

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



L'APPORT DU DOSAGE DES MARQUEURS TUMORAUX CHEZ LES PATIENTS SUIVIS AU NIVEAU DU CAC BLIDA

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie

Session : Juillet 2021

Présenté par :

- **BENKOUAR Amira**
- **TOBJI Ahlem**
- **ZERKOUK Sarah**

Encadré par :

Dr BOUCHAREF.A : Assistante en Immunologie,
au Laboratoire Central de CAC

Devant le jury :

Président : **Pr BOUCHEDOUB.Y** ; Professeur en Immunologie Faculté de
médecine de Blida.

Examinatrice : **Dr MEHERHERA.S** ; Maître Assistante Hospitalo-universitaire
en Biochimie Laboratoire Central CHU Blida.



Remerciement



*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 encadreur Mm Boucharef A, assistante en
immunologie au laboratoire centrale du CAC Blida pour sa qualité humaine
et scientifique, pour avoir suivi et diriger ce travail, ses conseils, ses
orientations, ses remarques et sa patience.*

*Nos sincères remerciements à Monsieur le Professeur Bouchedoub Youcef,
chef de service du laboratoire CAC pour nous avoir permis d'accéder à son
laboratoire et mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour mener à
bien ce présent travail, pour son aide, ses orientations, et pour avoir accepté
d'être le président de jury.*

*Nos remerciements s'adressent également à Mm Meharhera S, d'avoir accepté
de juger et d'examiner ce travail.*

Nous remercions également l'ensemble

*Du personnel du laboratoire pour leur disponibilité, leur soutien et leur
gentillesse.*

*Sans oublier de remercier infiniment les patients atteints de cancer pour leur
patience et courage de répondre à notre questionnaire malgré leurs
souffrances.*

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



Dédicaces



A nos chers parents

On ne trouve pas les mots pour traduire ce qu'on ressent envers des parents exceptionnels. Et si on en ait arrivée là, ce n'est que grâce à vous. On vous remercie pour tout le soutien et le courage que vous nous portez, pour tous les sacrifices et les efforts qu'avez consentis pour notre éducation. On vous dédie ce travail à vous. Que dieu vous protège et vous accorde meilleur santé et longue vie.

A nos chers frères et sœurs pour leur soutien moral

Puisse dieu le tout puissant vous procurez un avenir prospère, vous protéger et vous tracer le chemin que vous souhaitez.

A tous nos amis

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

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

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.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: NOMBRE DE NOUVEAUX CAS ET DE DECES INCLUANT LES CANCERS LES PLUS FREQUENTS EN 2020.....	4
TABLEAU 2: LES AGENTS INFECTIEUX ET LES CANCERS ASSOCIES.....	9
TABLEAU 3: LES AGENTS PROFESSIONNELS ET LES CANCERS ASSOCIES.....	10
TABLEAU 4 : CLASSIFICATION BIOLOGIQUE DES TUMEURS.....	15
TABLEAU 5: CLASSIFICATION PAR STADE DES CANCERS.....	16
TABLEAU 6: TUMEURS LES PLUS FREQUEMMENT DIAGNOSTIQUEES ET LES MARQUEURS ASSOCIES.....	27
TABLEAU 7 : L'INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX.....	29
TABLEAU 8: LES VALEURS NORMALES DU PSA EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE.....	35
TABLEAU 9: LES PRINCIPAUX PARAMETRES CINETIQUES D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE.....	43

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES CANCERS DANS LE MONDE AU FIL DES ANNEES SELON GBD	3
FIGURE 2: NOMBRE DE DECES PAR LES DIFFERENTS CANCERS AU FIL DES ANNEES SELON GBD	4
FIGURE 3: REPARTITION DES CAS ET DE DECES PAR CANCER CHEZ LE SEXE MASCULIN	5
FIGURE 4: REPARTITION DES CAS ET DE DECES PAR CANCER CHEZ LE SEXE FEMININ.....	5
FIGURE 5: L'INCIDENCE DU CANCER EN ALGERIE ENTRE L'ANNEE 2000 ET 2013	6
FIGURE 6: L'INCIDENCE DU CANCER EN ALGERIE ENTRE 2015-2025.....	7
FIGURE 7: INCIDENCE DES CANCERS EN ALGERIE EN 2020.....	7
FIGURE 8: MODE D'ACTION SCHEMATIQUE DES INITIATEURS ET DES PROMOTEURS DE TUMEURS	12
FIGURE 9: LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DU CANCER.....	22
FIGURE 10: LA DIFFERENCE D'EXPRESSION DE MUC-1EN CAS DE CELLULE NORMALE ET CANCEREUSE.....	32
FIGURE 11: VALEUR DE PSA ET L'ETAT DU PATIENT.....	35
FIGURE 12: SCHEMA TYPE DES DOSAGES IMMUNOMETRIQUES ET COMPETITIF	39
FIGURE 13: ELISA DIRECTE	FIGURE 14: ELISA INDIRECTE 40
FIGURE 15: ELISA EN SANDWITCH	FIGURE 16: ELISA COMPETITIF . 40

