

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Biochimie Appliquée

Par

REZALI Yacine

&

KECHAR Smail

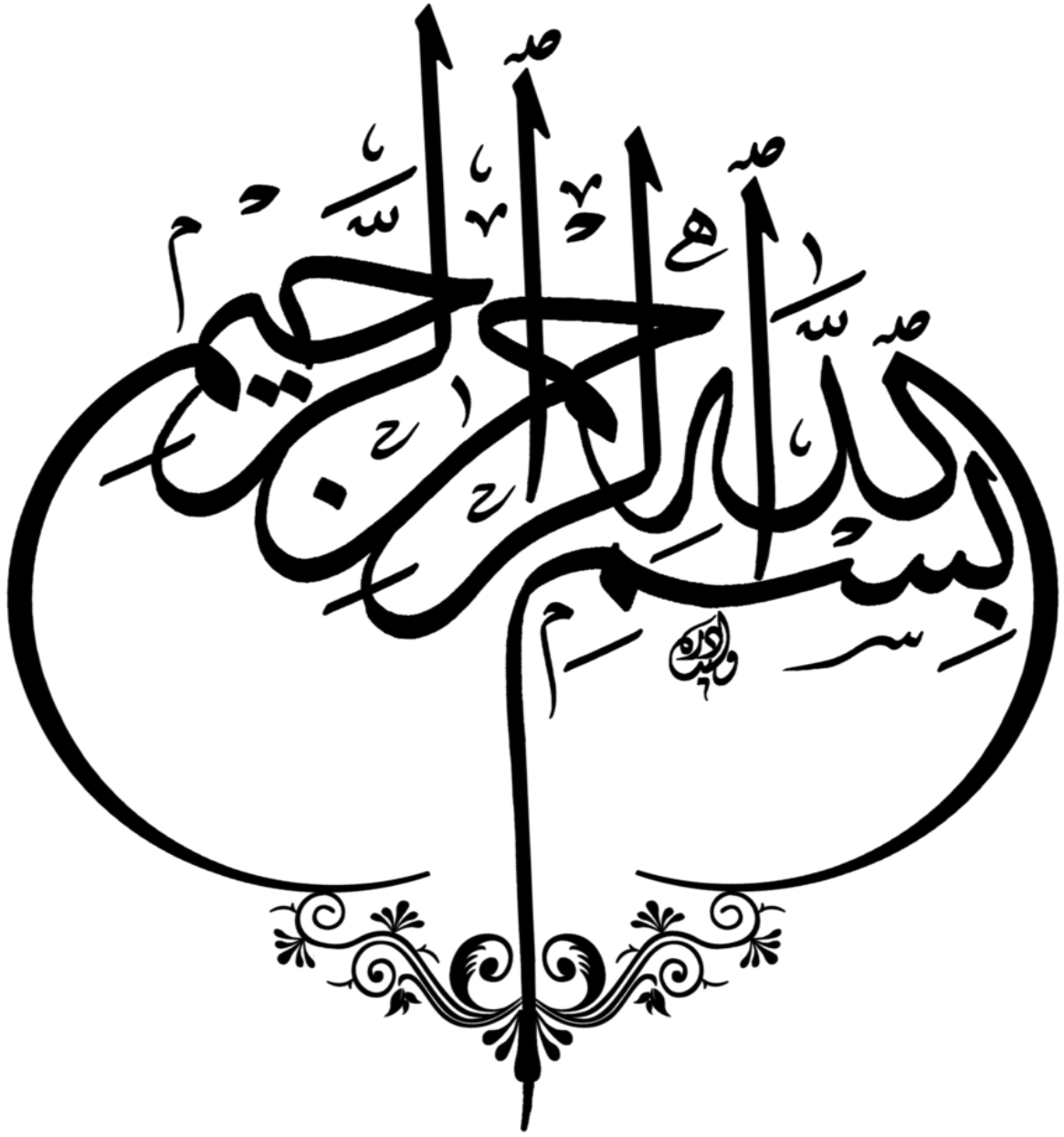
Thème :

SURVEILLANCE DES MARQUEURS TUMORAUX CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

Soutenue le 10 Juin 2024 devant le jury composé de :

Président	Rached Wahiba	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	Rebai Ouafa	Pr	Université de Mostaganem
Examineur	Grar Hadria	MCA	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2023/2024



الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ﴿2﴾ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ﴿3﴾ مَالِكِ
يَوْمِ الدِّينِ ﴿4﴾ إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ ﴿5﴾ أَهْدِنَا
الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ ﴿6﴾ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ عَلَيْهِمْ غَيْرِ
الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ ﴿7﴾

Remerciements

*En préambule à ce mémoire, Nous souhaitons adresser nos
remerciements*

*Les plus sincères à Dieu de nous accorder des connaissances de la
science, et de nous avoir aidés À réaliser ce travail.*

*Nous tenons tout d'abord à remercier chaleureusement notre
encadrure Pr. RebaiOuafasa qualité humaine et scientifique, pour
avoir suivi et diriger ce travail, ses conseils, ses orientations, ses
remarques et sa patience.*

*Nos remerciements vont au chef de service Mr. BERRAHMOUNE
Habib, ainsi qu'au personnel du service de l'hôpital de jour
d'oncologie du CHU de Mostaganem pour leur disponibilité et leur
précieuse contribution à la partie pratique de ce travail.*

*Nous tenons à remercier également tous nos enseignants qui nous
ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans*

*Nous remercions tous ceux et celles qui de près ou loin ont
contribué à la réalisation de ce travail.*

Dédicace

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance :

A mes chers parents mon père et ma mère Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements

A mes chers frères

Mon binôme : KECHAR Smail

A mes enseignants et mes amis de l'étude

A tout ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail

Et Tous ceux que j'aime dans le monde.

R. Yacine

Dédicaces

Du fond de mon cœur, j'ai le plaisir de dédier ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts

A mes parents

À la mémoire de mon cher père, qui m'a apporté un soutien inestimable tout au long de sa vie. Malgré son absence, son souvenir et sa place dans mon cœur resteront à jamais. Que Dieu lui accorde Sa miséricorde et l'accueille dans Son vaste Paradis."

A la plus chère personne dans ma vie, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, à toi chère maman, qu'Allah te protège et te donne une longue vie.

A nos chers frères et sœurs pour leur soutien moral

A nos familles, nos proches et à ceux qui nous donnent de l'amour et de la vivacité.

Mon binôme : REZALI yacine

A tous nos amies

Pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble. Puisse dieu vous comble de bonheur, de santé et de réussite.

A tous ceux qu'on aime et à toute personne qui nous ont prodigué des encouragements et se sont données la peine de nous soutenir durant cette année.

K. Smail

Liste des figures

Figure 1 : Historique de la découverte et de l'utilisation des biomarqueurs.....	6
Figure 2 : Principe de la technique des puces à protéines et des puces à anticorps.....	10
Figure 3 : Différents statuts réglementaires d'un biomarqueur relatifs aux étapes du processus de qualification.....	12
Figure 4 : Marqueurs Tumoraux Protéiques et leurs sites.....	15
Figure 5 : Structure tridimensionnelle de AFP.....	20
Figure 6 : structure tridimensionnelle d'ACE.....	21
Figure 7 : Structure tridimensionnelle de CA19-9.....	23
Figure 8 : structure tridimensionnelle de CA 125.....	24
Figure 9 : Le taux du PSA.....	26
Figure 10 : structure tridimensionnelle de PAP.....	27
Figure 11 : Structure tridimensionnelle de PAL.....	27
Figure 12 : Structure tridimensionnelle de NSE.....	28
Figure 13 : Structure tridimensionnelle de LDH.....	29
Figure 14 : Structure tridimensionnelle de HCG.....	30
Figure 15 : schémas de la préparation du sérum.....	35
Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe.....	37
Figure 17 : Répartition des patients selon l'âge des femmes.....	39
Figure 18 : Répartition des patients selon l'âge pour les hommes.....	39
Figure 19 : Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux chez les femmes	41
Figure 20 : Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux chez les hommes	42
Figure 21 : Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (PSA).....	44
Figure 22 : Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (CA15-3).....	46

Liste des figures

Figure 23 :Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux (CA19-9 / ACE).....	47
---	-----------

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition des biomarqueurs selon le National Institute of Health.....	4
Tableau 2 :Liste des nouveaux traitements en oncologie autorisés aux Etats-Unis durant la période 2002-2008.....	5
Tableau 3 : Principales utilisations d'un biomarqueur.....	7
Tableau 4 : Comparaison des techniques de découverte des biomarqueurs usuelles.....	8
Tableau 5 : Les critères d'un marqueur tumoraux.....	18
Tableau 6 :Méthodes de dosage des marqueurs tumoraux.....	19
Tableau 7 : Taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA.....	26
Tableau 8 :Tumeurs digestives et marqueurs associés.....	31
Tableau 9 : Tumeurs urologiques et marqueurs sériques associés.....	31
Tableau 10 : Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés.....	32
Tableau 11 : Tumeurs diverses et marqueurs sériques associés.....	33
Tableau 12 : Précision et fiabilité de dosage des marqueras tumoraux sur Mini VIDAS	36

Liste des Abréviations

ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire.
ADN	Acide DesoxyriboNucleique.
ADNc	Acide DesoxyriboNucleiquecomplementaire.
AFP	Alpha-Fœtoprotéine.
AMM	Autorisation De Mise Sur Le Marchéautorisation.
APUD	Amine PrecursorUptake Décarboxylation.
ARN	Acide RiboNucleique.
ARNm	Acide RiboNucleique messenger.
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3.
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9.
CA125	Cancer Antigen 125.
CgA	Chromogranine A.
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer.
CPG	Chromatographie En Phase Gazeuse.
CT	Calcitonine.
CYFRA 21-1	Cytokeratin-21-Fragment.
EIA	Enzyme Immunoassay.
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay.
ELISA	Enzime-LinkedImmunoAssay.
FDA	Food and Drug Administration.
GICA	Gastro Intestinal Carbohydrate.
HBP	Hypertrophie Prostatique Bénigne.
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrope.
ICMA	Immuno-Chemiluminometricassay.
IRM	Imagerie par ResonanceMagnetique.

IRMA	Immuno-Radiometricassay.
LDH	Lactate Déshydrogénase.
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser DesorptionIonization-Time Of Flight.
MT	Marqueurs Tumoraux.
NCI	National Cancer Institute.
NIH	National institutes of Heath.
NSE	Neuron Spécifique Enolase.
OMS	Organisation Mondiale De La Santé.
PAL	Phosphatases Alcalines.
PAP	Phosphatases Acides Prostatiques.
PCR	PolyChain Reaction.
PSA	ProstaticSpecificAntigen.
PSAL	Prostate SpecificAntigen Libre.
PSAT	Prostate SpecificAntigen Total.
PTH	Parathormone.
RIA	Radioimmunoassay.
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
RMN	ResonanceMagnetiqueNucleaire.
SAGE	Serial Analysis of Gene Expression.
SCC	SquamousCellCarcinoma.
SEER	Surveillance d'Épidémiologie et de Résultats Finaux.
SNP	Single NucleotidePolymorphism.
Tg	Thyroglobuline.
TPA	Thromboplastine Plasmatique.
VVN	Valeur Prédictive Négatif.
VVP	Valeur Prédictive Positive.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

Introduction.....	1
L'objectif.....	2
Chapitre I Les biomarqueurs.....	3
I.1.Généralités.....	3
I.2.Définition des biomarqueurs.....	3
I.3.Rôles des biomarqueurs.....	6
I.4.Différents types des biomarqueurs.....	7
I.4.1.Classification des biomarqueurs selon leur nature biochimique ou la technique ayant permis de développer le biomarqueur.....	7
I.4.1.1.Biomarqueurs génomiques et biomarqueurs transcriptomiques.....	8
I.4.1.2.Biomarqueur protéomique.....	9
I.4.1.3.Biomarqueurs métabolomiques.....	11
I.4.2.Classification des biomarqueurs par catégorie selon les autorités de santé.....	11
I.4.3. Classification des biomarqueurs selon leurs fonctions.....	13
I.4.3.1. Biomarqueurs physiopathologiques et diagnostiques.....	13
I.4.3.2.Biomarqueurs pronostiques.....	13
I.4.3.3.Biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie.....	14
I.4.4.Classification des biomarqueurs selon la nature de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur.....	14
I.5. Les biomarqueurs dans le diagnostic des tumeurs.....	14
Chapitre II les marqueurs tumoraux.....	16

II.1. Généralités.....	16
II.2.Histoire des marqueurs tumoraux.....	16
II.3. Critères de qualité d'un biomarqueur tumoral.....	17
II.4. Méthodes de dosage des MT.....	18
II.5. Classification des marqueurs tumoraux.....	19
II.5.1. Les protéines onco-fœtales.....	19
II.5.1.1. L'alpha-foetoprotéine(AFP).....	20
II.5.1.2. Antigènecarcino-embyonnaire (ACE).....	21
II.5.2. Les antigènes de tumeur.....	22
II.5.2.1. Antigène carbohydate 19-9 (CA19-9).....	22
II.5.2.2. Antigène tumoral 15-3 (CA15-3).....	23
II.5.2.3. Antigène tumoral 125 (CA125).....	24
II.5.3. Les enzymes et dérivés.....	25
II.5.3.1. L'antigène prostatique spécifique (PSA).....	25
II.5.3.2. Les phosphatases acides prostatiques (PAP).....	26
II.5.3.3. Les phosphatases alcalines.....	27
II.5.3.4. Laneuron spécifique éolase (NSE).....	28
II.5.3.5. Lactate déshydrogénase LDH.....	28
II.5.4. Les hormones.....	29
II.5.4.1. Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG).....	29
II.5.4.2. La thyroglobuline (Tg).....	30
II.6. Localisations tumorales et marqueurs associés.....	31
II.6.1. Tumeurs digestives.....	31
II.6.2.Tumeurs urologiques.....	31

II.6.3. Tumeurs gynécologiques.....	32
II.6.4. Tumeurs diverses.....	32
Chapitre III Étude pratique.....	34
III.1. Matériel et Méthodes.....	34
III.1.1. Description de l'étude.....	34
III.1.2. Population et types d'étude.....	34
III.1.3. Saisie des données et analyse statistique.....	34
III.1.4. Prélèvement et dosage des marqueurs tumoraux.....	34
III.1.4.1. Prélèvement.....	34
III.1.4.2. Dosage des marqueurs tumoraux.....	35
III.2.Résultats et Discussion.....	37
III.2.1.Etude descriptive de la population étudiée.....	37
III.2.2.Répartition des patients selon le sexe.....	37
III.2.3. Répartition des patients selon l'âge.....	38
III.2.4. Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux.....	40
III.2.4.1. Population féminine.....	40
III.2.4.2. Population masculine.....	42
III.2.5. Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (PSA).....	44
III.2.6. Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (CA15-3)	45
III.2.7.Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux (CA19-9 / ACE)	47
Conclusion.....	49
Résumé.....	50
Annex.....	53
Références bibliographiques.....	55



Introduction

Introduction

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique et représente la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaires. Le nombre de personnes atteintes de cancer ne cesse d'augmenter, causant près de 10 millions de décès chaque année **(Roser et Ritchie, 2019)**. En Algérie, le cancer atteint des niveaux records parmi les pays d'Afrique et du monde arabe, avec environ 30 000 nouveaux cas annuels de différents types de cancer, soit une augmentation de 50% **(M. A. E. B, 2015)**.

Le cancer touche toutes les catégories de la population mondiale quels que soient leurs âges, leurs sexes ou encore leurs niveaux socioéconomiques. C'est une maladie dont l'étiologie reste mal connue, mais dont on admet communément qu'elle est multifactorielle et multiphasique. De nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, peuvent concourir au développement du cancer et agir à différentes phases de la cancérogenèse **(Aldjia, 2019)**.

La présence et la progression d'une tumeur est accompagnée par la présence de certaines biomolécules ou marqueurs tumoraux, il peut s'agir d'antigènes (antigène carbohydrate) exprimés à la surface de la cellule cancéreuse et qui peuvent être libérés et détectés dans la circulation. Comme il peut s'agir d'enzymes, d'autres protéines ou peptides de faible poids moléculaire sécrétés par les tumeurs dans différents milieux biologiques. **(Roser et Ritchie, 2019)**.

Le dépistage du cancer à différents stades permet de diagnostiquer certains cancers précocement, avant l'apparition des symptômes, améliorant ainsi les chances de guérison et réduisant les séquelles liées aux traitements. Plusieurs méthodes de dépistage existent, incluant les analyses sanguines (NFS, marqueurs tumoraux, ionogrammes, créatinines), Bien qu'ils ne soient généralement pas utilisés de manière isolée pour diagnostiquer le cancer, leur utilisation combinée avec d'autres techniques médicales contribue à une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer. **(Roser et Ritchie, 2019)**.

L'objectif

L'objectif

L'objectif de ce travail est de décrire les différents types de marqueurs tumoraux ainsi que leur classification, en mettant en évidence leur spécificité pour certains types de cancers. Nous cherchons également à étudier comment ces marqueurs peuvent être utilisés pour prédire et surveiller la réponse des patients à différents protocoles thérapeutiques, ainsi que pour détecter les récidives.



Chapitre I

Les biomarqueurs

I.1. Généralités

Le terme de biomarqueur est utilisé pour n'importe quelle analyse biologique incluant les analyses génomiques ou protéomiques susceptibles de prédire un diagnostic, d'évaluer une gravité ou de prédire une réponse (efficacité, toxicité, pharmacocinétique) thérapeutique (théranostique) ou enfin d'indiquer un mécanisme physiopathologique sous-jacent. De nouveaux biomarqueurs sont actuellement étudiés par des industriels de la biotechnologie et nous assistons à une révolution des biomarqueurs comme nous avons vécu une révolution de l'imagerie médicale. L'évaluation des biomarqueurs est complexe mais particulièrement importante en médecine d'urgence (Claessens et Ray, 2012).

I.2. Définition des biomarqueurs

Selon la FDA (Food and Drug Administration) et le NIH (National Institutes of Health), un biomarqueur (ou marqueur biologique) est « une caractéristique définie qui peut être mesurée comme un indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus pathogène ou d'une réponse à une exposition ou à une intervention, y compris une intervention thérapeutique » [1].

Un biomarqueur peut être n'importe quel indicateur biologique mesurable. Par exemple, les biomarqueurs peuvent être cellulaires ou moléculaires (ADN, ARN, protéines, métabolites). Ils sont mesurés par biopsie tissulaire ou biopsie liquide (sang, urine, salive...). D'autres biomarqueurs (physiologiques, morphologiques, etc.) peuvent également être utilisés ou mesurés par imagerie clinique ou médicale [1].

Un biomarqueur est une "caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique", des processus pathogènes ou des réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique" (Tableau 1).

