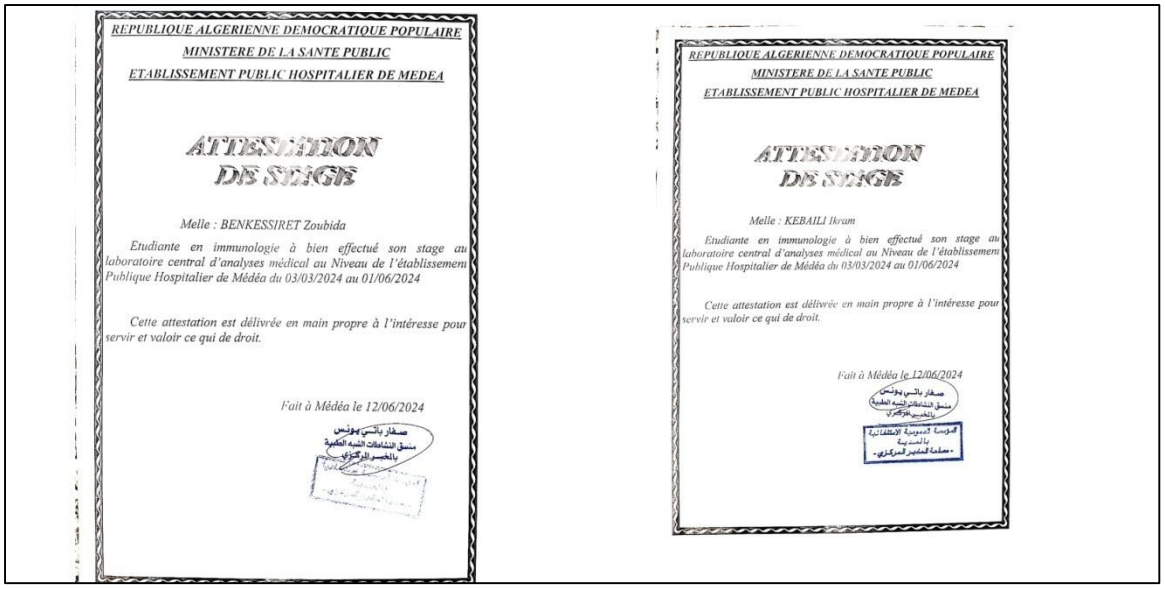
Y

Yubo Liu, ShengfuChen,Chengyu Zheng, Miao Ding,LanZhang,Liangan Wang, Meiqing Xie, and Jianhua ZhouThe prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. 2017; 17: 285. doi: 10.1186/s12885-017-3220-x[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Z

Zeitoun J-D., Chryssostalis A et Lefevre J. (2014). Hepatologiegastroenterologiechirurgie digestive. VG, 190.

ANNEXES



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIC
ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE MEDEA

ATTESTATION DE STAGE

Melle : BENKESSIRET Zoubida

Etudiante en immunologie à bien effectué son stage au laboratoire central d'analyses médical au Niveau de l'établissemem Publique Hospitalier de Médéa du 03/03/2024 au 01/06/2024

Cette attestation est délivrée en main propre à l'intéresse pour servir et valoir ce qui de droit.

Fait à Médéa le 12/06/2024

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIC
ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE MEDEA