FIGURE 17: REPRESENTATION D'UNE COURBE D'EVOLUTION DU MARQUEUR SOUS TRAITEMENT.....	43
FIGURE 18 : COURBE ROC TYPIQUE.....	45
FIGURE 19 : DES EXEMPLES DE COURBES ROC.....	46
FIGURE 20 : EXEMPLE DE CHOIX D'UN SEUIL DE DECISION OPTIMAL PAR L'UTILISATION D'UNE COURBE ROC	46
FIGURE 21 : DISTRIBUTION DES RESULTATS DANS LE CAS D'UN TEST PARFAIT.....	47
FIGURE 22 : DISTRIBUTION DES RESULTATS DANS LE CAS D'UN TEST REEL...	47
FIGURE 23 : LES VARIATIONS DES CONCENTRATIONS DU CA15-3 DANS UN MEME ECHANTILLON ENTRE 14 TECHNIQUES DIFFERENTES.....	48
FIGURE 24 : SCHEMA DE LA SEPARATION DU SERUM	52
FIGURE 25: AUTOMAT COBAS E411	53
FIGURE 26: PRINCIPE DE L'ELECTRO-CHIMILUMINESCENCE.....	54
FIGURE 27 : PRINCIPE D'ECLPAR ELECTRO-OXYDATION DU COMPLEXE TRIS (2,2-BIPYRIDYL) RUTHEMIUM (II) ET LA TPRA (TRIPROPYLAMINE)	54
FIGURE 28: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE.....	58
FIGURE 29: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....	59
FIGURE 30: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ORIGINE.....	60
FIGURE 31: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ATCD PERSONNELS.	61
FIGURE 32: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'ATCD	61
FIGURE 33: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ATCD FAMILIAUX.	63
FIGURE 34: REPARTITION DES CAS SELON LE TABAGISME.....	64
FIGURE 35: LES LOCALISATIONS CANCEREUSES LES PLUS FREQUENTES.....	65
FIGURE 36: REPARTITION DES CAS DU CANCER DU SEIN SELON L'AGE.	66

FIGURE 37: REPARTITION DES CAS DU CANCER DU SEIN SELON LES ATCD FAMILIAUX.	67
FIGURE 38: LES MARQUEURS TUMORAUX PRESCRITS DANS LE CANCER DU SEIN.	68
FIGURE 39: INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN.	69
FIGURE 40: REPARTITION DES CAS DU CANCER DE LA PROSTATE SELON L'AGE.	70
FIGURE 41: REPARTITION DES CAS DU CANCER DE LA PROSTATE SELON LES ATCD FAMILIAUX.	71
FIGURE 42: INTERET DU PSA DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE.	72
FIGURE 43 : LES CANCERS DIGESTIFS RENCONTRES CHEZ LA POPULATION ETUDIEE.	73
FIGURE 44: REPARTITION DES CAS DES CANCERS DIGESTIFS SELON L'AGE...	74
FIGURE 45: REPARTITION DES CAS DES CANCERS DIGESTIFS SELON LE SEXE.	74
FIGURE 46 : LES MARQUEURS LES PLUS DOSES DANS LES CANCERS DIGESTIFS	75
FIGURE 47: INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LES CANCERS DIGESTIFS.	76
FIGURE 48: LA VARIATION DES TAUX DE CA19-9 AVANT ET APRES TRAITEMENT.	78
FIGURE 49 : LA VARIATION DES TAUX DE L'ACE AVANT ET APRES TRAITEMENT.	78
FIGURE 50: INTERET DU CA125 DANS LE CANCER OVARIEN.	79

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	ATP-binding cassette
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ACT	Antichymotripsine
ADN	Acide désoxyribose nucléique
AFP	Alfa foetoprotéine
AHA	Amines hétérocycliques aromatiques
AME	Antigène membranaire épithélial
ATCD	Antécédents
BGP	Biliary glycoprotein
BHCG	Beta human chorionique gonadotrope
BRCA	Breast cancer
BTP	Batiments et travaux publics
CA 15-3	Carbohydrate antigen 15-3
CA 19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CA 125	Carbohydrate antigen 125
CAC	Centre anti-cancer
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CCR	Cancer colorectal
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CISH	Chromogenic in situ hybridization
CNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CT	Computed tomography

CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigène 4
EA	Antigen earlyer
EBNA	Epstein-Barr virus
EBV	Virus-Ebstein-Barr
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	Fand Drug Administration
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FSH	Follicular Stimulating Hormone
GBD	Global Burden of Diseases
GICA	Gastro-intestinal carbohydrate antigen
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HBV	Virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'hépatite C
HES	Hématoxyline-Eosine-Schiff
HPV	Papillomavirus humain
HTLV	Virus lymphotrope T humain
IARC	Agence Internationale de Recherche sur les cancers
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IHC	Immunohistochimie
IMC	Indice de masse corporel
INCA	Institut national du cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMA	Immunoradiometric assay

KSHV	Virus herpétique associé au sarcoma de kaposi
LAK	Lymphokine Activated Killer
LCA	Antigène commun des leucocytes
LDH	Lactate déshydrogénase
MALT	Tissus lymphoïde associé aux muqueuses
MEP	Mucine épithéliale polymorphe
MRP	Multidrug resistance protein 1
MT	Marqueurs tumoraux
NCA	N-carboxy anhydride
NK	Natural killer
NSE	Neuron specific enolase
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Pression artérielle
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PAP	Phosphatase acide prostatique
PAS	Periodic-Acid-Schiff
PBJ	protéinurie de bence-jones
PSA	prostate specific antigen
PSAL	prostate specific antigen libre
PSAT	prostate specific antigen total
RAAS	Système rénine-angiotensine-aldostérone
RIA	Radio-immunoassay
RO	Récepteurs à l'œstradiol
RP	Récepteurs à la Progestérone
SCC	Squamous cell carcinoma

SHBG	Sex hormone binding globulin
SIADH	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SNS	Système nerveux sympathique
TEP	Tomographie par émission de positons
TG	Thyroglobuline
TNM	Tumor-nodes-metastasis
TRT	Traitement
UI	Unité internationale
USA	United state of America.
UV	Ultra-violet
VCA	Antigène de capsid virale
VEGF	Vascular endothelial growth factor-A
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPP	Valeur prédictive positive
WHO	World health organization

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I LE CANCER.....	2
1.1 Définition.....	2
1.2 Epidémiologie du cancer :.....	3
1.2.1 Le cancer dans le monde :.....	3
1.2.2 Le cancer en Algérie :.....	6
1.3 Les facteurs de risque :.....	8
1.3.1 Facteurs de risque extrinsèques :.....	8
1.3.2 Facteurs de risque intrinsèques :.....	11
1.4 La cancérogenèse	12
1.5 Classification du cancer :.....	14
1.5.1 Classification histologique :.....	14
1.5.2 Classification selon le caractère malin ou bénin.....	15
1.5.3 Classification selon le grade	15
1.5.4 Classification selon le stade.....	16
1.5.5 Classification par organe ou site.....	16
1.6 Diagnostic du cancer.....	19
1.6.1 Motif de consultation	19
1.6.2 Examen clinique.....	20
1.6.3 Examen para-clinique	20
1.7 Prise en charge thérapeutique du Cancer	21
1.7.1 Traitement locorégionale	22
1.7.2 Traitement systémique.....	23
2 MARQUEURS TUMORAUX :.....	24
2.1 Histoire des marqueurs tumoraux	24
2.2 Définition :.....	24
2.3 Classification des marqueurs tumoraux.....	25
2.4 Les tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées et les marqueurs associés	27
2.5 Intérêt du dosage des marqueurs tumoraux.....	27
2.6 Etude de quelques marqueurs	30
2.6.1 CA19-9 :.....	30
2.6.2 CA15-3 :.....	31

2.6.3	PSA :	34
2.6.4	ACE :	36
2.6.5	Ca 125 :	37
2.6.6	AFP :	38
2.7	Les techniques du dosage	38
2.8	Cinétique des marqueurs tumoraux :	41
2.9	Lecture d'un résultat de dosage des MT :	44
2.10	Limites d'utilisation des marqueurs tumoraux.....	47
MATERIELS ET METHODES.....		49
1	OBJECTIF.....	50
2	TYPE D'ETUDE	50
3	POPULATION	50
4	CRITERES D'INCLUSION	50
5	RECOLTE DES DONNEES	50
6	MATERIEL UTILISE.....	51
7	DEMARCHE ANALYTIQUE	51
7.1	Prélèvement	51
7.2	Dosage des MT	52
7.3	Analyse statistique :	56
RESULTATS ET DISCUSSION.....		57
1	PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	58
1.1	Age :	58
1.2	Le sexe.....	59
1.3	L'origine :	60
1.4	Les antécédents personnels (comorbidité)	61