La recherche sur les biomarqueurs peut avoir une influence sur toutes les phases du développement d'un médicament, depuis la découverte du médicament et les évaluations précliniques jusqu'aux essais cliniques (Industry Pharmacogenomics Working, 2009).

Tableau 1 : Définition des biomarqueurs selon le National Institute of Health(Claxetal.,2001).

Dénomination	Définition
Biomarqueur	Caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit d'un processus biologique normal ou pathologique, soit de réponse pharmacologique résultant d'une intervention thérapeutique
Biomarqueur de type 0	Marqueur biologique de la progression de la maladie relié à un paramètre clinique connu
Biomarqueur de type I	Marqueur biologique qui reflète les effets d'une thérapeutique selon son mécanisme d'action
Biomarqueur de type II	Marqueur biologique considéré comme un critère de substitution : une modification de ce biomarqueur est associée à un bénéfice clinique ou à un risque
Critère de substitution ou [Surrogateendpoint]	Catégorie de marqueurs destinés à se substituer à un critère d'évaluation clinique devant permettre de déterminer le bénéfice clinique ou le risque à partir de données épidémiologiques, thérapeutiques ou physiopathologiques
Critère d'évaluation clinique	Caractéristique ou variable qui reflète l'état du patient.
Marqueur pronostique	Marqueur permettant de différencier des catégories de patients à différents risques pour une évolution déterminée, indépendamment du choix du traitement administré (ou du choix de ne pas administrer de traitement)
Marqueur prédictif	Marqueur permettant de prévoir les éventuels bénéfices (efficacité) et risques (toxicité) d'un traitement selon le statut du marqueur.

Les biomarqueurs s'appliquent également aux médicaments dans leur forme finale et leur usage est de plus en plus répandu. Aux médicaments qui sont développés, il peut être associé un test diagnostique "compagnon" permettant de prévoir l'efficacité du médicament pour un patient spécifié. Un biomarqueur validé peut être un de ces tests diagnostiques "compagnons". On peut citer l'exemple des Etats-Unis où près de 50% des nouveaux traitements autorisés en cancérologie sur la période 2002-2008 avaient recours à un

biomarqueur diagnostique « compagnon » au moment de leur mise sur le marché pour définir les patients répondeurs au traitement(**Tableau 2**).

Tableau 2:Liste des nouveaux traitements en oncologie autorisés aux Etats-Unis durant la période 2002-2008(**Marrer,2007**).

<i>Médicaments d'oncologie en DCI ayant recours à un biomarqueur pour définir les patients répondeurs au traitement (biomarqueur utilisé)</i>	<i>Médicaments d'oncologie en DCI n'ayant pas recours à un biomarqueur pour définir les patients répondeurs au traitement</i>
Trastuzumab (HER2+)	OxaliplatineBevacizumab
Fulvestrant (ER+)	ClofarabineTemsirolimus
Tositumomab (CD20+)	PemetrexedBendamustine
Imatinib (Ph+, KIT+)	Gefitinib
Lenalomide (5q-)	Bortezomid
Cetuximab (EGFR+)	Nelarabine
Dasatinib (Ph+)	Erlotinib
Panitumumab (KRAS)	Sorafenib
Lapatinib (HER2+)	Sunitinib
Nilotinib (Ph+)	Ixabepilone
11 médicaments soit 45%	13 médicaments soit 55%

Le concept de biomarqueur n'est pas nouveau, ces derniers font partie des pratiques médicales depuis de nombreuses années mais leur développement s'est accéléré dans la dernière décennie (**Figure 1**). Dans le domaine de la cancérologie, le premier biomarqueur fut découvert également en 1848. Il s'agit de la protéine de Bence-Jones qui consiste en une chaîne légère d'Immunoglobuline éliminée dans les urines au cours de certaines hémopathies et notamment dans le myélome. Sa présence dans les urines contribue au diagnostic et le suivi de son taux permet de contrôler l'efficacité du traitement et l'évolution de la maladie(**Ganier,2017**).

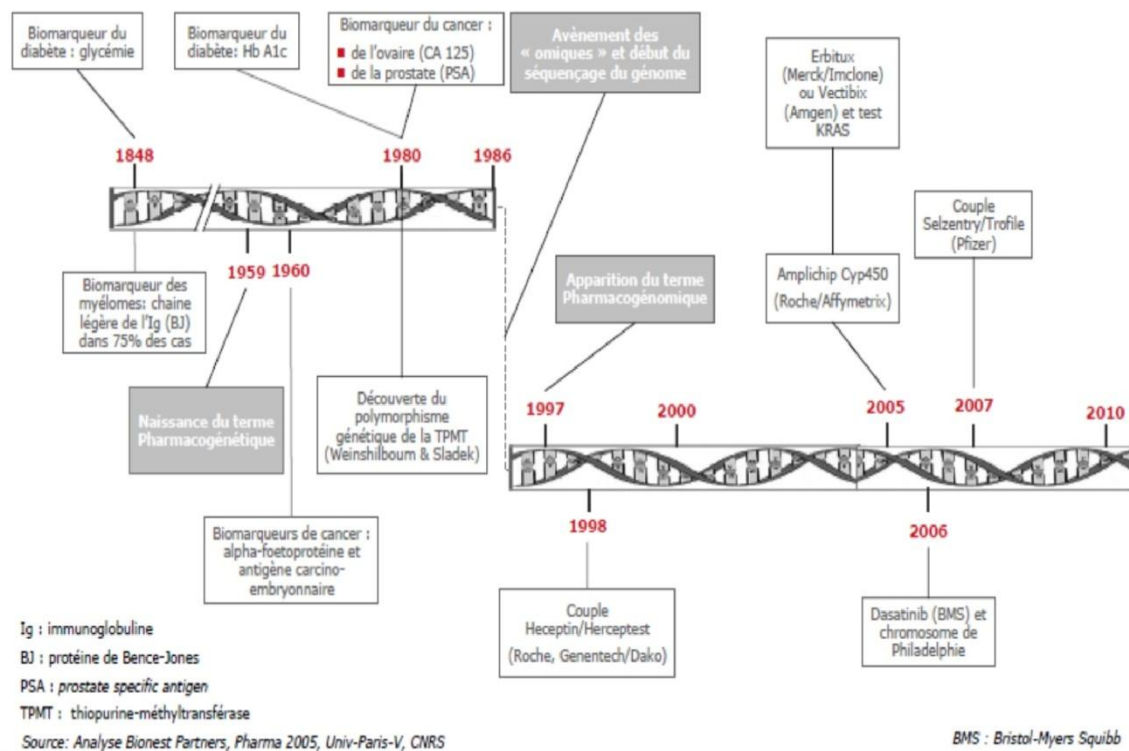


Figure 1 : Historique de la découverte et de l'utilisation des biomarqueurs(Ganier,2017).

I.3. Rôlesdes biomarqueurs

Un biomarqueur peut jouer plusieurs rôles (Tableau 3). Un bio- marqueur peut être un marqueur diagnostique ou de sévérité d'une maladie. La troponine est ainsi un marqueur sensible et spécifique d'infarctus du myocarde mais seulement un marqueur de sévérité (et non de diagnostic) de l'embolie pulmonaire alors que la procalcitonine est à la fois un marqueur diagnostique et de la sévérité de l'infection. Les biomarqueurs sont également utilisés pour la stratification, comme le lactate dans le sepsis. Toutefois, les objectifs diffèrent. Dans le diagnostic, l'événement (maladie ou non) existe déjà, alors que dans le pronostic il s'agit d'un événement à venir et il faut tenir compte de l'incertitude liée à sa réalisation ou non(Claessens etRay,2012).

Tableau 3 : Principales utilisations d'un biomarqueur(Claessens et Ray, 2012).

Utilisation	Description	Exemples
Diagnostic d'une maladie	Permettre un diagnostic plus fiable, plus rapide, ou plus économique que les méthodes disponibles	La troponine Ic diagnostique l'infarctus du myocarde La procalcitonine diagnostique les infections bactériennes
Évaluation de la sévérité	Identifier un sous-groupe de patients avec une forme sévère de la maladie associée à un mauvais pronostic	La procalcitonine identifie le patient septique à mauvais pronostic La troponine Ic identifie les formes sévères de l'embolie pulmonaire
Évaluation du risque	Identifier un sous-groupe de patients ayant un pronostic différent lorsqu'ils sont exposés à une intervention	Un BNP élevé est associé à un mauvais pronostic après chirurgie non cardiaque
Prédiction de l'effet d'un médicament	Identifier une réponse pharmacologique chez un patient exposé à un médicament (efficacité, toxicité, pharmacocinétique)	Efficacité du clopidogrel
Monitoring	Évaluer la réponse à une intervention thérapeutique	La procalcitonine permet de guider l'arrêt d'une antibiothérapie

I.4. Différents types des biomarqueurs

I.4.1. Classification des biomarqueurs selon leur nature biochimique ou la technique ayant permis de développer le biomarqueur

En fonction de la nature du biomarqueur recherché, peuvent être appliquées des techniques de génomique, de transcriptomique, de protéomique ou de métabolomique(**Tableau 4**). De ce fait, on parle de biomarqueurs génomiques fondés sur l'ADN, de biomarqueurs transcriptomiques fondés sur l'ARNm, de biomarqueurs protéomique fondés sur les protéines ou de biomarqueurs métabolomique pour les métabolites(**Scaros etFisler,2005**).

Tableau 4: Comparaison des techniques de découverte des biomarqueurs usuelles (Scaros etFisler,2005).

	Biomarqueur génomique	Biomarqueur transcriptomique	Biomarqueur protéomique	Biomarqueur métabolomique
Technique à bas débit	Technique de séquençage	PCR Northern blot		RMN Chromatographie en phase gazeuse
Technique à moyen débit	Spectrométrie de masse	SAGE	Spectrométrie de masse ELISA	Chromatographie Liquide/Spectrométrie de Masse
Technique à haut débit	PCR	Puce à ADN	Puce à protéines Puce à anticorps	

I.4.1.1. Biomarqueurs génomiques et biomarqueurs transcriptomiques

Bien que sur un plan strictement scientifique, de par leurs natures différentes, les biomarqueurs génomiques (ADN) et les biomarqueurs transcriptomiques (ARNm) doivent être différenciés, les techniques de découvertes associées étant la plupart du temps différentes, ils sont communément regroupés sous le terme de pharmacogénomique. Dans cette acceptation, la génomique consiste en l'étude et l'analyse des séquences d'acides nucléiques (ADN et ARNm) du point de vue qualitatif et/ou quantitatif(Marrer, 2007).

L'élément essentiel dans le développement de la génomique a été l'achèvement du séquençage complet du génome humain en 2003, ce qui a permis de s'intéresser aux variations d'une paire de bases entre individus ou SNP«Single Nucleotide Polymorphism»comme base pour la mise en évidence de biomarqueurs génomiques ou transcriptomiques. Les SNP constituent la forme la plus importante de variations génétiques dans le génome humain (90% de toutes les différences entre individus). Ces polymorphismes sont stables, très abondants et distribués uniformément dans tout le génome(Anthony *et al.*,1999)

Les principales techniques les plus récemment développées pour la génomique fonctionnelle et la mise en évidence de biomarqueurs génomiques sont les puces à ADN et la bio-informatique, les puces à ADN permettent de suivre le profil d'expression de centaines de gènes simultanément. Ces puces sont des supports solides sur lesquels sont fixées des sondes d'ADN simple brin à des emplacements précis. L'ARNm des cellules étudiées est extrait,

amplifié, puis converti en ADN complémentaire (ADNc) marqué avec un fluorochrome. Cet ADNc est ensuite mis en contact avec les sondes de la puce. L'hybridation entre les sondes et l'ADNc produit un signal fluorescent. L'intensité de ce signal, analysée par un scanner à haute définition, est comparée à celle d'un étalon marqué avec un autre fluorochrome, permettant d'évaluer les niveaux d'expression génique, par exemple, l'exposition à un toxique peut réduire ou empêcher l'expression de certains gènes, entraînant des conséquences pathologiques. Ces gènes, dont les profils d'expression peuvent être établis, peuvent servir de biomarqueurs pour évaluer la sécurité des médicaments (Marrer, 2007).

I.4.1.2. Biomarqueur protéomique

Le protéome est l'ensemble de protéines exprimées dans une cellule, une partie d'une cellule (membranes, organites) ou un groupe de cellules (organe, organisme, groupe d'organismes) dans des conditions données et à un moment donné. Contrairement au génome qui est identique dans la plupart des cellules, le protéome est dynamique. Des groupes de protéines différents sont produits en fonction de la lignée cellulaire et du stade de développement de la cellule. Le protéome est également influencé par l'environnement externe. La protéomique étudie alors les variations des taux d'expressions des différentes protéines en fonction du temps, de leur environnement, de leur état de développement, de leur état physiologique et pathologique, de l'espèce d'origine... Elle étudie aussi les interactions des protéines avec leur environnement(Scaros et Fisler,2005).

Différentes techniques sont disponibles pour identifier une protéine, la doser et/ou déterminer son activité et peuvent ainsi aboutir à mettre en évidence un biomarqueur protéomique : L'électrophorèse bidimensionnelle, Le spectromètre de masse MALDI-TOF(*matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight*), La spectrométrie de masse en tandem, et La chromatographie liquide d'affinité.

Les biomarqueurs protéomiques font partie des biomarqueurs les plus courants et les plus anciens, leur mise en évidence peut se révéler complexe et utilise le plus fréquemment des techniques d'immunodosage. Ces techniques sont multiples et permettent le dosage simultané de plusieurs protéines comme les « puces protéiques » aussi dénommées « puces à antigène » et les « puces à anticorps » (Marrer,2007).

Le principe des puces à antigènes et des puces à protéines est identique à celui des puces à ADN. Dans le cas des puces à antigènes, ce ne sont pas des sondes d'ADN mais des anticorps connus pour leur affinité pour une/des protéine(s) spécifique(s) qui sont déposés au

fond des micropuits et jouent le rôle de sonde. Ces sondes d'anticorps peuvent ainsi détecter les protéines cibles présentes dans l'échantillon à analyser. Les puces à protéines permettent de détecter les interactions moléculaires d'une protéine déterminée avec divers ligands. Dans ce cas, ce sont des protéines qui sont déposées au fond des micropuits et jouent le rôle de sonde. Il est alors possible de reconnaître les autres protéines, les anticorps, les sucres ou les acides nucléiques qui établissent des interactions moléculaires avec les protéines déposées (**Figure 2**). Les puces protéiques et les puces à anticorps permettent l'analyse des protéomes à haut débit bien que ces techniques soient parfois limitées par leur manque de sensibilité(Sakanyan et Arnaud, 2007).

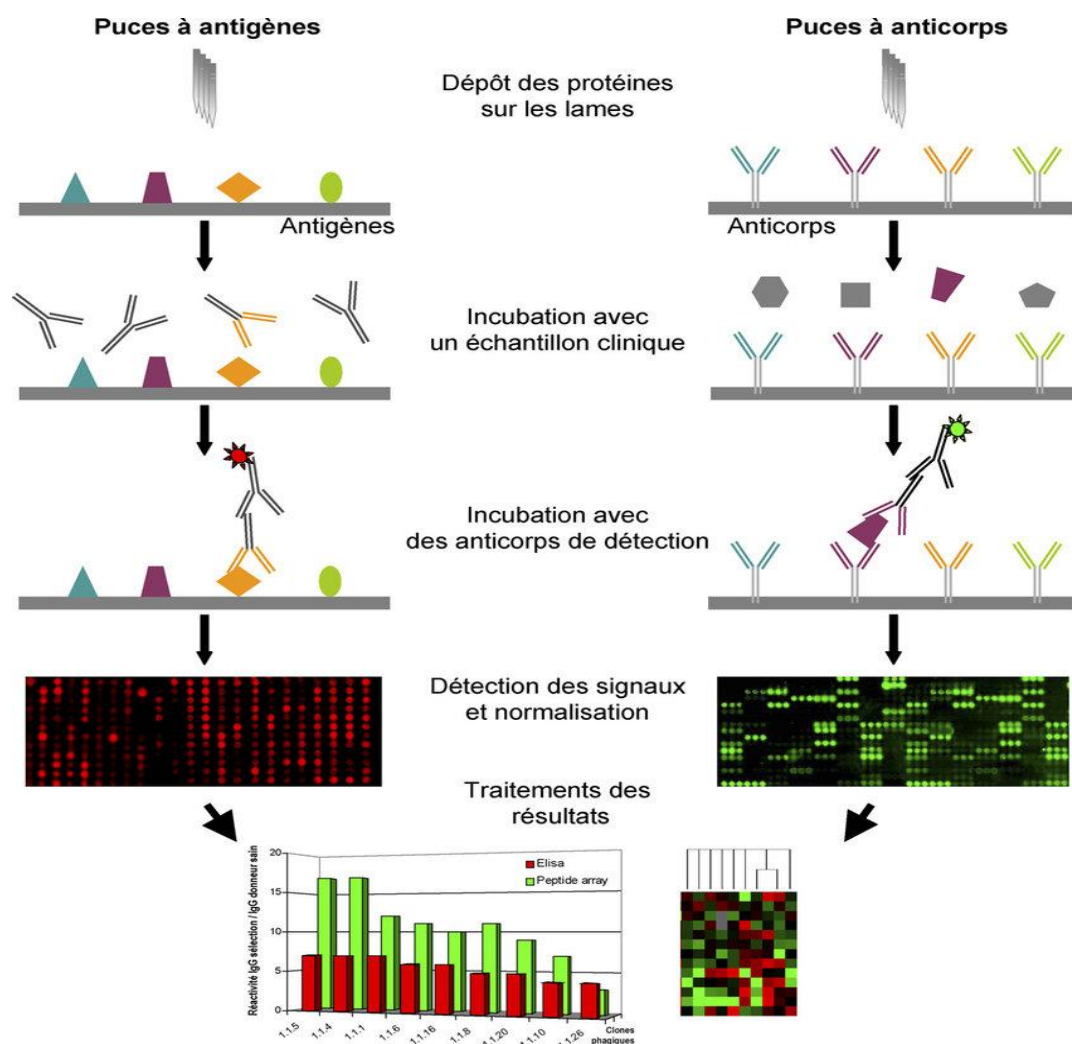


Figure 2 : Principe de la technique des puces à protéines et des puces à anticorps(Sakanyan et Arnaud, 2007).

I.4.1.3. Biomarqueurs métabolomiques

La métabolomique consiste à établir le profil d'expression des métabolites endogènes issus des processus biologiques dans les liquides biologiques ou les tissus. Ainsi, la

métabolomique reflète le fonctionnement des dernières étapes des processus de synthèse biologiques. Les techniques analytiques appliquées à la métabolomique sont de deux sortes : certaines techniques permettent de séparer les différents métabolites et les impuretés présentes dans les échantillons, d'autres permettent d'identifier les métabolites isolés (**Sakanyan et Arnaud, 2007**).