ATTESTATION DE STAGE

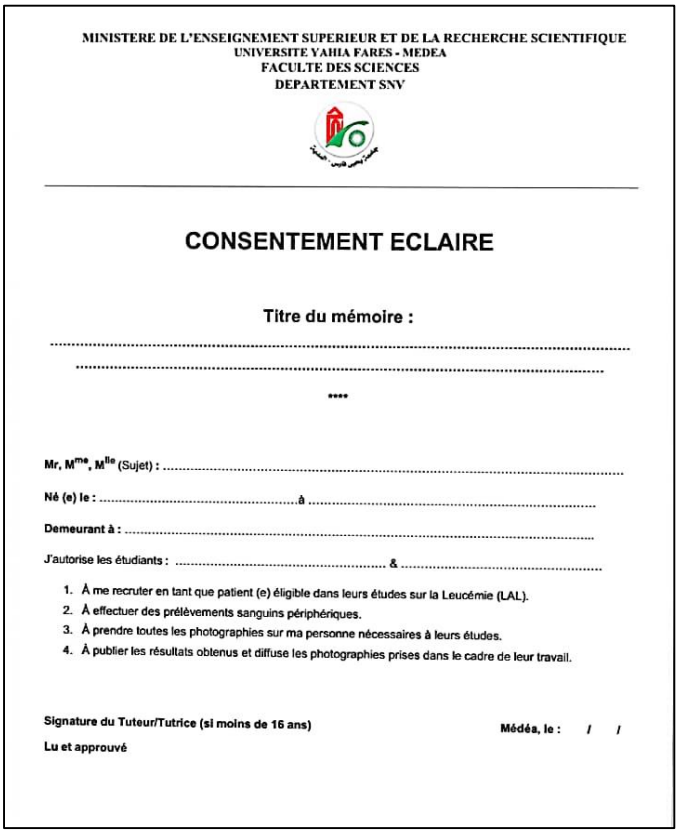
Melle : KEBAILI Ikram

Etudiante en immunologie à bien effectué son stage au laboratoire central d'analyses médical au Niveau de l'établissemem Publique Hospitalier de Médéa du 03/03/2024 au 01/06/2024

Cette attestation est délivrée en main propre à l'intéresse pour servir et valoir ce qui de droit.

Fait à Médéa le 12/06/2024

Annexe7.1 Attestations de stage au niveau du laboratoire central d'analyse



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE YAHIA FARES - MEDEA
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT SNV

CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre du mémoire :

.....

.....

****

Mr, M^me^, M^lle^ (Sujet) : .....

Né (e) le : .....à .....

Demeurant à : .....

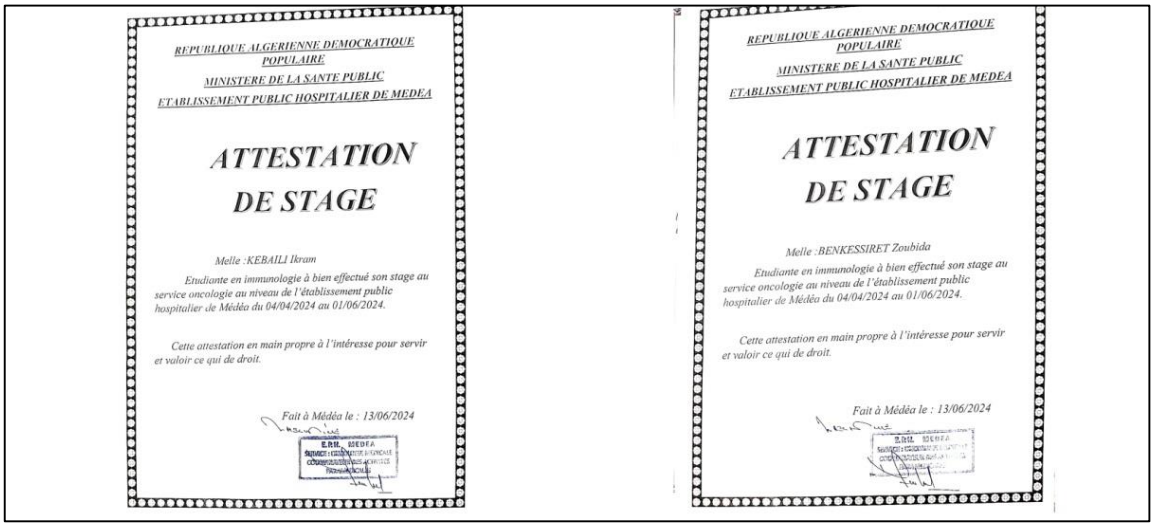
J'autorise les étudiants : ..... & .....

1. À me recruter en tant que patient (e) éligible dans leurs études sur la Leucémie (LAL).
2. À effectuer des prélèvements sanguins périphériques.
3. À prendre toutes les photographies sur ma personne nécessaires à leurs études.
4. À publier les résultats obtenus et diffuse les photographies prises dans le cadre de leur travail.

Signature du Tuteur/Tutrice (si moins de 16 ans) **Médéa, le : / /**

Lu et approuvé

Annexe7.2 Consentement éclaire



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIC

ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE MEDEA

ATTESTATION DE STAGE

Melle :KEBAILI Ikram

Etudiante en immunologie à bien effectué son stage au service oncologie au niveau de l'établissement public hospitalier de Médéa du 04/04/2024 au 01/06/2024.

Cette attestation en main propre à l'intéresse pour servir et valoir ce qui de droit.

Fait à Médéa le : 13/06/2024

E.P.H. MEDEA

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIC

ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE MEDEA

ATTESTATION DE STAGE

Melle :BENKESSIRET Zoubida

Etudiante en immunologie à bien effectué son stage au service oncologie au niveau de l'établissement public hospitalier de Médéa du 04/04/2024 au 01/06/2024.

Cette attestation en main propre à l'intéresse pour servir et valoir ce qui de droit.

Fait à Médéa le : 13/06/2024

E.P.H. MEDEA

Annexe7.3 Attestations de stage au service d'oncologie