1.5	Les antécédents familiaux :.....	63
1.6	Cancer et tabac :.....	64
1.7	Les localisations cancéreuses.....	65
2	LE CANCER DU SEIN :	66
2.1	Cancer du sein et âge :.....	66
2.2	Cancer du sein et les ATD familiaux :	67
2.3	Cancer du sein et marqueurs tumoraux :.....	68
3	LE CANCER DE PROSTATE.....	70
3.1	Cancer de prostate et âge	70
3.2	Cancer de la prostate et antécédents :.....	71
3.3	Cancer de prostate et marqueurs :	72
4	LES CANCERS DIGESTIFS :	73
4.1	Répartition selon l'âge :.....	74
4.2	Répartition selon le sexe :.....	74
4.3	Les marqueurs des cancers digestifs :	75
4.4	Intérêt des marqueurs pour les cancers digestifs :	76
4.4.1	Variation des concentrations du CA19-9 :	77
4.4.2	Variation des taux de l'ACE :	78
5	AUTRES LOCALISATION CANCEREUSE MOINS FREQUENTES :	79
5.1	Cancer de l'ovaire :.....	79
5.2	Cancer du poumon :.....	80
5.3	Cancer de l'utérus :.....	80
	CONCLUSION.....	82
	RESUME	83

Introduction

Le cancer constitue un véritable problème de santé publique ; il représente la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaire [1]. Le nombre de cancéreux ne cesse d'augmenter dans le monde entier, il est à l'origine de près de 10 millions de décès par an [2].

L'Algérie est parmi les premiers pays de l'Afrique et du monde arabe qui détiennent un chiffre record des personnes atteintes de cancer. En effet, elle enregistre annuellement 30.000 nouveaux cas de différents types de cancer, soit une augmentation de 50% [3].

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 [4].

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 carbohydate) 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 [5].

L'utilisation de ces marqueurs tumoraux dans le domaine de l'oncologie représente un enjeu majeur et dont la connaissance croissante ces deux dernières décennies grâce au développement de nouvelles techniques de dosage rapide en employant des anticorps monoclonaux a permis de mieux comprendre leur utilisation et leur intérêt dans les différents niveaux de la prise en charge des cancéreux [5].

Notre travail a pour but de montrer la place et l'intérêt majeur du dosage des marqueurs tumoraux chez des patients présentant un cancer.

I Le cancer

1.1 Définition

D'un point de vue historique ; le mot cancer tire son origine du mot latin crabe, et c'est Hippocrate (460-377 avant J-C), le premier qui a désigné une tumeur de sein par le mot cancer par analogie de son aspect observé à cet animal lorsqu'ils s'étendent à la peau ; en fait, Hippocrate a décrit la tumeur comme étant centrée par une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe. Cette comparaison est reprise ultérieurement par Galien (131-201 après J-C) qui a écrit un traité des tumeurs et décrivait avec précision le cancer du sein [6].

Selon l'OMS : le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases [7].

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par :

- L'Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- Une Prolifération illimitée.
- Une résistance à l'apoptose.
- La capacité à induire l'angiogenèse.
- Une invasivité des tissus adjacents.
- La capacité de métastaser, à migrer, par voie sanguine ou lymphatique, à distance du lieu d'origine et à y développer des tumeurs secondaires [8].

1.2 Epidémiologie du cancer :

1.2.1 Le cancer dans le monde :

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique, Il représente la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaire [1].

Selon les données de l’OMS ; une personne sur cinq développe un cancer au cours de sa vie. un homme sur huit et une femme sur onze décèdent par cette maladie [9].

Selon les appréciations du centre international de recherches contre le cancer (CIRC), il y a une importante croissance de l’incidence du cancer dans le monde [9].