Parmi les techniques de séparation, les techniques de chromatographie sont les plus utilisées, notamment la chromatographie en phase gazeuse (CPG). Avec la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'autre technique principalement utilisée pour l'identification des métabolites et éventuellement d'un biomarqueur métabolomique parmi les métabolites identifiés (**Marrer, 2007**).

I.4.2. Classification des biomarqueurs par catégorie selon les autorités de santé

Tout biomarqueur découvert ne peut pas servir de critère d'évaluation principal lors d'un essai clinique pivot ayant une importance majeure dans le dossier d'AMM A la suite des premières définitions émises par le National Institute of Health avec une classification des biomarqueurs présentée en introduction, l'autorité de santé américaine a établi, dès 2005, différents « statuts réglementaires » pour les biomarqueurs (**Figure 3**). Selon ces statuts, certains peuvent être qualifiés de « simples » biomarqueurs exploratoires, là où d'autres peuvent être qualifiés de « critère de substitution ». La principale différence entre un « simple » biomarqueur exploratoire et un biomarqueur qualifié de « critère de substitution » étant son niveau de validation (**National Institutes of Health, 2001**).

Un biomarqueur validé est « un biomarqueur mesuré par une méthode analytique aux performances établies et pour lequel il y a suffisamment d'éléments scientifiques pour démontrer la signification clinique, toxicologique ou pharmacologique des données générées par le biomarqueur ». Néanmoins, il est possible de distinguer deux types de biomarqueurs validés : les biomarqueurs validés et les biomarqueurs probablement valides. Par rapport à un biomarqueur validé, un biomarqueur probablement valide s'en différencie pour l'une des raisons suivantes[3]:

- Les données scientifiques visant à démontrer la signification clinique, toxicologique ou pharmacologique du biomarqueur sont en cours d'étude.
- Malgré un raisonnement scientifique avancé pour justifier l'intérêt du biomarqueur, les éléments scientifiques produits jusqu'ici pour établir la signification clinique,

toxicologique ou pharmacologique des données fournies par le biomarqueur ne permettent pas encore de conclure sur la validité du biomarqueur.

- Les données produites n’ont pas été portées à la connaissance d’un organisme indépendant autre que l’entreprise développant le biomarqueur[3].

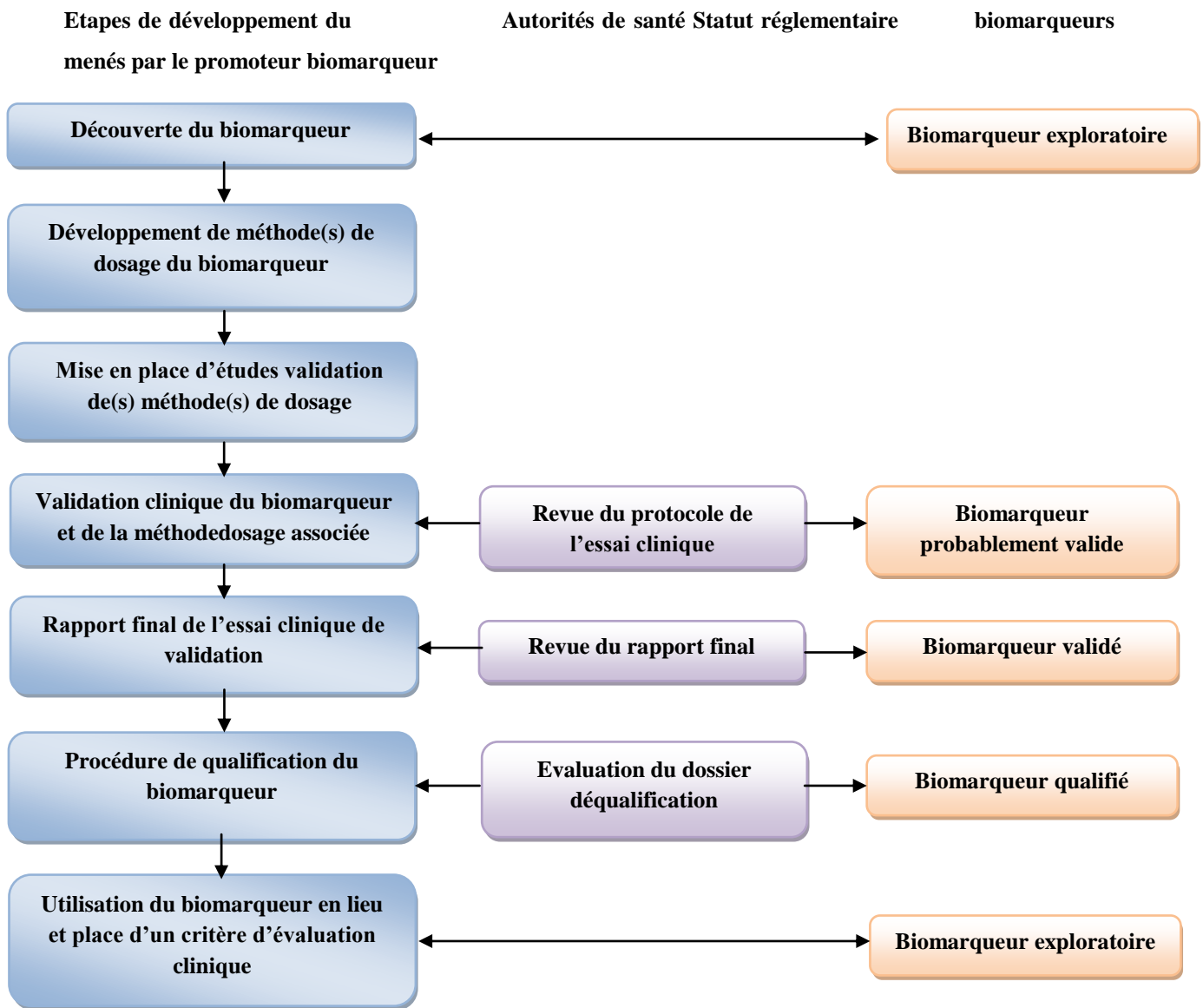


Figure 3 : Différents statuts réglementaires d'un biomarqueur relatifs aux étapes du processus de qualification. Adapté de(Marrer, 2007).

I.4.3. Classification des biomarqueurs selon leurs fonctions

L’introduction d’un biomarqueur au cours d’un essai clinique répondant à un objectif préalablement défini, il est également possible de classer les biomarqueurs selon les différents types d’objectifs poursuivis :

- Biomarqueurs physiopathologiques et biomarqueurs de diagnostic.

- Biomarqueurs pronostiques.
- Biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie.
- Biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique.

Cette classification a été constituée à l'usage par la communauté scientifique et non par les autorités de santé, mais a depuis été reprise. Elle est ainsi reconnue par les autorités de santé dans différentes lignes directrices telle que la ligne directrice : «Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development»[4].

I.4.3.1. Biomarqueurs physiopathologiques et diagnostiques

Les biomarqueurs physiopathologiques ont pour objectif d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettant l'approfondissement de la connaissance des mécanismes physiopathologiques et permettant de diagnostiquer les patients atteints de la pathologie étudiée[5].

I.4.3.2. Biomarqueurs pronostiques

Les biomarqueurs pronostiques ont pour objectif de déterminer l'évolution prévisible de la maladie et le niveau de risque qui y est associé pour le patient. La découverte et le développement d'un biomarqueur pronostique débutent souvent par une analyse à posteriori de collections d'échantillons biologiques prélevés lors d'essais cliniques ayant d'autres objectifs et conservés en prévision de recherche ultérieure de biomarqueurs. Les biomarqueurs pronostiques recherchés doivent avoir l'origine la moins invasive possible, être stables et nécessiter une méthode de dosage simple et peu onéreuse. L'emploi de biomarqueur pronostiques pour guider le traitement administré au patient est soumis à discussion, l'utilisation de biomarqueurs prédictifs étant préférée lorsqu'il s'agit d'établir des protocoles de traitement de référence qui sont guidés par un ou plusieurs biomarqueur(s)(Fraseret, 2007).

I.4.3.3. Biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie

Les biomarqueurs prédictifs ont pour objectif de différencier les patients qui sont plus ou moins à même de répondre à un traitement. En conséquence, lorsque plusieurs options thérapeutiques sont disponibles, les biomarqueurs prédictifs permettent de déterminer le traitement le plus à même de bénéficier à chaque patient. La découverte d'un biomarqueur prédictif suit généralement le même cheminement que les biomarqueurs pronostiques. Il est

possible de différencier deux catégories de biomarqueurs prédictifs : les biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie et les biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique. Les biomarqueurs prédictifs de pharmacodynamie s'intéressent à l'activité biologique du traitement. Ce sont les biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique, reflétant l'activité thérapeutique du traitement, qui constituent des facteurs d'enrichissement des populations cibles d'un traitement, c'est-à-dire des facteurs limitant l'indication du traitement aux sous-populations susceptibles d'en bénéficier le plus (Fraser et Meyer, 2007; McShane *et al.*, 2009).

I.4.4. Classification des biomarqueurs selon la nature de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur

Enfin, il est possible de classer les biomarqueurs selon la nature de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur : biomarqueur quantitatif, biomarqueur quantitatif relatif, biomarqueur quasi-quantitatif, biomarqueur qualitatif [6].

I.5. Les biomarqueurs dans le diagnostic des tumeurs

Les marqueurs tumoraux représentent un sous-ensemble de biomarqueurs indicatifs d'une croissance cancéreuse. La plupart de ces marqueurs sont produits par les cellules normales ainsi que par les cellules tumorales. Les niveaux auxquels ils sont présents dans les fluides corporels comme l'urine, la salive ou le sang sont cependant en général sensiblement plus élevés chez les patients souffrant de diverses tumeurs malignes.

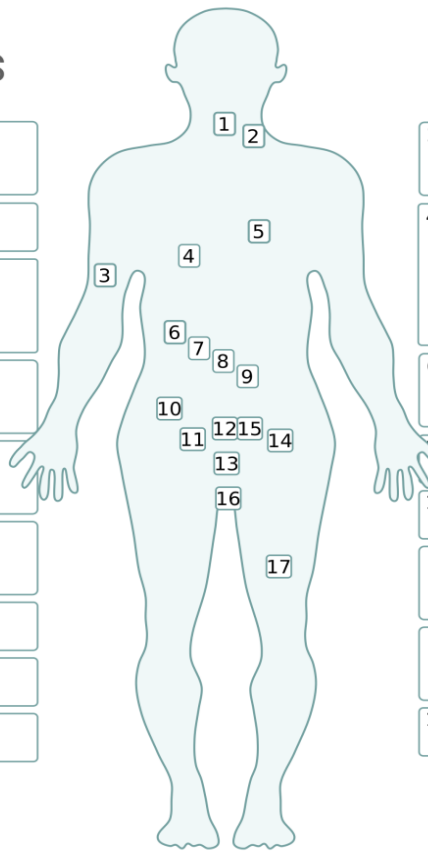
Il existe une quantité de marqueurs tumoraux, dont 23 sont utilisés actuellement et qui peuvent être classés selon leurs fonctions, leurs modes de détection, ou le type d'échantillon dans lequel ils sont mesurés:

- Antigènes onco-fétales.
- Antigènes associés aux tumeurs.
- Hormones et récepteurs d'hormone.
- Enzymes et isoenzymes.
- Protéines sériques et tissulaires.
- Cellules souches cancéreuses.
- Autres marqueurs tumoraux tels que les marqueurs génétiques et les biomolécules [2].

**PROTEIN
TUMOR MARKERS**

antibodies^{-online.com}

1 Esophagus CEA SCC	HER2/neu
3 Bone BAP	Osteocalcin
5 Lungs CEA NSE TPA	SCC Cyfra 21-1
7 Bile Duct CA19-9 CA-72-4	CEA
9 Gastrointestine CA19-9 CEA	CA72-4
11 Ovary AFP CA125	CA15-3 HE4
13 Uterus SCC	CEA
15 Prostate PSA	
17 Melanoma S100	



2 Thyroid Calcitonin Thyroglobulin	CEA
4 Breast CA15-3 CEA HER2/neu uPA Transferrin receptor	CA27.29 ER PR PAI-1
6 Liver AFP Ferritin	CEA
8 Pancreas CA19-9	CEA
10 Carcinoid 5-HIAA	
12 Bladder hCGβ NMP22	CEA
14 Colon hCGβ NMP22	CEA
16 Testes AFP	hCGβ

Figure 4 : Marqueurs Tumoraux Protéiques et leurs sites [2]



Chapitre II

Les marqueurs

Tumoraux

II.1. Généralités

Les marqueurs tumoraux représentent un sous-ensemble de biomarqueurs indicatifs d'une croissance cancéreuse. Et sont des substances biologiques mesurables dans le corps et qui peuvent indiquer la présence d'un cancer. Leur détection et leur analyse sont des outils essentiels dans le diagnostic, la surveillance et le traitement des cancers. Ces marqueurs peuvent être détectés dans le sang, l'urine ou les tissus tumoraux, offrant ainsi des informations précieuses sur l'état de la maladie et la réponse aux traitements. Bien qu'ils ne soient généralement pas utilisés de manière isolée pour diagnostiquer le cancer, leur utilisation combinée avec d'autres techniques médicales contribue à une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer.

Les marqueurs tumoraux sont des substances présentes de manière anormale dans le sang ou parfois dans les urines des patients atteints de cancer. Ils peuvent être produits par le corps en réponse à la croissance tumorale ou directement par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Certains marqueurs sont spécifiques à un type de cancer particulier, tandis que d'autres peuvent être présents dans différents types de cancer. Il est important de noter que des taux élevés de certains marqueurs tumoraux ne sont pas toujours associés de manière systématique à un cancer sous-jacent. Habituellement détectés lors d'analyses sanguines, urinaires ou lors de prélèvements tissulaires, ces marqueurs sont souvent confirmés par d'autres examens tels que l'échographie, le scanner, l'IRM, la scintigraphie, la radiographie, voire la fibroscopie et la biopsie, pour établir un diagnostic précis du cancer (**Rigaud *et al.*, 2002 ; Hadjarab et Bouzid, 2019**).

II.2. Histoire des marqueurs tumoraux

Le premier marqueur tumoral en médecine moderne a été identifié fortuitement, par Bence-Jones qui, en 1848, a détecté un précipité de chaleur dans des échantillons d'urine acidifiée de patients souffrant de "Mollitiesosseum".

C'est la Protéinurie de Bence Jones.

- 1936 : il y a eu la découverte des Phosphatases acides

- 1940 : les Phosphatases alcalines ont été découvertes

-1956 : c'est au tour de l'AFP de faire son apparition

- En 1965, Gold et al., ont isolé une molécule de glycoprotéine à partir d'échantillons de cancer du côlon humain et ont ainsi découvert le premier "antigène tumoral", qui plus tard sera identifié comme l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) (**Chikouche, 2021**)

- 1975 : Les techniques immunologiques ont été développées, Et il y a eu avènements des Anticorps monoclonaux qui ont été d'un très grand apport dans l'élaboration et la mise au point des dosages des marqueurs tumoraux(**Riedinger et al., 2005**).

- 1980 : découverte du CA125 et du PSA.

Aujourd'hui, il y a littéralement des centaines de marqueurs tumoraux, bien que leur utilité clinique ou de leur application ne sont, bien sûr, bien établies (**Sarivalasiset al., 2013**).

II.3. Critères de qualité d'un biomarqueur tumoral

Les marqueurs tumoraux (MT) sont des protéines ou des glycoprotéines (CEA, CA 15-3, CA125,CA19-9, APF), plus rarement des hormones (HCG, calcitonine) ou des enzymes (NSE, PSA). Ils peuvent être exprimés dans différents cancers ou être spécifiques d'une origine tissulaire précise. Et sont utilisés pour surveiller la progression des cancers, évaluer la réponse au traitement et de pister les rechutes. Ils sont sécrétés par la tumeur et présents dans le sang où ils peuvent être dosés (**Zenhausern, 2011 ; Lynn et al., 2012**).

Dans la pratique oncologique courante, les oncologues font appel à des marqueurs tumoraux. Le marqueur idéal devrait permettre le diagnostic, dépistage, le meilleur suivi et aussi prédire le pronostic et la rechute. Pour cela, il devrait avoir(**Sarivalasiset al., 2013**).

- Il est produit uniquement par les cellules tumorales (spécificité).
- Il doit être augmenté chez tous les patients présentant un même type de cancer (sensibilité).
- Il est libéré dans un liquide biologique facilement accessible
- Il est produit au stade initial de la tumeur afin de permettre sa détection précoce dans la population générale et la population à risque (dépistage).
- Il permet de donner une orientation sur le type histologique et/ou la localisation tumorale (diagnostic).
- Son taux prédit l'extension tumorale et son pronostic.

- Sa cinétique permet d'évaluer l'efficacité des traitements (réponse thérapeutique) et de détecter des récurrences (surveillance).
- La procédure de dosage doit être standardisée, simple, fiable, sensible, rapide et peu onéreuse (**Tableau 5**).

Cependant, cette description reste théorique, et à ce jour, il n'existe aucun marqueur satisfaisant l'ensemble de ces caractéristiques.

Tableau 5 : Les critères d'un marqueur tumoraux (*Sarivalasiset al., 2013*).

Sensibilité	La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie .
spécificité	La spécificité d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie .
Valeur prédictive positive	La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité que le patient ,dont le test est positif, soit effectivement malade .
Valeur prédictive négative	La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité que le patient , dont le test est négatif , ne soit pas malade.

II.4. Méthodes de dosage des MT

En biochimie clinique, les marqueurs tumoraux correspondent à des substances (protéine, hormone ou autre) sécrétées par les cellules dans les liquides biologiques et donc détectables et dosables par les méthodes analytiques biochimiques. Ces substances sont naturellement présentes dans l'organisme mais en cas de dosage élevé, cela pourrait indiquer la présence d'un cancer (*Aissaoui et al., 2015*).

Les méthodes de dosage reposent sur le principe de la détection immunologique. Celle-ci repose généralement sur le fait que des anticorps monoclonaux se lient spécifiquement à des épitopes présents sur les marqueurs tumoraux. L'un des anticorps est marqué pour l'identification par des marqueurs radioactifs en radioimmuno-essai (**RIA**) ou des enzymes dans un dosage immunoenzymatique (**ELISA**), etc (*Chikouche, 2021*) (**Tableau 6**).

Tableau 6 :Méthodes de dosage des marqueurs tumoraux.