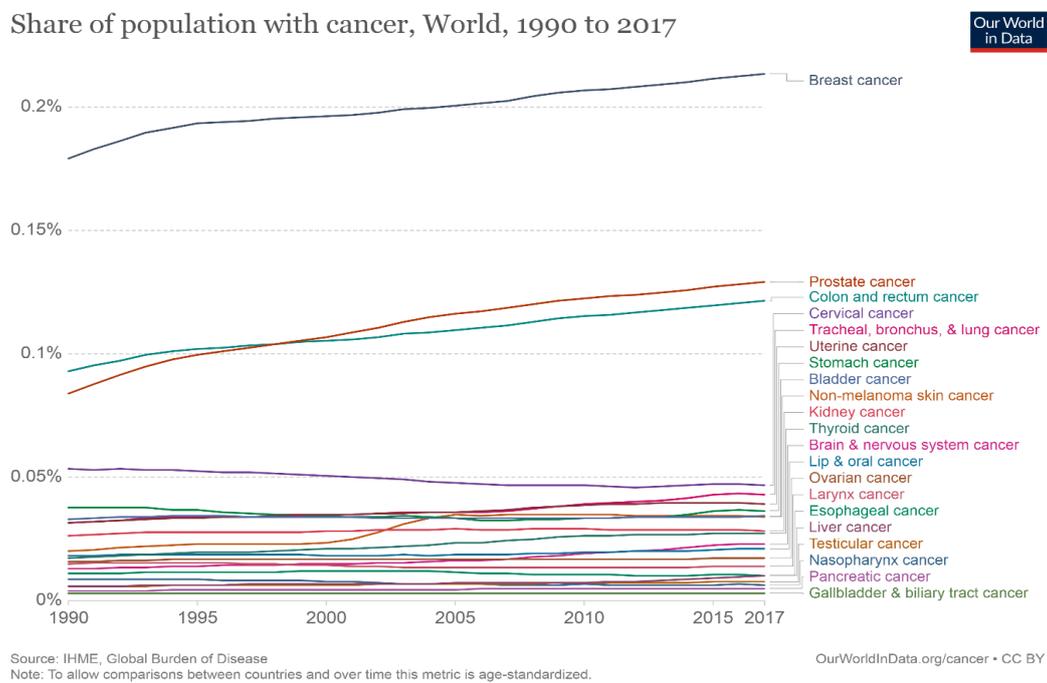


Figure 1: L'évolution de l'incidence des cancers dans le monde au fil des années selon GBD[1]

Partie bibliographique

Suit à la croissance démographique et le vieillissement de la population, le nombre de décès par le cancer continue de s'élever et le taux de mortalité par le cancer a augmenté de 17 % depuis 1990 jusqu'à 2017 : on estime que le nombre de décès par le cancer a passé de 5.7 millions à 8.8 millions durant cette même période [1].

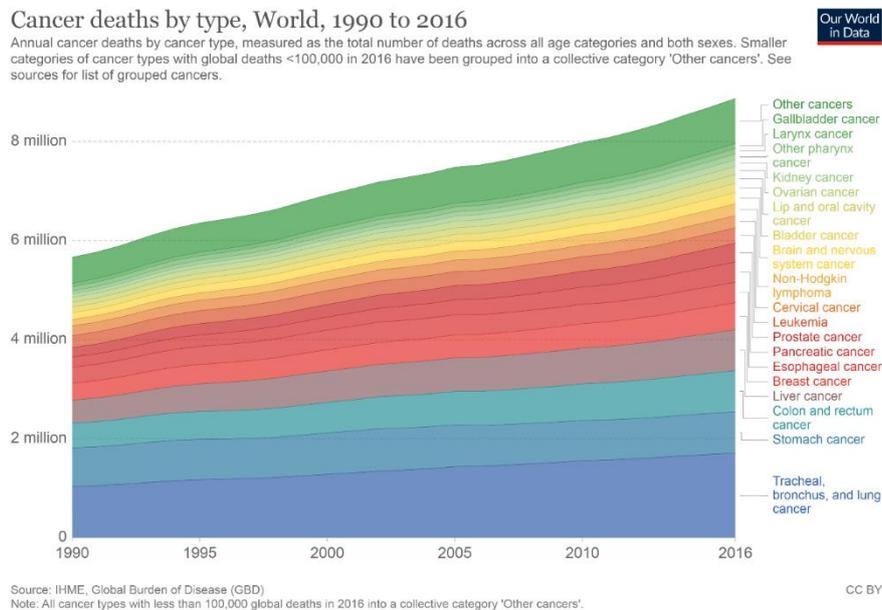


Figure 2: Nombre de décès par les différents cancers au fil des années selon GBD[1]

En 2020, près de 19.3 millions de nouveaux cas de cancer et environ 10 millions de décès par le cancer ont été estimés [9].

Les cancers les plus fréquents (en termes de nombre de cas et de décès) étaient les suivants :

Tableau 1: Nombre de nouveaux cas et de décès incluant les cancers les plus fréquents en 2020[10]

Type du cancer	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès
Cancer du Sein	2 261 419	684 996
Cancer du Poumon	2 206 771	1 796 144
Cancer colorectal	1 931 590	935 173
Cancer de la prostate	1 414 259	375 304
Cancer de l'estomac	1 089 103	768 793
Cancer du foie	905 677	830 180

Partie bibliographique

Comme c'était le cas depuis les années 80 le cancer a été toujours plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

En 2020 ; le taux d'incidence des cancers était de 19% plus élevé chez les hommes (222 pour 100000) que chez les femmes (186 pour 100000) dans le monde [10].