Abréviation	Méthodes
EIA	Enzyme immunoassay
ICMA	Immuno-chemiluminometricassay
IRMA	Immuno-radiometricassay
RIA	Radioimmunoassay

- ✓ La connaissance de la méthode d'analyse est importante dans l'interprétation soit d'une valeur anormale, soit d'une modification en série des valeurs des marqueurs tumoraux.
- ✓ Les diverses méthodes de détection ont leurs propres spécificités et sensibilités et donc leurs propres valeurs.

Pour que des valeurs en série soient significatives, elles doivent être effectuées par les mêmes méthodes de dosage et de préférence dans le même laboratoire(**Chikouche,2021 ; Shekhar,2021**).

II.5. Classification des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux peuvent être classés de plusieurs manières : selon leur composition chimique, leur tissu d'origine, les types de tumeurs malignes dans lesquelles ils apparaissent, etc. La classification la plus courante tente de combiner leurs propriétés biochimiques avec leurs tissus d'origine et leur fonction, et Leur mode d'activité, leur lieu de travail. Selon cette classification, on distingue : les protéines tumorales embryonnaires, les hormones et/ou les antigènes du carcino-chorionique, les enzymes, les antigènes associés aux tumeurs, les protéines sériques spécifiques et divers marqueurs(**Novaković, 2004**).

II.5.1.Les protéines onco-fœtales

Les protéines onco-fœtales sont des protéines normalement exprimées pendant le développement embryonnaire mais qui sont réactivées ou surexprimées dans certains types de cancer. Ces protéines peuvent être détectées dans le sang ou les tissus des patients atteints de cancer, et leur présence est souvent associée à la progression de la maladie. Les protéines onco-fœtales peuvent être utilisées comme marqueurs tumoraux pour le diagnostic, le suivi et

la surveillance de certains cancers, tels que le carcinome hépatocellulaire (AFP - Alpha-Fœtoprotéine) et le cancer du côlon (ACE - Antigène carcino-embryonnaire)(Novaković,2004)(Sarivalasiset *al.*, 2013).

II.5.1.1. L'alpha-foetoprotéine (AFP)

C'est une α 1-globuline dont la masse moléculaire est de 69 kDa, est constituée d'une chaîne polypeptidique de 590 acides aminés comportant 15 ponts disulfures, l'AFP est sécrétée au cours du développement et produite par le foie fœtal, le tractus intestinal et le sac vitellin, joue le même rôle que l'albumine chez l'adulte. Elle est très augmentée au cours du carcinome hépatocellulaire et les tumeurs testiculaires non séminomateuses (tumeurs du sac vitellin)(Heron, 2003).

Son dosage permet d'étayer le diagnostic de cancers digestifs (cancer du foie - le carcinome hépatocellulaire - ou métastase au foie, cancer de l'estomac, cancer du pancréas, cancer des canaux biliaires) ; d'un cancer de l'ovaire (les tumeurs germinales comme les tumeurs vitellines), ou d'un cancer des testicules(Loric, 1999).Les résultats sont donnés en nanogrammes (ng/ml). La valeur seuil de la normalité doit être inférieure à 10 ng/ml.

Il peut être utile aussi dans le suivi des cancers du foie (hépatocarcinomes) et pour le diagnostic et le suivi des tumeurs germinales, en particulier du testicule de type séminomateux. Ainsi que celui des cancers du pancréas et de l'estomac ainsi que pour le bilan de carcinomes indifférenciés primaires de localisation inconnue[7].

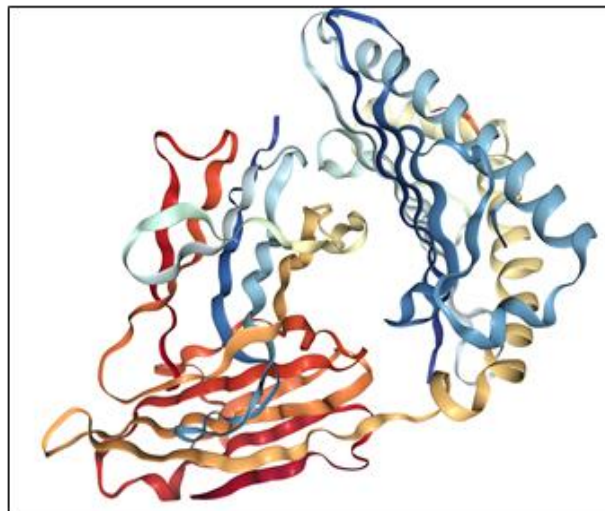


Figure 5 : Structure tridimensionnelle de AFP[9].

II.5.1.2. Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'ACE est une glycoprotéine d'environ 150 kDa appartenant à la superfamille des immunoglobulines dont plusieurs membres sont impliqués dans les processus d'adhérence et de reconnaissance cellulaire (Gauchez et Brand, 2005). Elle est synthétisée essentiellement chez le fœtus (intestin, foie et pancréas) pendant les deux premiers mois de la gestation. C'est un antigène présent à la surface du pôle apical des cellules épithéliales embryonnaires du tube digestif. Chez l'adulte, on le retrouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du colon, du rectum, du pancréas, du poumon et du sein (Eche *et al.*, 2001).

C'est un marqueur non spécifique du suivi des adénocarcinomes. Il est utile pour les cancers du sein, les cancers digestifs, les cancers de l'ovaire, les cancers de l'utérus, le cancer médullaire de la thyroïde. Le dosage de l'ACE a une valeur pronostic importante pour les cancers du sein et du colon et il est très utile dans la surveillance thérapeutique et diagnostic des rechutes [7].

L'ACE est augmenté chez les insuffisants rénaux, les sujets fumeurs ou alcooliques et chez les patients porteurs de lésions bénignes inflammatoires hépatiques, digestives ou pulmonaires (Hackbarth, 2010).

Son dosage peut être utilisé pour le suivi des patients atteints d'un cancer du sein métastatique pendant un traitement actif, en association avec l'imagerie diagnostique, les antécédents et l'examen physique [7]. Le dosage s'effectue régulièrement durant le traitement en situation métastatique afin de suivre l'évolution sous chimiothérapie (Sarivalasis *et al.*, 2013).

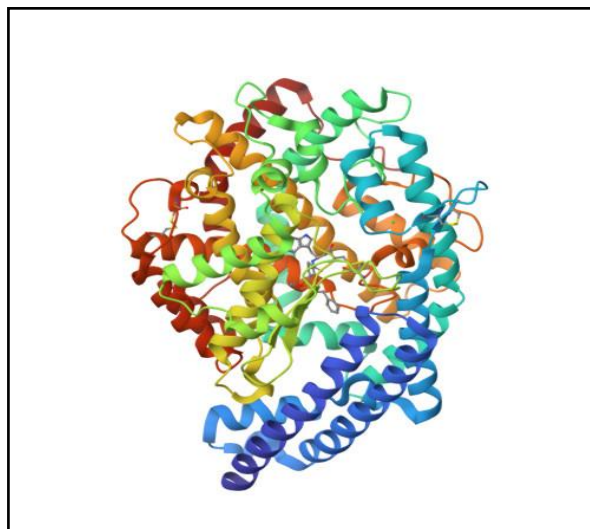


Figure 6: structure tridimensionnelle d'ACE [10].

II.5.2. Les antigènes de tumeur

Les antigènes de tumeur (CA: Cancer Antigène) sont un groupe de marqueurs initialement caractérisés par des anticorps monoclonaux développés dans les années 1980 principalement contre des extraits tumoraux. L'étude de leur structure a permis d'en rattacher certains à un groupe de glycoprotéines hautement glycosylées de type mucine, produits des gènes MUC, caractérisées par la présence de domaines répétés en tandem riches en sérine et thréonine (**Beaudeau, 2008**).

Elles sont nommées CA (Cancer Antigène). Le CA-125 (Cancer Antigène 125), le CA 19-9 (Cancer Antigène 19-9), et le CA 15-3 (Cancer Antigène 15-3) [7].

II.5.2.1. Antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9)

L'antigène Carbohydrate CA 19.9 ou GICA (Gastro Intestinal Carbohydrate). Le CA19.9 est une glycoprotéine de haut poids moléculaire 10 k da, appartenant à la famille des mucines, Il est synthétisé par le pancréas humain normal ainsi que par les épithéliales biliaire, gastrique, colique, œsophagien et salivaire (**Gauchezet al., 2005**).

Le CA 19-9 peut aussi être augmenté lors de maladies non cancéreuses pancréatiques, hépatobiliaires (cirrhose, cholestase, lithiase biliaire, cholangite, hépatite aiguë ou chronique), pulmonaires ou en cas de diabète mal équilibré (**Ritts, 1984**). Son taux doit être inférieur à 37 UI/ml mais n'est significatif qu'au-dessus de 60 UI/ml (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

Son dosage permet utiliser pour le contrôle du traitement et de l'évolution des cancers du pancréas et des voies biliaires et a une importance diagnostique aux stades avancés de ces tumeurs. On le trouve également élevé en cas de cancer colorectal, de cancer de l'estomac et d'affections bénignes du foie et du pancréas (**Etienne, 2008**).

Il est surtout utilisé dans le suivi des adénocarcinomes, comme le cancer du pancréas, le cancer de l'estomac et du cancer colorectal. Il peut aussi être proposé dans le suivi des tumeurs du tractus gastro-intestinal, essentiellement pour l'évaluation du pronostique et du suivi thérapeutique. Son taux est corrélé au stade de la tumeur et à la présence de métastases. Il est augmenté faiblement dans les cancers de l'estomac. Il est utile dans le suivi des cancers colorectaux, en association avec la mesure du taux d'ACE. Il peut être élevé en cas d'hépatocarcinome, mais aussi dans les cirrhoses et hépatites virales [7].

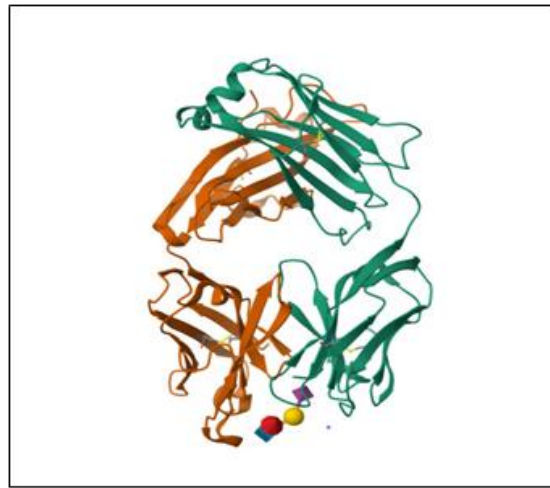


Figure 7: Structure tridimensionnelle deCA19-9[11].

II.5.2.2. Antigène tumoral 15-3 (CA15-3)

C'est une glycoprotéine circulante de haut poids moléculaire (300 à 400kDa) ; appartenant à la famille des mucines et définie par son immuno-réactivité avec deux anticorps monoclonaux. Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique utilisé dans le cancer du sein (**Hilkens *et al.*, 1984**). Le dosage sanguin du CA15-3 est généralement réalisé pour vérifier l'efficacité thérapeutique du traitement du cancer du sein, ou dépister une récurrence après la mise en œuvre du traitement.

Cette protéine sert essentiellement au dépistage et au suivi du cancer du sein. L'augmentation de son taux peut être due à des affections bénignes comme l'endométriose, un kyste du sein ou des ovaires, des troubles du foie. Le CA15-3 sert au diagnostic et au suivi du cancer du sein, du cancer de l'ovaire, du cancer des poumons, des cancers digestifs (pancréas, estomac, et foie) (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

Le CA 15-3 n'est élevé au stade du diagnostic de cancer du sein que dans moins de 30 % des cas car son taux est corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'envahissement et au nombre de ganglions axillaires touchés. De ce fait, la mesure du CA 15-3 ne peut absolument pas être utilisée comme élément de dépistage du sein. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. Il peut être utilisé pour le suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique pendant un traitement actif, en association avec l'imagerie médicale, les antécédents et l'examen physique. Après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signes cliniques, le dosage du CA15-3 n'est pas systématique.

II.5.2.3. Antigène tumoral 125 (CA125)

Le CA125 est une glycoprotéine exprimée par une grande proportion des cellules tumorales ovariennes. Elle est détectée dans le sérum d'environ 80% des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé, alors que seule une minorité (12%) des femmes n'ayant pas de cancer présente des taux sériques anormaux. Cependant, à l'instar de nombreux autres marqueurs tumoraux sériques, la sensibilité et la spécificité du CA125 ne sont pas optimales (**Sarivalasiset al., 2013**).

Le CA125 permet d'aiguiller vers un diagnostic notamment les cancers gynécologiques (cancer des ovaires : c'est l'un des marqueurs de référence pour plusieurs types de tumeurs de l'ovaire), les tumeurs de l'utérus et du col de l'utérus, du sein ; mais aussi des cancers digestifs : cancer de l'estomac, cancer colorectal, cancer du foie) ; ou encore cancer du poumon, et vers certaines pathologies bénignes. Son utilité dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. Un taux élevé peut aussi être le signe d'une maladie bénigne ou d'une grossesse au cours du premier trimestre.

Son taux doit être inférieur à 35 UI/ml, mais n'est significatif qu'au-dessus de 40 UI/ml(**Hadjarab et Bouzid., 2019**).Le CA 125 est le marqueur le plus sensible et le plus utilisé dans la prise en charge des cancers de l'ovaire à différents stades de la maladie. Ce dosage est utilisé au moment du diagnostic de la maladie pour évaluer la possibilité de résection complète lors de la chirurgie, pour évaluer la sensibilité à la chimiothérapie et pour le diagnostic des récives. Le CA 125 a donc une valeur diagnostique, pronostique et d'évaluation thérapeutique(**Coussy et al., 2011**).

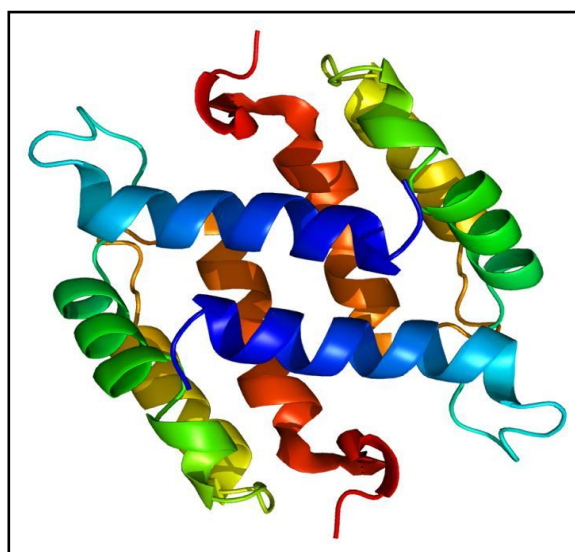


Figure 8 : structure tridimensionnelle de CA 125[12].

II.5.3. Les enzymes et dérivés

Il s'agit de protéines ayant la capacité d'accélérer ou de faciliter des réactions chimiques spécifiques. Ces protéines sont libérées dans le milieu extracellulaire par la tumeur lors des divisions cellulaires, que ce soit par nécrose spontanée ou induite par un traitement. On a observé plus de trente activités enzymatiques anormales, caractérisées par une augmentation de leur activité, lors de la formation d'une tumeur. De plus, une tumeur peut également provoquer la libération d'enzymes à partir des cellules saines avoisinantes.

Les phosphatases alcalines prostatiques, les phosphatases acides prostatiques, le PSA (*ProstaticSpecificAntigen*), la NSE (*NeuronSpecificEnolase*) et le SCC (*SquamousCellCarcinoma*) appartiennent à cette classe :

II.5.3.1. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

Le PSA (prostate specific antigen : antigène spécifique de la prostate) est une glycoprotéine de bas poids moléculaire sécrétée par les cellules de la prostate retrouvée dans le liquide séminal ; dont le rôle est d'éviter la coagulation du liquide séminal et d'assurer la liquéfaction du sperme (**Aissaoui et al., 2015**).

Les taux sériques de cette protéine augmentent en présence d'un cancer de la prostate mais également dans d'autres conditions telles que l'hyperplasie bénigne de la prostate ou l'inflammation. Au contraire du test de sang occulte dans les selles pour le dépistage du cancer colorectal (**Sarivalasiset al., 2013**).

Environ 70% du PSA sérique total circule sous forme liée aux protéines du sang et 30 % sous forme libre. Les tests permettent soit le dosage du PSA total soit uniquement ses fractions libre (PSA libre) ou liée (PSA complexé). La forme libre augmente en cas d'hypertrophie prostatique bénigne (HBP). La forme liée augmente en cas de cancer. Le rapport PSA libre/total s'abaisse en cas de cancer (**Coulangue, 2006**).

Tableau 7 : Taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA (Coulange, 2006).

PSA (ng/ml)	Taux de détection	Stade du cancer et taux de curabilité
3 à 7	25%	Très précoce, curable dans plus de 8 cas sur 10
7 à 30	65%	Précoce, curable dans moins de 5 cas sur 10
30 à 100	90%	Avancé, non curable, métastases régionales
100 à 1000	100%	Tardif, non curable, métastases osseuses ou à distance

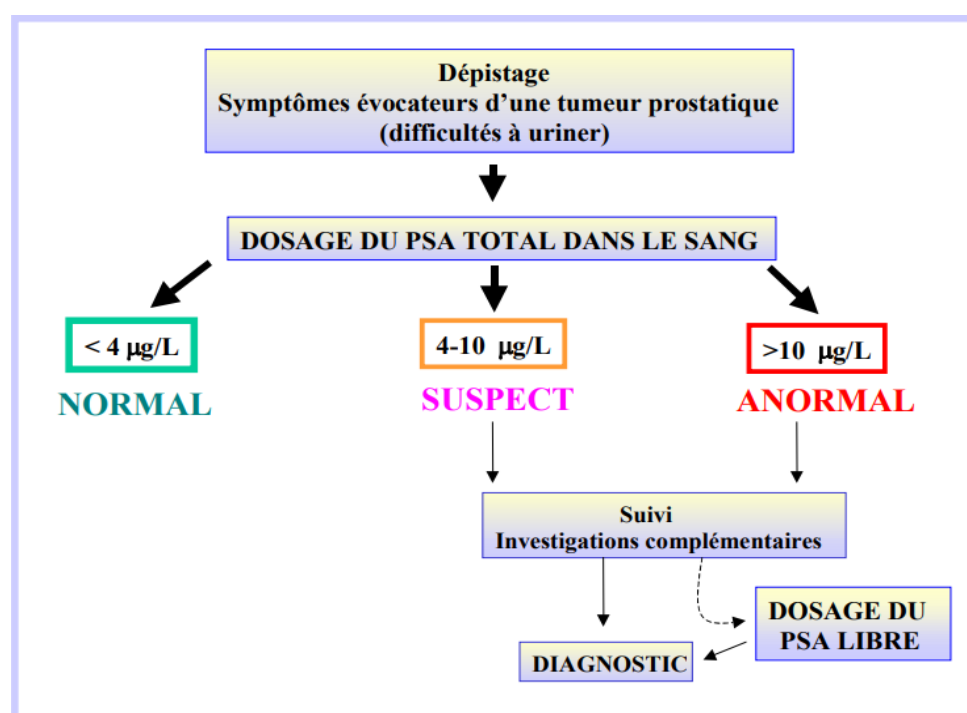


Figure 9 : Le taux du PSA (Olivier et Dagmar, 2010).