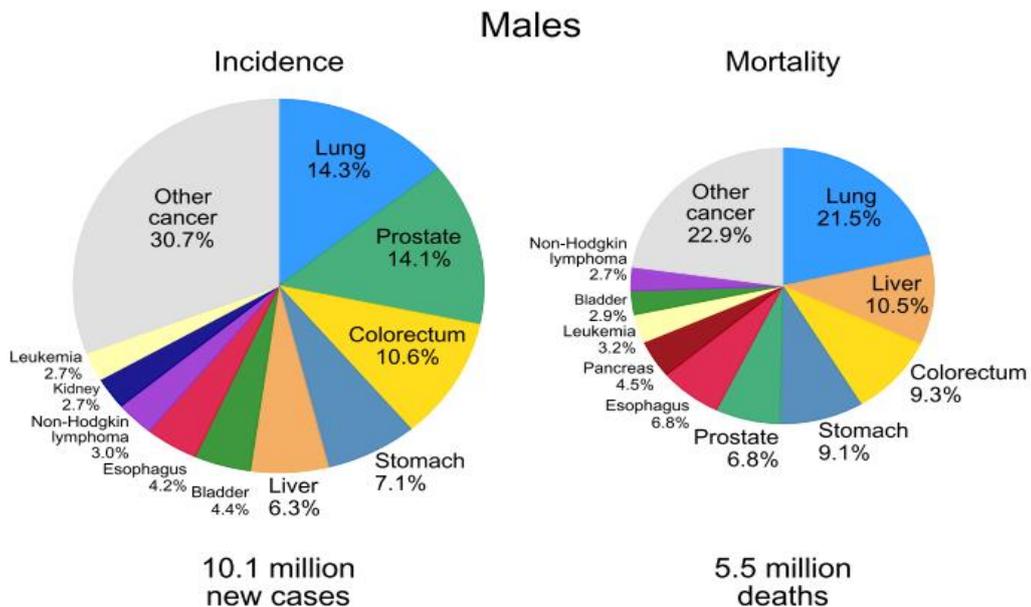


Figure 3: Répartition des cas et de décès par cancer chez le sexe masculin [6].

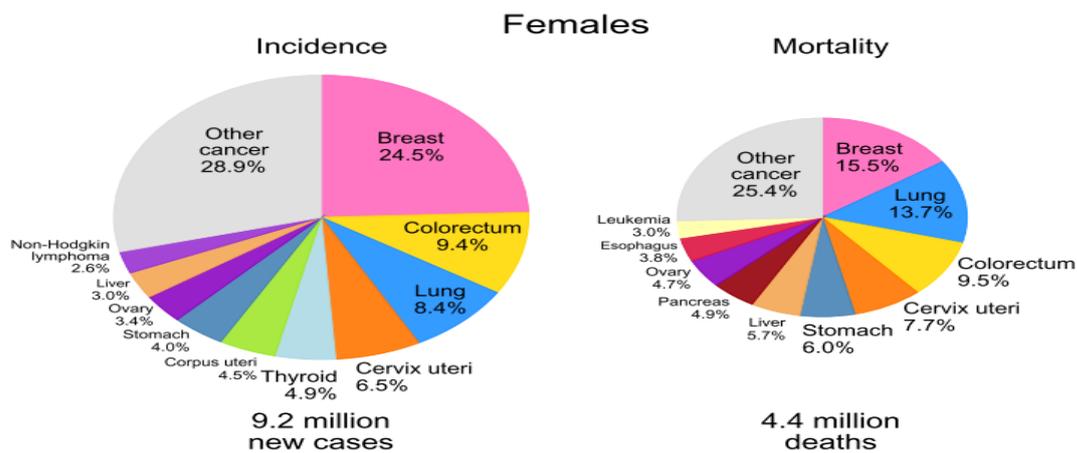


Figure 4: Répartition des cas et de décès par cancer chez le sexe féminin [6].

Partie bibliographique

1.2.2 Le cancer en Algérie :

En Algérie ; avec 42 000 nouveaux cas par ans, l'incidence du cancer ne cesse d'augmenter[11].

Selon le plan national du cancer 2015-2019 ,le nombre de nouveaux cas a passé de 80 cas pour 100000 habitants en 1990 à plus de 130 cas pour 100000 habitants en 2010 [12].

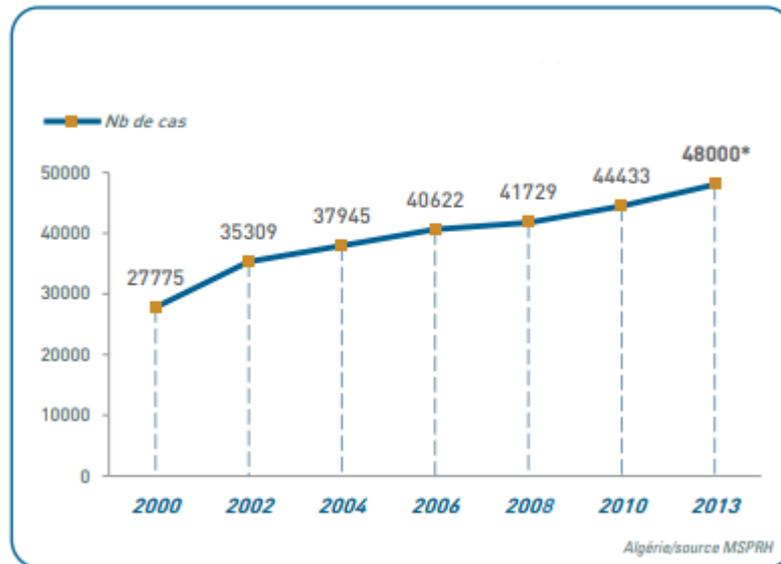


Figure 5: l'incidence du cancer en Algérie entre l'année 2000 et 2013[12]

Comparé à d'autres pays, en particulier occidentaux, la moyenne de survie en Algérie est relativement basse [11]. Ceci fait craindre abondamment les spécialistes algériens.

Selon Le professeur Kamel Bouzid chef du service d'oncologie de l'hôpital Mustapha Pacha 50 000 nouveaux cas et 20000 décès ont été enregistrés en 2019 [13].

Le professeur a ajouté que d'ici 2025, l'Algérie compterait 60 000 nouveaux cas chaque année [13].

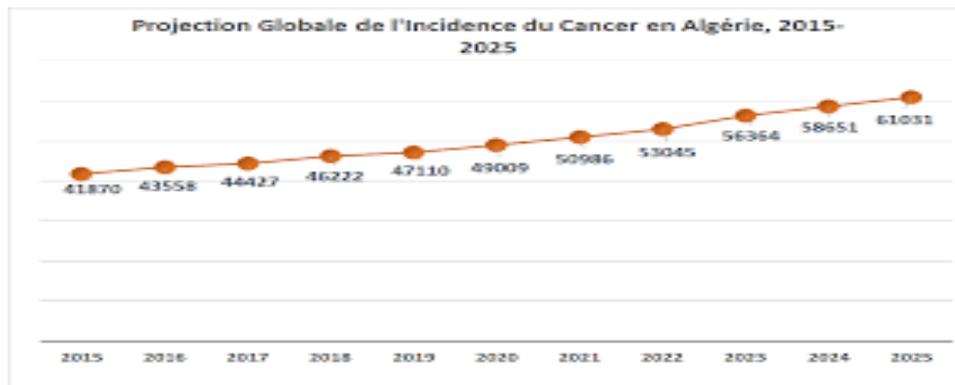


Figure 6: L'incidence du cancer en Algérie entre 2015-2025[14].

Les dernières données du (CIRC) montrent qu'il y avait 58 418 nouveaux patients atteints de cancer et environ 32 802 décès en Algérie en 2020. Durant ces cinq dernières années la prévalence est égale à 150 390 malades. Ce centre de recherche a également souligné que le nombre de femmes souffrant de la maladie en 2020 était d'environ 31 090 avec une prédominance du cancer du sein (40.3%). En revanche, pour les hommes ,c'est le cancer du poumon qui était et qui restait le plus fréquent avec une atteinte de 4159 personnes soit 15.2% en 2020 [15]. Sans oublier le cancer du côlon qui a connu une élévation effrayante durant ces dernières années [13].