II.5.3.2. Les phosphatases acides prostatiques (PAP)

Les phosphatases acides correspondent à un groupe d'enzymes hydrolysant les esters phosphoriques à pH acide. Leur localisation est multiple : prostate, pancréas, foie, rein, os, érythrocytes, leucocytes, liquide séminal. Les isoenzymes d'origine prostatique (PAP), sécrétées par les cellules épithéliales de la prostate, sont des glycoprotéines constituées de deux sous-unités de masse relative 48 kDa. Elles sont sécrétées en majeure partie dans le liquide séminal et pour une faible partie dans le sang. [18].

Les PAP ont un taux qui doit être inférieurs à 3 ng/ml. Le taux n'est significatif qu'au-dessus de 5 à 10 ng/ml (Hadjarab et Bouzid, 2019).



Figure 10 : structure tridimensionnelle de PAP[13].

II.5.3.3. Les phosphatases alcalines

L'enzyme est présent dans pratiquement tous les tissus de l'organisme, Surtout dans de nombreux tissus, dont les os, le foie, les intestins, les reins et le placenta. La détermination des PAL dans le sérum présente un intérêt particulier pour le diagnostic des maladies hépatobiliaires (hépatite, cirrhose ou cancer) ou de maladies osseuses associées à une augmentation de l'activité ostéoblastique (rachitisme chez l'enfant par carence en vit D)(Maizy, 2011).



Figure 11 : Structure tridimensionnelle de PA[14].

II.5.3.4. L'enzyme spécifique neuronale (NSE)

L'Enolase neurospécifique (NSE = Neuron Specific Enolase) est une enzyme glycolytique, d'un poids moléculaire voisin de 80 kDa et existe sous plusieurs isoformes dimériques composées de trois sous-unités immunologiques distinctes : α , β et sont présentes dans les neurones, les tissus nerveux périphériques et les tissus neuroendocrines en particulier dans les cellules du système APUD (Amine Precursor Uptake Décarboxylation) ; Son taux doit être au-dessous de 15 ng/ml. Le taux significatif est au-dessus de 15 ng/ml (Abdessaadok *et al.*, 2013).

NSE est une enzyme utilisée comme marqueur tumoral dans le diagnostic et le suivi de certains types de cancers (les cancers bronchiques à petites cellules et les neuroblastomes) (Farhi, 2012).

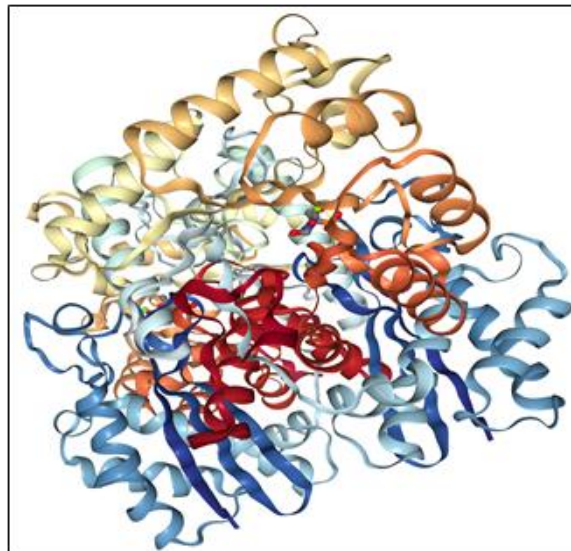


Figure 12 : Structure tridimensionnelle de NSE [15].

II.5.3.5. Lactate déshydrogénase LDH

LDH ou lactate déshydrogénase est un marqueur de l'activité glycolytique anaérobie des cellules tumorales et de la concentration élevée est retrouvée dans de nombreux cancers et en présence de métastases pulmonaires. Elle est considérée comme marqueur d'extension des tumeurs des testicules et des tumeurs germinales principalement (Abdessaadok *et al.*, 2013).

Cette enzyme est normalement contenue dans la plupart des tissus de l'organisme, et seulement en faible quantité dans le sang. Lorsque les tissus sont endommagés, les cellules libèrent la LDH entraînant une augmentation de sa concentration dans le sang [8].

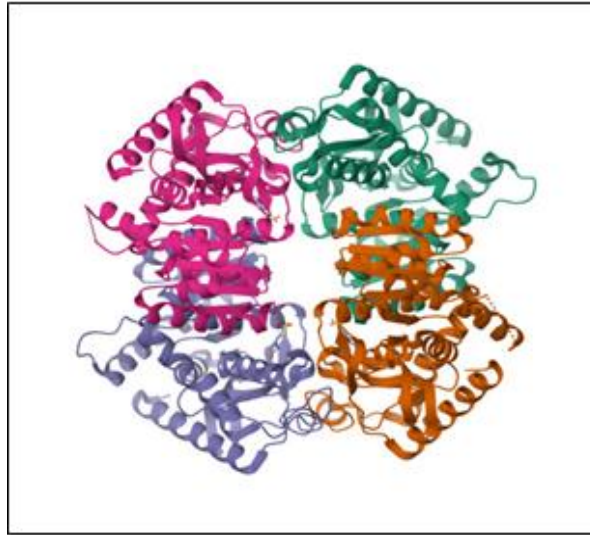


Figure 13 : Structure tridimensionnelle de LDH[16].

II.5.4. Les hormones

Il s'agit de substances, souvent des glycoprotéines, qui agissent à distance des cellules qui les produisent et sont transportées par la circulation sanguine. Leur présence ou leur augmentation dans le sang peut être associée au développement d'une tumeur. Les principales sont : l'hCG (hormone chorionique gonadotrope) et sa chaîne β libre, la thyroglobuline (Tg), la calcitonine (CT), la parathormone (PTH), et la chromogranine A (CgA) :

II.5.4.1. Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG)

L'hormone gonadotrophique chorionique (HCG) : C'est une hormone sécrétée par la femme enceinte et est une glycoprotéine sécrétée par le trophoblaste, tissu du placenta. C'est l'hormone spécifique de la grossesse mais qui peut être élevée au cours de certaines maladies comme la cirrhose et les ulcères gastro-duodénaux. Elle augmente en cas de tumeurs à tissu embryonnaire comme certains cancers placentaires (la môle) ou testiculaires d'où l'intérêt de son dosage dans le cadre du suivi d'un cancer du testicule ou du placenta (choriocarcinome) (Aissaoui *et al.*, 2015). Le taux de cette hormone augmente progressivement au cours des huit premières semaines de grossesse, atteint son taux maximum entre la 7^e et 12^e semaine puis diminue progressivement jusqu'à la fin de la grossesse (Abdessadok *et al.*, 2013).

Dans le cadre du suivi d'un cancer du testicule ou d'une tumeur trophoblastique (choriocarcinome), le dosage de la bêta-HCG dans le sang permet de vérifier l'efficacité du traitement (normalisation de son taux) ou de détecter une éventuelle rechute en cas de réascension de son taux [7].

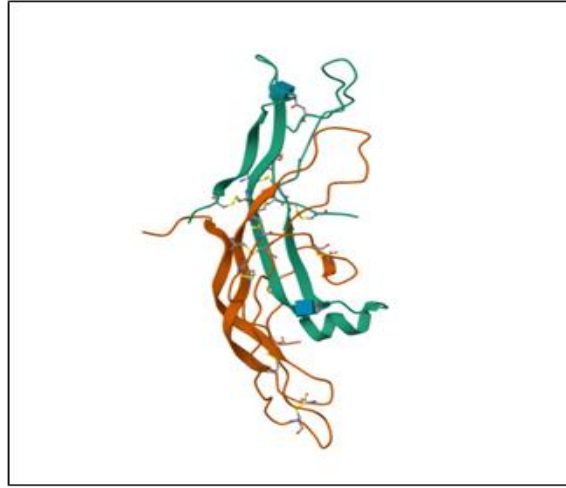


Figure 14 : Structure tridimensionnelle de HCG[17].

II.5.4.2. La thyroglobuline (Tg)

La thyroglobuline est une glycoprotéine iodée sécrétée par les thyrocytes d'un poids moléculaire d'environ 660 kDa. Elle est constituée de deux chaînes protéiques de 300 et 330 kDa, reliées entre elles par des ponts disulfures. Il s'agit d'un marqueur sérique de surveillance des cancers thyroïdiens différenciés. On peut observer des taux élevés de thyroglobuline dans certaines circonstances comme : Une hématoecèle, une thyroïdite aiguë, un goitre simple ou nodulaire toxique (Aissaoui *et al.*, 2015). La thyroglobuline est un marqueur sérique de surveillance des cancers thyroïdiens différenciés traités. Il n'existe pas d'élévations non spécifiques de la thyroglobuline liées à d'autres maladies que les pathologies thyroïdiennes, mais on peut observer des élévations de la thyroglobuline dans certaines circonstances comme [7]:

- Une hématoecèle.
- Une thyroïdite aiguë ou subaiguë.
- Un goitre simple ou un goitre nodulaire toxique.

En effet si le patient a sécrétion détectable de thyroglobuline alors qu'il n'a plus de thyroïde, c'est qu'il y a une métastase. Pour que le dosage de thyroglobuline soit interprétable il faut s'assurer de l'absence d'anticorps anti-Thyroglobuline, qui peuvent interférer dans le dosage et être à l'origine de faux négatifs. Le dosage d'anticorps anti thyroglobuline doit donc être demandé systématiquement en même temps que le dosage de la Tg (Chabre, 2003).

II.6 Localisations tumorales et marqueurs associés

II.6.1. Tumeurs digestives

Le **Tableau 8** montre la localisation des tumeurs digestives et leurs types histologiques ; ainsi que les marqueurs principaux et secondaires associés (**Prost, 2002**).

Tableau 8 :Tumeurs digestives et marqueurs associes.

Organe	Type histologique	Marqueur principal	Marqueur Secondaire
Œsophage	Adénocarcinome	ACE	CA19.9
Estomac	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA	
	Adénocarcinome	CA72-4	CA19.9. ACE
	Carcinoïde	5- HIAAu	5-HTPu. 5-HT, NSE
Foie	Carcinome	AFP	
	Métastase	ACE. AFP. CA19.9. CA15-3. NSE	
Voie Biliaires	Adénocarcinome	CA19.9	ACE
Pancréas	Adénocarcinome	CA19.9	ACE. CA50
	Endocrine	Hormone digestives	NSE
Intestin grêle	Carcinoïde	5-HIAAu	5-HT. NSE
Colon-Rectum	Adénocarcinome	ACE	CA19.9, CA50. CA195, CA72- 4. TAG72,CA242.

II.6.2.Tumeurs urologiques

Le **Tableau 9** présente les marqueurs tumoraux associés aux principaux types histologiques des tumeurs urologiques. Le dosage de la PAP est aujourd'hui tombé en désuétude (**Riedinger et al., 2005**).

Tableau 9 : Tumeurs urologiques et marqueurs sériques associés(**Riedinger et al., 2005**).

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Prostate	Adénocarcinome	PSA, PSA libre (PAP)
Vessie	Adénocarcinome	TPA, BTA
Testicule	Non séminome ou mixte	HCG et HCG β libre, AFP, LDH
	Séminome pur	HCG et HCG β libre, LDH

II.6.3. Tumeurs gynécologiques

Le **Tableau 10** présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs gynécologiques. Aucun des marqueurs secondaires ne semble offrir d'avantage en termes de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal(**Riedinger et al., 2005**).

Tableau 10 : Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés(**Riedinger et al., 2005**).

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Sein	Adénocarcinome	CA 15-3 – ACE (MCA, BCM, CA 549, CA 27.29, CA M 26, CA M 29) HER-2 ECD
Ovaire	Séreux	CA 125 (OVCA, CASA)
	Mucineux	CA 19-9 (ACE, CA 72-4)
	Germinal	AFP, β hCG totale
	Granulosa	Inhibine (oestradiol, AMH)
Utérus (col)	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Endomètre	Adénocarcinome	CA 125 – CA 19-9
Placenta	Trophoblastique	HCG et hCG β libre (HPL)

II.6.4. Tumeurs diverses

Le **Tableau 11** présente les principaux marqueurs tumoraux associés à des tumeurs diverses. Les marqueurs secondaires ne semblent pas offrir d'avantage en termes de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal (**Riedinger *et al.*, 2005**).

Tableau 11 : Tumeurs diverses et marqueurs sériques associés.

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Médullosurrénale	Phéochromocytome	CgA, VMau, MNu, CAu (NSE)
Poumon	Adénocarcinome	ACE
	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	A petites cellules	NSE, CgA
	Carcinoïde	5-HIAu (5-HTPu, NSE)
Plèvre	Mésothéliome	Acide hyaluronique dans liquide pleura
Sphère ORL	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Thyroïde	Médullaire	Calcitonine, ACE, CgA
	Différencié	Thyroglobuline
Système nerveux	Neuroblastome	NSE, HVau, VMau, DA
Peau	Mélanome	Protéine S100 β
Diffus	Endocrine	CgA, NSE, (MIA)



Chapitre III

Étude pratique

III.1. Matériel et Méthodes

III.1.1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle réalisée respectivement au Service d'Oncologie Médicale de Mostaganem et au Laboratoire d'analyses médicales Biochimie Appliquée. L'objectif de ce travail est de décrire les différents types de marqueurs tumoraux ainsi que leur classification, en mettant en évidence leur spécificité pour certains types de cancers. Nous cherchons également à étudier comment ces marqueurs peuvent être utilisés pour prédire et surveiller la réponse des patients à différents protocoles thérapeutiques, ainsi que pour détecter les récurrences.

III.1.2. Population et types d'étude

L'étude a été réalisée chez 50 patients diagnostiqués pour différents types de cancer. Les patients étant admis au service d'oncologie pour le suivi thérapeutique.

Les dossiers des patients ont été examinés rétrospectivement ce qui a permis d'extraire des données démographiques sur l'âge, le sexe, et le poids. Des données cliniques ont été également recueillies dans les dossiers des patients : les types de cancer, les marqueurs tumoraux associés, la date du diagnostic, le grade de la tumeur, le stade de la tumeur, et antécédents pathologiques. Une fiche de renseignements a été établie pour chaque patient (**Annexe 1**)

III.1.3. Saisie des données et analyse statistique

Les données obtenues sont présentées par les différentes techniques statistiques descriptives analysées et traitées sur ordinateur par le logiciel de traitement Microsoft Office Excel 2019.

III.1.4. Prélèvement et dosage des marqueurs tumoraux

III.1.4.1. Prélèvement

Le prélèvement sanguin destiné au dosage des marqueurs tumoraux est recueilli par une ponction veineuse sur un tube sec. La quantité de sang à prélever doit être suffisante pour effectuer l'analyse (4 ml).

Pour le dosage des marqueurs tumoraux, il est inutile d'être à jeun avant le prélèvement. Par contre il est important de ne pas fumer dans les 24 heures précédant le prélèvement.

Afin d'obtenir le sérum pour le dosage, il faut laisser le prélèvement 30 minutes à température ambiante pour permettre une coagulation totale du sang.

Après la formation de la coagulation on procède à une centrifugation de ce dernier à 4000 tours/min pendant 10 minutes.

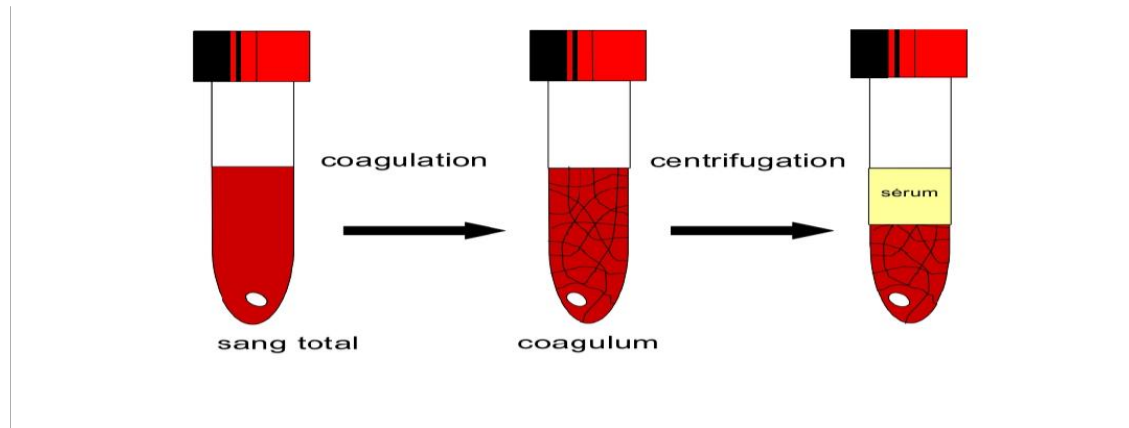


Figure 15 : schémas de la préparation du sérum.

Les échantillons ne doivent pas contenir de fibrine, ou autres particules en suspension. Il faut s'assurer que la coagulation s'est complètement formée dans les échantillons avant de les centrifuger car si l'échantillon est centrifugé avant que la coagulation ne soit complète, la présence de fibrine peut entraîner des résultats erronés.

Les échantillons peuvent être conservés au maximum pendant 7 jours entre 2 et 8°C avant d'être analysés. Si le dosage est effectué plus de 7 jours après le prélèvement, les échantillons devront être conservés congelés à une température inférieure ou égale à -20°C.

III.1.4.2. Dosage des marqueurs tumoraux

Au niveau du laboratoire, le dosage a été effectué par un automate de paillasse (**Mini VIDAS**) mondialement reconnu qui s'appuie sur la technique

ELFA : (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Le dosage

- Notre gamme de marqueurs tumoraux constitue une aide aux cliniciens pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des cancers.
- Elle couvre les cancers du canal biliaire, de la vessie, du sein, du col de l'utérus, colorectal, de l'endomètre, de l'œsophage, du foie, du poumon, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate.

- Ces tests sont standardisés par rapport aux standards internationaux.
- Cette méthode immunologique est de type « sandwich 2 étapes » consiste à l'ajout d'une prise d'essai de 200 µl de sérum sur la cartouche et placer le cône puis appuyer sur la touche démarrer.

Tableau 12 : Précision et fiabilité de dosage des marqueurs tumoraux sur **Mini VIDAS**

Marqueurs Réf. / Cond.	TPSA 30 428 / 60 tests	FPSA 30 440 / 30 tests	CEA(S) 30 453 / 60 tests	AFP 30 413 / 60 tests	CA 15.3® 30 429 / 30 tests	CA 19.9® 30 427 / 30 tests	CA 125 II™ 30 426 / 30 tests
Principales indications cliniques des marqueurs tumoraux	Cancer prostatique	Cancer prostatique	Cancer colorectal Adénocarcinome du sein Adénocarcinome du poumon	Hépatocarcinome Tumeur testiculaire germinale non seminomateuse Tumeur germinale ovarienne	Adénocarcinome du sein	Adénocarcinome du pancréas, de l'œsophage, des voies biliaires Cancer mucineux ovarien	Cancer ovarien Adénocarcinome de l'endomètre
Technique	Sandwich 2 étapes Etalon de Stanford PSA Equimolaire	Sandwich 2 étapes	Sandwich 2 étapes	Sandwich utilisant 2 Ac. Monoclonaux	Sandwich 2 étapes	Sandwich 2 étapes	Sandwich 2 étapes
Durée du test (min.)	60	60	60	30	60	60	60
Linéarité	0.07-100 ng/ml	0.05-10 ng/ml	0.5-200 ng/ml	0.6-400 ng/ml	2-400 U/ml	3-500 U/ml	4-600 U/ml
Effet crochet	> 100 000 ng/ml	> 50 000 ng/ml	> 100 000 ng/ml	> 240 000 ng/ml	> 38 000 U/ml	> 1 000 000 U/ml	> 200 000 U/ml
Reproductibilité	3.9 % à 2.8 ng/ml	4.4 % à 1.7 ng/ml	4.7 % à 6.0 ng/ml	4.3 % à 12.1 ng/ml	4.8 % à 22.5 U/ml	3.9 % à 23.3 U/ml	3.6 % à 29.4 U/ml
Répétabilité	3.9 % à 3.0 ng/ml	3.3 % à 1.6 ng/ml	3.7 % à 6.0 ng/ml	4.0 % à 11.1 ng/ml	3.5 % à 22.0 U/ml	2.9 % à 22.3 U/ml	4.6 % à 28.6 U/ml

III.2. Résultats et Discussion

III.2.1. Etude descriptive de la population étudiée

La population étudiée est constituée de patients diagnostiqués et confirmés atteints d'une pathologie cancéreuse. Le recrutement des patients était réalisé en collaboration avec le service d'oncologie qui a fourni les informations nécessaires à la sélection des patients. Cependant cette description est relative à chaque patient en fonction de la fiche de renseignements.

III.2.2. Répartition des patients selon le sexe

Comme représenté dans la (Figure 16), l'étude descriptive de la population montre que la majorité des patients diagnostiqués et confirmés avec une pathologie cancéreuse sont des femmes, représentant 62% de l'échantillon. Les hommes, quant à eux, représentent 38% de la population étudiée.

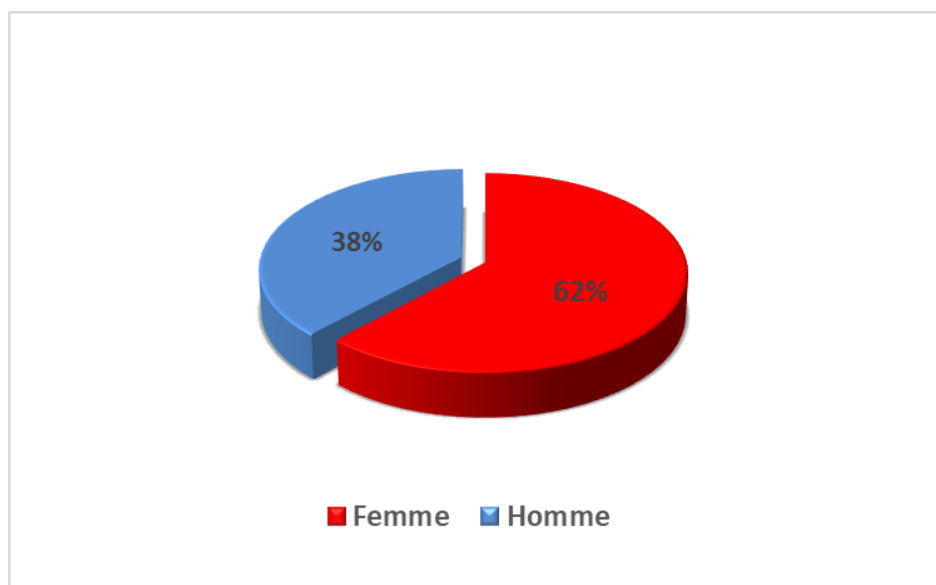


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe.

Cette répartition selon le sexe révèle une prédominance de l'incidence du cancer chez les femmes par rapport aux hommes dans l'échantillon étudié. Cette observation peut être due à plusieurs facteurs, notamment les différences biologiques entre les sexes, les comportements liés à la santé, ainsi que les facteurs environnementaux et génétiques.

Selon les données du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), le cancer est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie (Iarc, 2018).

Cette inégalité peut s'expliquer par des comportements différents entre les sexes. Prenant le cancer du poumon, largement lié au tabac. Les hommes fumaient plus que les femmes, mais l'écart est en train de se réduire avec l'augmentation du tabagisme féminin. D'autres cancers prédominants chez les hommes sont aussi attribués au tabac : les cancers de la vessie, de l'œsophage ou du larynx. Pour ceux-là, le rapport homme-femme est élevé et ne change pas.

Sans oublier les cancers professionnels dont les hommes sont bien plus exposés que les femmes(**Edgren *al.*, 2012**).

Dans notre étude le nombre des femmes touchées par le cancer est supérieure à celui des hommes, cela peut s'expliquer par :

- L'échantillon aléatoire, comprenant le nombre de patients dont nous avons étudié les dossiers hospitaliers, était composé de plus de femmes que d'hommes.
- La courte durée qui nous a été accordée pour la réalisation de notre étude.
- Le fait que le cancer du sein est le type de cancer le plus répété et il touche plus les femmes que les hommes.

III.2.3. Répartition des patients selon l'âge

Chez les femmes, notre étude s'étale entre un âge minimal de 20 ans et un âge maximal de 89 ans. La répartition des pathologies selon l'âge montre que la tranche d'âge de [60-69 ans] est la plus touchée avec 29,03%. Suivie par la tranche d'âge [70-79 ans] et [40-49 ans] avec 19,35%, et ainsi de suite(**Figure17**).

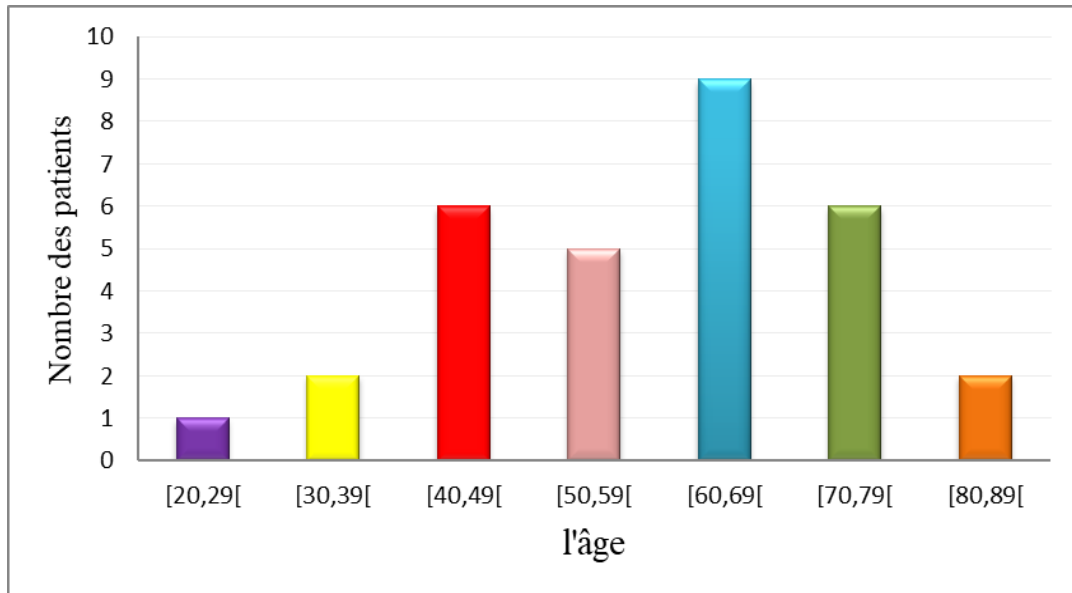


Figure 17:Répartition des patients selon l'âge des femmes

Chez les hommes, nous avons évalué la répartition des patients cancéreux en fonction de l'âge. Nous avons constaté que notre étude s'étale entre un âge minimal de 20 ans et un âge maximal de 89 ans. La répartition des pathologies selon l'âge montre que la tranche d'âge de [60-69 ans] est la plus touchée avec 36,84%. Suivie par la tranche d'âge [70-79 ans] et avec 31,57%, et ainsi de suite(**Figure18**).

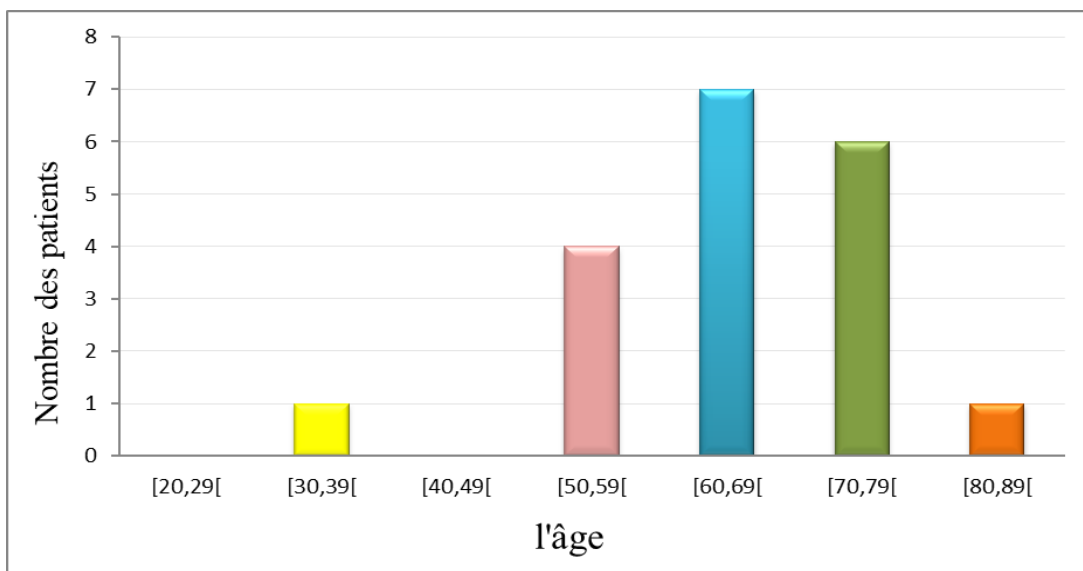


Figure 18 :Répartition des patients selon l'âge pour les hommes.

Les résultats de notre étude montrent que la prévalence du cancer est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 40 ans, ce qui indique que le cancer est dépendant de l'âge. Ces résultats sont en accord avec une étude similaire réalisée par **Anisimovet al., (2007)**. Ainsi qu'avec les données statistiques les plus récentes du programme de Surveillance,

d'Épidémiologie et de Résultats Finaux (SEER) du NCI (National Cancer Institute). De plus, les données de l'OMS ont également démontré que l'incidence du cancer croît considérablement avec l'âge (NCI, 2021).

En effet l'avancement dans l'âge est considéré comme les facteurs de risque le plus important du cancer, en induisant :

- L'accumulation croissante des facteurs de risque.
- Le ralentissement des processus de régénération.
- Des changements complexes cellulaires, moléculaires (accumulations de mutations d'ADN, l'épanouissement des mécanismes de réparation des gènes) et physiologiques (Diminution de la capacité à réagir face aux stress environnementaux et génétiques).
- L'affaiblissement du système immunitaire.

III.2.4. Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux

III.2.4.1. Population féminine

Les marqueurs tumoraux étudiés étaient CA15.3, CA125, CA19.9, l'ACE, et l'AFP, marqueurs habituellement utilisés en cancérologie. (Chaque marqueur étant attribué à un type de cancer spécifique). Les cliniciens peuvent choisir 1 ou 2 marqueurs pour un type de cancer et comparer plus de marqueur et plus de type de cancer.

La répartition des patients selon les marqueurs tumoraux chez les femmes permettrait d'analyser la prévalence des différents types de cancer.

La (Figure 19) montre un pourcentage relatif pour chaque marqueur tumoral ; nous avons constaté que le CA 15-3 est prédominant chez les femmes atteintes de cancer du sein, avec un pourcentage de (41%). Tandis que le CA19.9 et l'ACE est plus fréquent chez celles atteintes de cancer de type digestif avec (23%), suivie par le marqueur tumoral CA125 qui est plus fréquent chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire avec (10%), le marqueur tumoral AFP est le moins représenté avec (3%).

Cette analyse nous permettrait de mieux comprendre les types de cancers les plus courants chez les femmes et d'adapter les protocoles de dépistage et de traitement en conséquence.

Les résultats révèlent que le marqueur CA 15-3 est le marqueur le plus prescrit avec un pourcentage de 41.47% par rapport aux deux autres marqueurs CA125 et AFP qui ne sont que faiblement prescrits avec les pourcentages respectifs 10% et 3%.

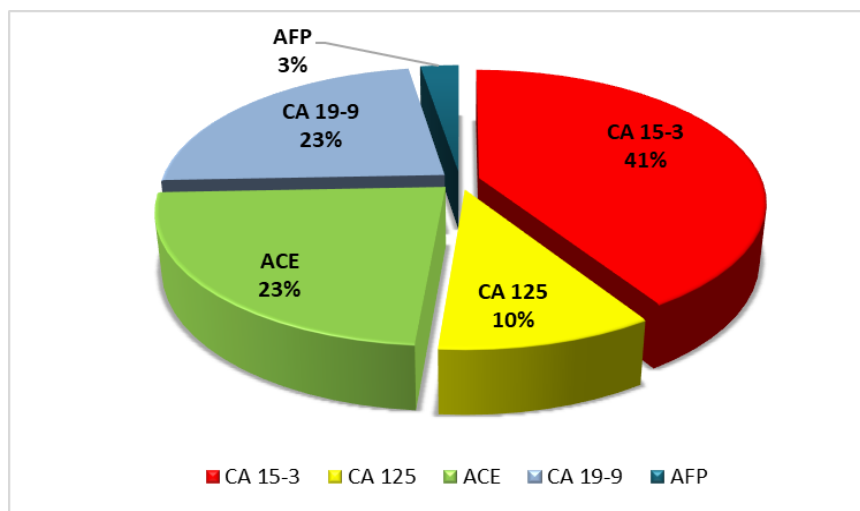


Figure 19 : Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux **chez les femmes**.

Le CA 15-3 représente le marqueur par excellence pour explorer le cancer du sein, en fait une méta analyse basée sur 23 études (**Riedinger, 2010**) ; a montré que le CA 15-3 est le marqueur le plus spécifique pour explorer le cancer du sein avec une spécificité entre 87% et 100%, il présente un intérêt en prétraitement, en suivie thérapeutique et un intérêt prédictif de rechutes.

L'exploration du cancer de l'ovaire implique le dosage d'un seul marqueur tumoral : le CA125. Dans notre étude le CA 125 a été exclusivement prescrit pour le suivi du traitement pour la majorité des cas.

Le CA 125 présente aussi un intérêt dans le diagnostic, et la sensibilité est varié entre 43% et 97% selon le stade de la tumeur ovarienne ; néanmoins, il manque de spécificité car son taux peut être augmenté dans les cas de tumeur des canaux biliaires, de pancréas, endomètre, poumon, sein et colorectale (**Malati, 2007**).

III.2.4.2. Population masculine

Les marqueurs tumoraux retenus sont le PSA, CA19.9, l'ACE, et l'AFP, marqueurs habituellement utilisés en cancérologie. (Chaque marqueur représente un type de cancer spécifique).

La (Figure 20) montre un pourcentage relatif pour chaque marqueur tumoral ; nous avons constaté que le PSA est prédominant chez les hommes atteints de cancer de la prostate, avec un pourcentage de (44%). Tandis que le CA19.9 et l'ACE sont plus fréquents chez ceux atteints de cancer de type digestif avec (24%), suivie par le marqueur tumoral AFP avec (8%).

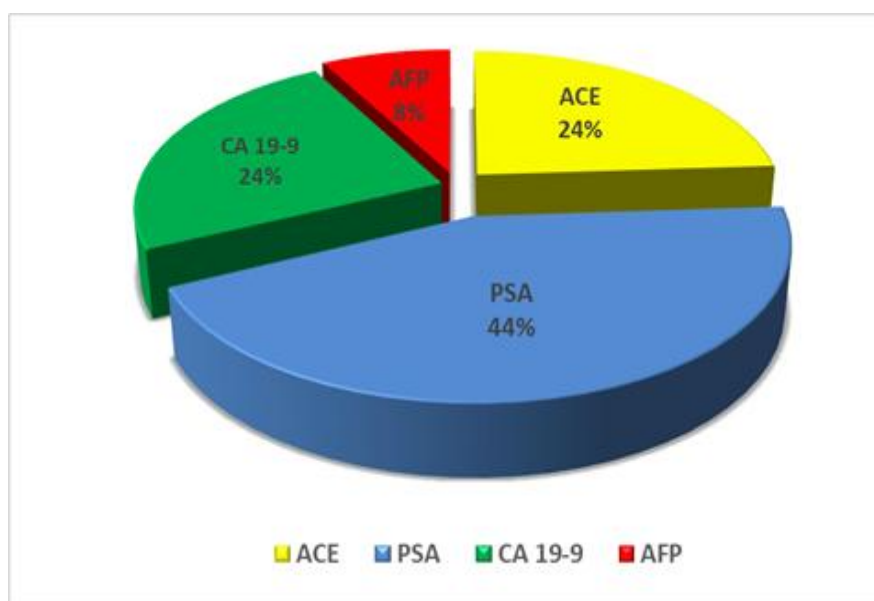


Figure 20: Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux chez les hommes

Cette analyse nous permet ainsi de mieux comprendre les types de cancers les plus courants chez l'homme et d'adapter les protocoles de dépistage et de traitement en conséquence. Les résultats ci-dessus montrent que le taux de PSA stabilise de la puberté à environ 50 ans, puis augmente sensiblement avec l'âge en relation avec le volume de la prostate. Des taux supérieurs à la normale sont observés exclusivement dans les pathologies prostatiques : adénocarcinomes, mais aussi les pathologies bénignes telles que les prostatites aiguës ou adénomes. Les hypertrophies bénignes de la prostate (HBP) s'accompagnent d'élévations du PSA, en relation significative avec le volume prostatique (Desgrandchamp *et al.*, 1993 ; Laforest *et al.*, 1995).

Concernant les marqueurs tumoraux communs qui se trouve entre les 2 population (H / F) tel que le CA19-9 et ACE :

Une étude de **Phelipet *al.*, (2013)** a montré que Le CA19-9 est un marqueur qui oriente vers des tumeurs digestives (cancers colorectaux et les carcinomes hépatocellulaires) et plus spécifiquement vers une origine bilio-pancréatique et qui présente une sensibilité et spécificité élevée pour le cancer du pancréas qui sont respectivement : de 81 % à 90 % pour un seuil de 37 UI/mL.

Concernant l'ACE, son augmentation n'est pas spécifique d'une tumeur particulière, mais elle est très fréquente dans les cancers colorectaux, et aussi dans d'autres cancers digestifs (**Landi, 2004**); Il présente une spécificité de 60% pour le cancer du côlon et de 50% pour celui du pancréas (**Ducreux et Rougier, 1993**).

Les taux des marqueurs tumoraux CA19-9 et ACE montrent une légère prédominance chez les hommes. Ce résultat concorde avec d'autres études montrant une prédominance masculine des cancers digestifs. Selon ces études, les hommes sont plus susceptibles de développer des cancers digestifs que les femmes, en raison de certains facteurs de risque courants dans notre société, tels que l'alcoolisme et le tabagisme (**Kadendeet *al.*, 1990 ; Diarra *et al.*, 2012**).

Des taux élevés de l'AFP sont rencontrés lors de pathologies hépatiques (dans 30% à 50% des hépatites virales aiguës et dans 10% à 30% des hépatites chroniques et des cirrhoses), mais aussi en cas de grossesse et de mucoviscidose. En cancérologie l'AFP est principalement prescrite dans le cancer hépatocellulaire (CHC) et le cancer testiculaire.

Une étude de **Tian *et al.*, (2013)** a montré que les hommes avaient une incidence plus élevée de carcinome hépatocellulaire avec des taux d'AFP significativement plus élevés comparés aux femmes.

Chu et Liaw (1993) ont observé des taux élevés d'AFP chez des patients de certaines pathologies bénignes, comme en cas d'hépatite virale ou de cirrhose. La répartition des patients selon les taux d'AFP varie selon le sexe, avec des valeurs généralement plus élevées chez les hommes, en raison d'une plus grande incidence de carcinome hépatocellulaire et de tumeurs germinales.

III.2.5. Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (PSA)

Le PSA est un marqueur tumoral souvent utilisé pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate. La (Figure 21) fournie montre la répartition des patients en fonction de leur taux de PSA. Les résultats obtenus montrent que :

Avant la chimiothérapie, le taux de PSA était de 16,47 ng/ml ensuite diminué à 12,31 ng/ml. Cette analyse est cruciale pour établir un point de référence permettant de mesurer l'efficacité du traitement sur la réduction du taux de PSA.

Au cours de la chimiothérapie, débutée à la date du 30/03/2022, montre une baisse progressive et continue du taux de PSA, où il a diminué de la valeur 12,31 ng/ml à 0,12 ng/ml, durant les 5 mois de suivi. Cette diminution est généralement un signe positif indiquant que le traitement est efficace et que les cellules cancéreuses sont détruites. Le taux de PSA atteint son point le plus bas à 0,02 ng/ml le 17/04/2023 et reste relativement stable à ce niveau jusqu'à 17/06/2023 (0,12 ng/ml). Après avoir atteint un minimum, le taux de PSA commence à remonter progressivement passant de 0,52 ng/ml le 05/08/2023, puis à 65,97 ng/ml le 27/01/2024.

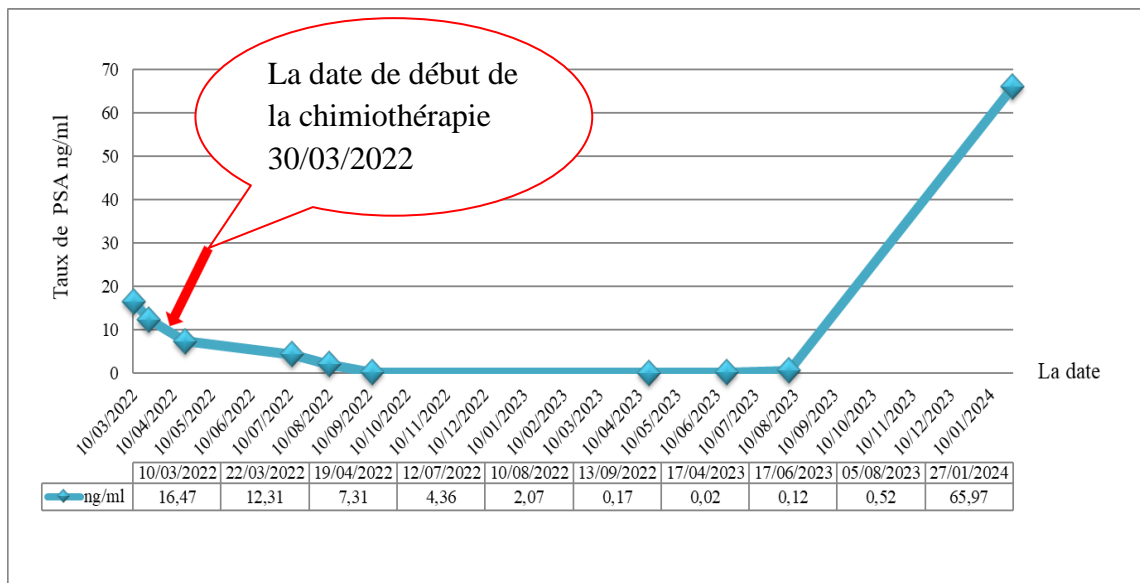


Figure 21: Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (PSA)

Nos données se rapprochent des données de **Toledano et al., (2008)** qui montrent que l'utilisation du PSA s'est établie comme le standard de la surveillance après traitement à cible curative des cancers localisés de la prostate, en raison de sa forte sensibilité et de sa facilité de dosage.

Le suivi thérapeutique d'un patient présentant un cancer de la prostate doit comprendre l'évaluation radiologique (scanner+ scintigraphie osseuse) et biologique (dosage de PSA). Les tests radiologiques sont souvent commandés après une élévation du taux de PSA, pour les patients cancéreux suivis dans notre étude.

Au cours du suivi thérapeutique, le changement du traitement ne se base pas uniquement sur l'augmentation de taux du PSA sérique mais ce dernier doit être complété par la réalisation des examens qui permettent de détecter une récurrence ou une métastase. Un dosage du taux de PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après le traitement. Le dosage du PSA total doit être semestriel pendant les trois premières années et annuel ensuite si le taux de PSA total est à un taux indétectable ou stable (**El Fegounet *al.*, 2008**).

Nous constatons des taux plus élevés de PSA (antigène spécifique de la prostate) pendant la chimiothérapie du cancer de la prostate cela s'explique par :

- L'effet de la chimiothérapie peut entraîner la lyse des cellules cancéreuses, libérant ainsi plus de PSA dans le sang. Ce phénomène, appelé syndrome de lyse tumorale, peut provoquer une élévation transitoire du PSA (**Chikouche, 2021**).
- Les traitements chimiothérapeutiques peuvent affaiblir le système immunitaire, rendant les patients plus susceptibles aux infections et inflammations de la prostate (prostatite), ce qui peut également augmenter le taux de PSA.

NB : En général, la durée entre les doses de chimiothérapie pour le cancer de la prostate est de 3 à 4 semaines. Et les analyses des marqueurs tumoraux (PSA) sont effectuées après chaque séance de chimiothérapie.

III.2.6. Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (CA15-3)

La (**Figure 22**) fournie montre la répartition des patients en fonction de leur taux de CA15-3, un marqueur tumoral souvent utilisé au cours du traitement du cancer de sein. Les résultats obtenus montrent que :

Avant la chimiothérapie, le taux initial de CA15-3 était très élevé 186,24 µg/mL.

Au cours de chimiothérapie, débuté à la date du 15/12/2021, des fluctuations au cours de la chimiothérapie : Le taux de CA15-3 était de 4,19 µg/mL le 23/10/2021, ce qui montre une baisse significative par rapport au taux initial avant la chimiothérapie.

Augmentations et diminutions successives : Les taux de CA15-3 montrent une tendance à la fluctuation, 03/03/2022 Le taux de CA15-3 augmente à 13,63 µg/mL, suivie d'une baisse à 1.5 µg/mL 04/06/2022.

Une augmentation notable les 5/10/2022 (30,6 µg/mL) jusqu'à le 15/02 /2023 (41.5µg/mL).

Une nouvelle baisse le 27/07/2023 (9,2 µg/mL), suivie d'une augmentation à 25,2 µg/mL le 13/01/2024.

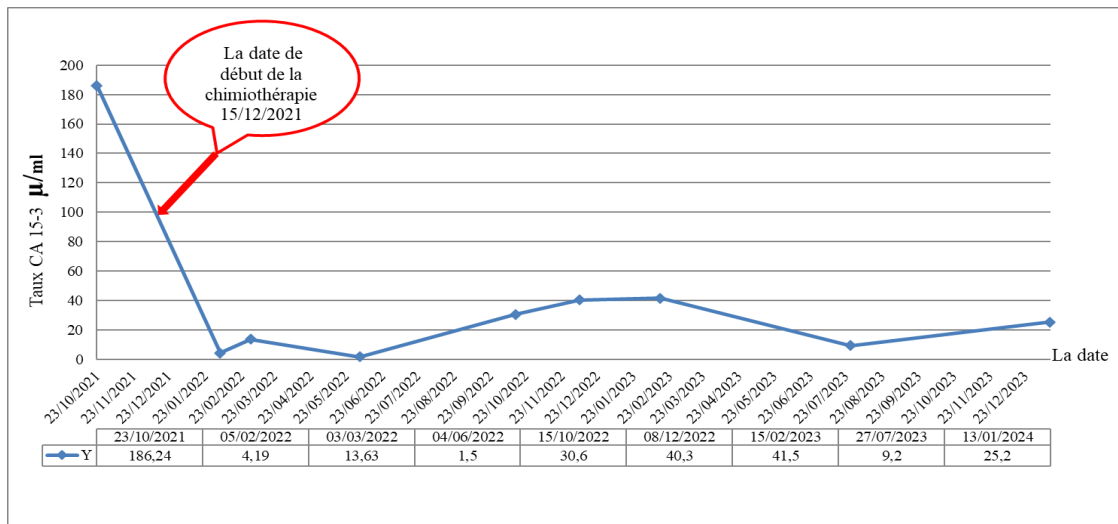


Figure 22:Répartition des patients selon le taux du marqueur tumoral (CA15-3)

Selon le SOR(Standards, Options et Recommandation en cancérologie), le dosage initial du marqueur CA 15-3 est recommandé dans le but d’avoir une valeur de référence individuelle qui sera utilisé pour la détection précoce des récives(Dalenc,2006).

Deux études ont démontré l’intérêt de marqueur CA15-3pour le suivi thérapeutique par la surveillance de la normalisation de sa valeur au cours du traitement, ils ont constaté que la normalisation de celui-ci après qu’il a été initialement élevé est un signe d’efficacité thérapeutique tandis que la non normalisation est un facteur pronostique défavorable(Riedinger, 2010).

Le taux de CA 15.3 avant et après traitement, D’après d’autres études, 64,70% des patientes ont une diminution du CA 15–3 en cas de réponse thérapeutique, 25,16% ont des valeurs de CA 15–3 stables en cas de maladie stable et environ 80 % ont une élévation du CA 15–3 en présence d’une progression de la maladie (Antoine *et al.*, 1994 ; Willsheret *al.*, 1995).

Les valeurs initialement élevées de CA 15-3 sont le plus souvent rencontrés dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie : la sensibilité moyenne du CA 15- 3 est de 9,8 % pour le stade I, 21,5 % pour les stades II, 43,1 % pour les stades III et 76 % pour les stades IV(Riedinger, 2010).

III.2.7. Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux (CA19-9 / ACE)

La (Figure 23) fournie montre la répartition des patients en fonction de leur taux des CA19-9 et ACE, un marqueur tumoral souvent utilisé pour le diagnostic, le suivi et le pronostic de certains cancers. Ils fournissent des informations précieuses sur l'évolution de la maladie et la réponse au traitement. Les résultats obtenus montrent qu'au cours de chimiothérapie :

- Le taux du marqueur tumoral CA19-9 : le taux était 2,84U/mL le 06/07/2022, après augmenter vers le 4,7U/mL (24/12/2022).
- Le taux de CA9-9 diminue à 3,52 U/mL (25/03/2023), puis commence à augmenter progressivement jusqu'à atteindre une valeur 5,37 U/mL(23/12/2023).
- Le taux du marqueur tumoral ACE : le taux d'ACE était 2,09U/mL le 06/07/2022, après diminue vers le 0,5U/mL (24/12/2022).
- Augmentations et diminutions successives : Les taux d'ACE montrent une tendance à la fluctuation ; Les valeurs se situent entre 0,32 U/mL (25/03/2023) et 0,5 U/mL (23/12/2023).

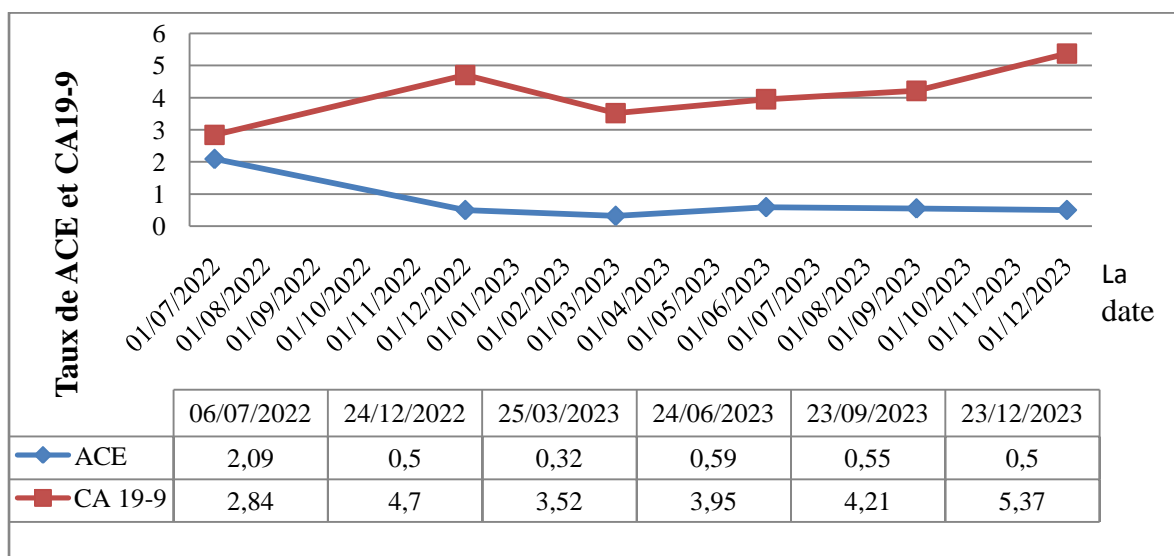


Figure 23 :Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux (CA19/ACE)

Les résultats ci-dessus montrent que l'ACE et le CA19-9 sont utilisés dans différents cadres de la prise en charge des patients ayant un cancer digestif, à savoir : diagnostic, l'extension de la maladie et la recherche de récurrence, mais on constate que leur utilisation majeure par les cliniciens est dans un but de suivre la réponse pendant et après le traitement (presque chez tous les patients).

Nos données se rapprochent des données de **Bellet et Pecking (2011)** qui montrent que la plupart des marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des patients au cours du traitement et d'après celui-ci, au cours du traitement, le dosage des marqueurs est l'un des éléments qui vont permettre aux médecins de suivre la réponse à un traitement et d'ajuster celui-ci au cas de chaque malade.

Concernant le CA19-9, nos résultats sont en accord avec les données qui ont montré que le CA19-9 pourrait être un marqueur d'efficacité des traitements antitumoraux (**Phelipet al., 2013**).

Des cas ayant un taux préopératoire normal d'ACE ont montré une réponse favorable au traitement avec une absence de récurrences, en revanche, on observe l'inverse pour les individus qui présentaient un taux supérieur à la normale. L'ACE a donc une valeur pronostique pour les patients atteints de CCR, cela est confirmé par l'étude de **Duffy et al., (2003)** qui affirment qu'un taux préopératoire $>5 \mu\text{g/L}$ confère un mauvais pronostic, tandis qu'un taux $<5 \mu\text{g/L}$ donnait un meilleur pronostic. Cette étude affirme également qu'un taux post-opératoire élevé et ne revenant pas à la normale signifie souvent une persistance de reliquat tumoral ou de métastases.

Pour l'ACE aussi plusieurs données montrent qu'il possède un rôle prédictif d'efficacité des traitements car une augmentation de ce marqueur sur 2 prélèvements successifs chez un patient sous chimiothérapie traduit une progression de la maladie et donc un échappement thérapeutique. A l'inverse, sa diminution sous traitement est un facteur d'efficacité des traitements (**Phelipet al., 2013**).

Nous avons remarqué que durant la période de notre étude que presque chez tous les patients présentant un cancer digestif les cliniciens prescrivent le dosage de ces 2 marqueurs en association. Une série rétrospective a suggéré que le dosage de l'ACE combiné au CA19-9 pourrait être très utile dans la décision thérapeutique car cela permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité, Le dosage de l'ACE est souvent associé à celui du CA19-9 surtout dans le suivi des patients (**Phelipet al., 2013**).

Conclusion

Conclusion

La gamme des marqueurs tumoraux dosables s'élargit constamment. Bien que certains ne permettent pas de distinguer entre un processus bénin et malin, ils restent très utiles pour évaluer l'effet thérapeutique et surveiller l'évolution après traitement.

L'objectif de notre étude était de démontrer l'importance du dosage des marqueurs tumoraux chez les patients atteints de cancer en pratique clinique.

Ces examens peuvent être utiles à différentes étapes de la prise en charge du cancer. Le marqueur idéal serait capable de fournir un diagnostic certain, de définir le pronostic et de refléter la charge tumorale. Cependant, un tel marqueur n'existe pas, car les marqueurs actuels souffrent souvent de faible sensibilité et spécificité.

Les résultats de notre étude montrent que la prévalence du cancer est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 40 ans, ce qui indique que le cancer est dépendant de l'âge. Avec prédominance de l'incidence chez les femmes par rapport aux hommes dans l'échantillon étudié. Par ailleurs, les résultats obtenus pour les dosages des marqueurs tumoraux indiquent un taux de PSA qui a tendance à augmenter avec l'âge, et notamment celui de la prostate chez l'homme. Le taux de CA15-3 constitue un excellent marqueur de l'évolution du cancer du sein, car la variation de sa concentration reflète l'efficacité ou l'inefficacité du traitement. L'ACE et le CA19-9 sont utilisés pour la prise en charge des patients atteints de cancers digestifs, les résultats montrent que ces pathologies touchent principalement les personnes plus âgées avec une prédominance du sexe masculin

Au terme de ce travail, nos résultats ont montré que la majorité des marqueurs tumoraux ne sont pas essentiels pour le dépistage et le diagnostic. Par contre, ils sont extrêmement utiles pour le suivi thérapeutique, la détection des récurrences, et la prédiction des métastases. Ils constituent donc un bon indicateur de l'évolution de la maladie, que ce soit en dehors ou pendant le traitement. Il est donc recommandé de réaliser des dosages avant et après le traitement.

Néanmoins, des progrès restent à faire dans la surveillance des marqueurs tumoraux. La recherche développe des outils plus précis, intégrant de nouvelles technologies et approches innovantes. Les marqueurs génomiques permettront de personnaliser les traitements selon les caractéristiques de chaque tumeur. L'utilisation de biomarqueurs circulants, comme l'ADN tumoral circulant (ctDNA), offrira des méthodes non invasives pour suivre les traitements et détecter les récurrences plus tôt.

Résumé

La recherche sur le cancer, enjeu majeur de santé publique, est confrontée à une augmentation rapide des cas, ayant plus que doublé ces dernières années. Cette maladie multifactorielle et multiphasique pose des défis complexes en raison de l'hétérogénéité des caractéristiques tumorales, même au sein d'un même type de cancer. Les espoirs se tournent vers les biomarqueurs prédictifs, qui aident à personnaliser les stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques des patients et de leurs tumeurs. Ces marqueurs, spécifiques ou communs à différents cancers, sont cruciaux pour le diagnostic, le suivi thérapeutique, et la détection précoce des récurrences. Le dosage des marqueurs tumoraux améliore l'accès aux soins et la qualité de vie des patients. Dans cette enquête on a effectué des dosages des différents marqueurs tumoraux (CA15-3, CA19-9, ACE, PSA, AFP, CA125) par la méthode immuno-enzymatique par ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay). Les résultats obtenus nous ont permis de révéler l'utilité des marqueurs par rapport à chaque cancer. Nous avons constaté que pour un même type de cancer, les cliniciens comptent sur un ou plusieurs marqueurs dont leurs spécificités et sensibilités sont variables : Pour le cancer du sein, le CA15-3 est le plus prescrit en raison de sa spécificité et ses performances dans le suivi du traitement des métastases et des récurrences ; pour l'évaluation des cancers digestifs le CA19-9, l'ACE et l'AFP sont utilisés dans le cadre de suivi thérapeutique et l'utilisation du PSA pour le diagnostic ainsi que le suivi du traitement des cancers prostatiques.

Mots-clés : Cancer ; Biomarqueurs ; Marqueurs tumoraux ; Traitement.

Abstract

Cancer research, a major public health issue, faces a rapid increase in cases, having more than doubled in recent years. This multifactorial and multiphasic disease poses complex challenges due to the heterogeneity of tumor characteristics, even within the same type of cancer. Hopes are turning towards predictive biomarkers, which help personalize therapeutic strategies based on the specific characteristics of patients and their tumors. These markers, whether specific to certain cancers or common to various types, are crucial for diagnosis, therapeutic monitoring, and early detection of recurrences. The measurement of tumor markers improves access to care and the quality of life of patients.

In this study, we conducted assays of various tumor markers (CA15-3, CA19-9, ACE, PSA, AFP, CA125) using the immuno-enzymatic method by ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay). The results revealed the utility of these markers for each type of cancer. We found that for the same type of cancer, clinicians rely on one or more markers with varying specificities and sensitivities. For breast cancer, CA15-3 is the most prescribed due to its specificity and performance in monitoring treatment of metastases and recurrences. For digestive cancers, CA19-9, ACE, and AFP are used for therapeutic monitoring, while PSA is used for both diagnosis and monitoring of prostate cancer treatments.

Keywords : Cancer; Biomarkers; Tumor markers; Treatment.

المخلص

واجه أبحاث السرطان، التي تُعدّ قضية صحية عامة رئيسية، زيادة سريعة في الحالات، حيث تضاعف عددها في السنوات الأخيرة. هذه المرض المتعدد العوامل والمراحل يطرح تحديات معقدة بسبب تباين خصائص الأورام، حتى ضمن نفس نوع السرطان. الآمال تتجه نحو المؤشرات الحيوية التنبؤية التي تساعد في تخصيص الاستراتيجيات العلاجية بناءً على خصائص المرضى وأورامهم. هذه المؤشرات، سواء كانت خاصة بنوع معين من السرطان أو مشتركة بين عدة أنواع، تعتبر حيوية للتشخيص، والمتابعة العلاجية، والكشف المبكر عن الانتكاسات. قياس مؤشرات الأورام يحسن الوصول إلى الرعاية الصحية وجودة حياة المرضى.

في هذه الدراسة، قمنا بقياس مؤشرات الأورام المختلفة (CA15-3 ، CA19-9 ، ACE ، PSA ، AFP ، CA125) باستخدام طريقة التحليل المناعي الإنزيمي (ELFA). أظهرت النتائج التي حصلنا عليها فائدة هذه المؤشرات فيما يتعلق بكل نوع من أنواع السرطان. وجدنا أن الأطباء يعتمدون على مؤشر أو أكثر لنفس نوع السرطان، وتختلف حساسية وخصوصية هذه المؤشرات: بالنسبة لسرطان الثدي، يُستخدم CA15-3 بشكل أكبر نظرًا لخصوصيته وأدائه في متابعة العلاج والانتكاسات؛ أما في تقييم سرطانات الجهاز الهضمي، فيُستخدم CA19-9 ، و ACE ، و AFP في إطار المتابعة العلاجية، ويُستخدم PSA لتشخيص ومتابعة علاج سرطانات البروستاتا.

الكلمات المفتاحية: السرطان؛ المؤشرات الحيوية؛ مؤشرات الأورام؛ العلاج.

Annex 1

Fiche de renseignement médicale pour le dosage des marqueurs tumoraux

Questionnaire pour une Enquête Épidémiologique sur le Cancer

- N° Dossier : Date hospitalisation :
- Médecin traitant :
- Chirurgien : Autres :

Identification du patient :

- Nom(s) : -Date de naissance :
- Prénom(s) : - Lieu de naissance :
- Sexe : • féminin - Groupage :
- masculin - Antécédent pathologique:
- Poids :
- Autres :

Type de cancer :

- | | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| • Côlon rectum <input type="checkbox"/> | • Estomac <input type="checkbox"/> | • Foie <input type="checkbox"/> |
| • Ovaire <input type="checkbox"/> | • Pancréas <input type="checkbox"/> | • Placenta <input type="checkbox"/> |
| • Prostate <input type="checkbox"/> | • Sein <input type="checkbox"/> | • Testicule <input type="checkbox"/> |

Autre :

Le marqueur associé :

- | | | |
|---|-------------------------------------|--|
| • ACE <input type="checkbox"/> | • CA19-9 <input type="checkbox"/> | • AFP <input type="checkbox"/> |
| • CA125 <input type="checkbox"/> | • Beta HCG <input type="checkbox"/> | • CA15-3 <input type="checkbox"/> |
| • Beta-HCG libre <input type="checkbox"/> | • LDH <input type="checkbox"/> | • PSA totale et libre PAP <input type="checkbox"/> |

- Les résultats **avant** la chimiothérapie :
.....
.....
.....
- Les résultats **après** la chimiothérapie :
.....
.....
.....

Autres maladies dont il suit :

.....
.....
.....
.....

Annex 2

Quelques du matériel utilisé



Avant centrifugation ~~Après centrifugation~~ →

La procédure de centrifugation



Des micropipettes Portoir des tubes

Références bibliographiques

Abdessadok, R. Et Khatara, H., Omane, K., Melik S. (2013) : Mémoire De Fin D'étude Etude : Des Biomarqueurs Du Diagnostic De Cancer.

Aissaoui A, et al. (2015) : Place des marqueurs tumoraux sériques en cancérologie. *Batna J Med Sci* 2015 ; 2(2) :167-171

Ammar Chikouche (2021) : Les marqueurs tumoraux en pratique courante. *Batna J Med Sci* 2021 ; 8(2) :128-35.

B. Landi, "Les marqueurs tumoraux des cancers digestifs," 2004.

Beaudeau, J.L. (2008). *Biochimie médicale, Marqueurs actuels et perspectives* (2e Ed.), pp : 102.

BiomarkersDefinitionsWorking Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.

Brookes, Anthony J. "The essence of SNPs." *Gene*, 1999.

Chabre O. (2003). *Cancer de la thyroïde*. corpus médical. Faculté de médecine de Grenoble. 3p, 8p

Chu, C. M., & Liaw, Y. F. (1993). Serum alpha-fetoprotein levels in patients with acute hepatitis B. *Hepatology*, 17(2), 347-352.

Claessens, Y. É., & Ray, P. (Eds.). (2012) : *Les biomarqueurs en médecine d'urgence: des données biologiques au lit du malade*. Springer Paris.

Coulangue C. (2006). Du bon usage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) : recommandations de l'Association Française d'Urologie. *Hôpital Salvator Marseille-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. 5 (1) : 19-21p

Coussy, F., Chéreau, E., Daraï, E., Dhombres, F., Lotz, J. P., Rouzier, R., & Selle, F. (2011). Intérêt du dosage du CA 125 dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 39(5), 296-301.

Dalenc, F. (2006, November). Que reste-t-il du bilan d'extension systématique ? Le CA 15-3 : quel intérêt dans le bilan d'extension systématique ? En 28^o Journées de la Société française

de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Lille, 2006. Cancers du sein localisés : Les nouvelles pratiques (pp. 314-319). Datebe SAS.

De Gruttola VG, Clax P, De Mets DL et al. Considerations in the evaluation of surrogate end points in clinical trials : summary of a National Institutes of Health Workshop. *Control Clin. Trials* 2001 ; 22(5):485- 502.

Desgrandchamps F., Teilla CP. (1993) : Antigène spécifique de prostate : un marqueur idéal du cancer de prostate ? *Feuillets Biol* ; 34/191 : 67-71.

Détection précoce du cancer de la prostate Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013 – page 16

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. (2003). Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer : European Group on Tumour Markers (EGTM) guide-lines. *Eur J Cancer*. 39 :718-27.

Eche, N., Pichon, M.F., Quillien, A., Gory-Delabaer, G., Riedinger J.M., Basuyau P. (2001). Standards options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer, *Bull Cancer*, 88, 1177–206.

El Fegoun, A. B., Villers, A., Moreau, J. L., Richaud, P., Rebillard, X., &Beuzebec, P. (2008). PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 18(3), 137-144.

Etienne C. (2008). Cours de cancérologie module 10 - facultés de médecine de Toulouse. UERPurpan. UER Rangueil .50-202p

Fraser GA, Meyer RM. Biomarkers and the design of clinical trials in cancer. *Biomark Med*. 2007; 1(3):387-97.

G. Edgren, L. Liang, H. O. Adami, and E. T. Chang, “Enigmaticsexdisparities in cancer incidence,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 27, no. 3, pp. 187–196, 2012, doi: 10.1007/s10654-011-9647-5.

Ganier, Laëtitia. 2017. « Les biomarqueurs à visée pronostique dans le cancer du sein ». *Cancer du sein*.

GAUCHEZ A.S., BRAND F.X. (2005). Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colo-rectal (CCR) *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* ,29 (2).

Hackbarth J.S., Murata K., Reilly W.M., Algeciras-Schimmich A. (2010). Performance of CEA and CA 19-9 in identifying pleural effusions caused by specific malignancies. *Clinical Biochemistry*, 43 : 1051- 5.

Hadjarab, F et Bouzid, K. (2019). Marqueurs tumoraux : utilité en cancérologie et en pratique clinique. *El hakim*, 4 (17).

Heron, J-F. 2003. Les marqueurs tumoraux. Doc. Faculté de médecine de Caen. France. 1-3p

Hilkens J., Buijs F., Hilgers J., Hageman Ph., Calafat J., Sonnenberg A. (1984). Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. *Journal of Cellular Biochemistry*, 34 : p197-p206.

IARC, “Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018,” pp. 8–10, 2018, [Online].

Industry Pharmacogenomics Working Group. (2009). Understanding the Intent, Scope and Public Health Benefits of Exploratory Biomarker Research: A Guide for IRBs/IECs and Investigational Site Staff.

J. M. Phelip, L. Clavel, and L. Rinaldi, “Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive,” *Hepato-Gastro*, vol. 20, no. 8, pp. 641–648, 2013, doi : 10.1684/hpg.2013.0917.

Laforest M.D., Nonnenmacher L., Toubert M.E., Ancrì D. (1995) : Comment les trousse de dosage du PSA reconnaissent-elles ses formes libre et liée ? *Immunoanal. Biol. Spéc.*; 10 : 102- 107.

Loric S., (1999). Alpha-fœto-protéine, Bioforma, Paris, Cahier de formation Biochimie, tome IV, juin, 11-19.

Lynn, N., Daniel, F., Hayes, B. (2012). Cancer biomarkers, University of Michigan

M. A. E. B. CHAHIRA, “Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers digestifs,” 2015.

M. ALDJIA, “LA relation entre certains facteurs alimentaires et le risque de cancer digestifs,” 2019.

M. Ducreux and P. Rougier, “Que peut attendre le clinicien aujourd’hui du dosage de l’ACE et du CA 19-9 ? ” *Immuno-analyse Biol. Spéc.*, vol. 8, no. 4, pp. 218–220, 1993, doi : 10.1016/S0923-2532(05)80003-1.

Maizy R. (2011). Phosphatase Alcaline (D E A). BIOLABO SA. France

Malati, T. (2007). Tumour markers : An overview. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 22, 17-31.

Marrer E. Promises of biomarkers in drug development – A reality check. Chem Biol Drug Des. 2007; 69: 381-94

Max Roser and Hannah Ritchie, “Cancer - Our World in Data,” Cancer, 2019. <https://ourworldindata.org/cancer>.

McShane LM, Hunsberger S, Adjei AA. Effective incorporation of biomarkers into phase II trials. Clin Cancer Res. 2009; 15(6): 1898-905.

National Institutes of Health (NIH). "Biomarkers Definitions Working Group." Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2001.

National Institutes of Health National Cancer Institute, “Risk Factors: Age - National Cancer Institute,” Cancer Causes and Prevention, 2021.

Novaković., 2004 Tumor markers in clinical oncology, Radiol Oncol 2004 ; 38(2) : 73-83

Olivier P-S et Dagmar K. (2010). Fiche technique 28 : Dosage de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) à partir d'un sang de patient au cabinet médical. CSCQ, 2 chemin du Petit-Bel-Air, CH - 1225 Chêne-Bourg. 2p

Pecking A ; Bellet D., “Les marqueurs tumoraux,” Feuille. Biol., vol. 52, no. 302, pp. 45–55, 2011.

Prost, P., Ychu, M., Azria, D., Topart D. (2002). Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal Encyclopédie médico-chirurgicale, 9.

Riedinger, J. M. (2010). Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? Médecine nucléaire, 34(1), 44-51.

Riedinger, J. M., Eche, N., Basuyau, J. P., & Pichon, M. F. (2005) : Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Cahier de formation Bioforma, (32), : 181.

Sakanyan V, Arnaud MC. Protein arrays and perspectives of medical applications. 2007; 28(5-6): 187-93.

Sarivalasis M.-L. Amram P.-Y. Dietrich : Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? Revue Médicale Suisse. 22 mai 2013 Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1102-7.

Scaros O, Fisler R. Biomarkertechologyroundup:fromdiscovery to clinical applications, a broad set of toolsisrequired to translate from the lab to the clinic. Biotechniques. 2005; Suppl:30-2.

Shekhar S.,2021 Article published online Tumor markers in clinical practice : General principles and guidelines

Tian J, Tang ZY, Ye SL, et al. (2013) : Clinicalsignificance of AFP level in the diagnosis and treatment of hepatocellularcarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol.

Toledano, A., Chiche, R., Lamallem, H., Kanoui, A., Beley, S., Thibault, F., &Sèbe, P. (2008). Élévation du PSA après irradiation prostatique : rebond ou récurrence biologique ? Progrès en urologie, 18(9), 557-561.

Welsh PL, Owens KN, King MC. (2000) : Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. Trends Genet TIG ; 16 :69–74.

Zenhausern, R. 2011. Utilisation des marqueurs tumoraux en pratique clinique. Institut central (ICHN). Sion

Les sites web :

1 <https://www.acobiom.com/fr/biomarqueurs-et-diagnostics> (consulter le 26 mars 2024).

2.<https://www.anticorps-enligne.fr/resources/18/1528/marqueurs-tumoraux-proteiques/> (consulter le 29 mars 2024)

3.U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Pharmacogenomic data submission [enligne]. Mars 2005. Disponible sur:

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf> (cited in thèse de doctorat, UHP-Université Henri Poincaré). (Consulter le 13 avril 2024).

4.EuropeanMedicines Agency. Reflectionpaper on co-development of pharmacogenomicbiomarkers and assays in the context of drugdevelopment. Draft. [En ligne] June 2010 Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094445.pdf (consulter le 17 avril 2024)

5. PIPAME Réflexion prospective autour des biomarqueurs [en ligne]. 2009 Disponible via : <http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/bio/biomarqueurs.pdf> (consulter le 17 avril 2024).
- 6 <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739098v1/document>. (Consulter le 17 avril 2024)
- 7 <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/les-marqueurs-tumoraux/marqueurs-tumoraux-usuels.html/>
- 8 <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2570629-ldh-eleve-bas-dosage-enzyme-resultats/>
- 9 <https://www.sinobiological.com/resource/alpha-fetoprotein/proteins>
- 10 <https://www.rcsb.org/structure/2oc2>
- 11 <https://www.rcsb.org/structure/6XTG>
- 12 <https://www.cancerquest.org/node/6307>
- 13 https://fr.123rf.com/photo_40894258_la-phosphatase-acide-prostatique-pap-des-prot%C3%A9ines-biomarqueur-du-cancer-de-la-prostate-repr%C3%A9sentation-d.html
- 14 https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphatase_alcaline
- 15 <https://www.sinobiological.com/resource/nse-eno2/proteins>
- 16 <https://www.rcsb.org/structure/2v6>
- 17 <https://www.rcsb.org/structure/1hcn>
- 18 <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0382F.pdf>