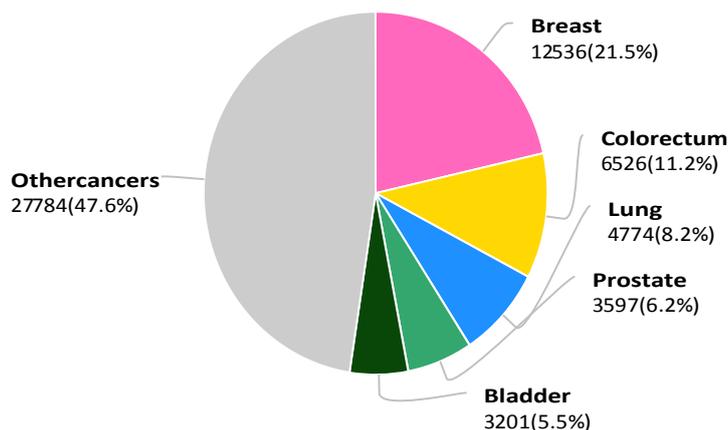


Figure 7: incidence des cancers en Algérie en 2020 [15]

1.3 Les facteurs de risque :

Un facteur de risque est un agent qui augmente la probabilité de la survenue de cancer.

Il est probable que tous les facteurs de risque ne soient pas connus, malgré les grandes avancées scientifiques. Il faut noter que la durée d'exposition à ces facteurs de risque joue un rôle déterminant dans le déclenchement de la maladie. Plus la durée est longue, plus le risque de développer un cancer augmente.

Il existe des facteurs de risque extrinsèques et intrinsèques.

1.3.1 Facteurs de risque extrinsèques :

Sont liées à notre style de vie et environnement. Plus de centaines de facteurs ont été identifiés et classés par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [16] ; citant les plus incriminés :

- **Tabac**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère que 5.4 millions de décès par cancer sont attribuable au tabagisme, ce qui le rend la 1^{ère} cause de décès suite à un cancer dans le monde, il est responsable principalement du cancer de poumon ainsi que d'autres plusieurs localisations (pharynx, larynx, pancréas, vessie, colorectal) [17],[18].

Le risque est lié à l'ancienneté d'exposition, la fréquence de la consommation et le taux de cancérigènes contenu dans la fumée (nicotine, nornicotine, métaux lourds) [19].

- **Alcool**

Le centre international de recherche sur le cancer (CIAR) a classé l'alcool comme cancérigène avéré pour l'homme (groupe 1) [20].

Il représente le deuxième facteur déclenchant le cancer après le tabac. Il est responsable de développement de plusieurs types de cancer tels que le cancer du foie, canaux biliaire, le cancer de la cavité buccale, pharynx, œsophage, colorectal, ainsi que plusieurs localisations [21], [22].

Le risque augmente avec la dose et ne dépend pas du type de boisson alcoolisé [20]. L'effet cancérigène est dû aux plusieurs composés que contient l'alcool ; l'éthanol, l'acétaldéhyde, carbamate d'éthyle et aflatoxines qui provoquent des déficits nutritionnels tels qu'en folates et d'autres vitamines ayant un rôle protecteur contre le développement du cancer ainsi que d'autres mécanismes spécifiques à certaines formes de cancer [23].

Partie bibliographique

- **L'alimentation**

On considère 30% à 40% des cancers sont attribuables aux habitudes alimentaires [24]. Plusieurs études ont suggéré la présence d'une relation de causalité entre la survenue du cancer et les hydrocarbures simples qui activent l'axe insuline- IGF1 (hormone de croissance qui favorise le développement des tumeurs) [25].

L'alimentation riche en graisses est associée à une augmentation d'incidence du cancer du côlon, prostate et sein. [26].

Les viandes rouges et charcuteries contiennent des pro-oncogènes comme les amines hétérocycliques aromatiques AHA et les hydrocarbures aromatiques polycycliques HAP résultant de leurs transformation et préparation ainsi que la cuisson à haute température, l'addition du nitrite. Ces composés induisent des dommages sur l'ADN [27].

- **Les agents infectieux**

Le centre international de recherche sur le cancer considère de nombreux agents infectieux comme cancérogènes avérés (vrai) pour l'homme [28].

Tableau 2: les agents infectieux et les cancers associés [28].

Agents appartenant au GR1	Cancer liés	Cancer suspecté
Virus Epstein-Barr (EBV)	Carcinome du nasopharynx, Lymphome de Burkitt, Lymphome non-hodgkinien associé à une immuno-suppression, Lymphome T/NK extra-nodal (de type nasal), Lymphome hodgkinien	Carcinome gastrique Carcinome de type épithéliome lymphoïde
Virus de l'hépatite B (HBV)	Carcinome hépatocellulaire	Cholangiocarcinome Lymphome non hodgkinien
Virus de l'hépatite C (HCV)	Carcinome hépatocellulaire Lymphome non hodgkinien	cholangiocarcinome
Virus herpétique associé au sarcome de Kaposi (KSHV)	Sarcome de Kaposi Lymphome primaire d'effusion	Maladie de Castleman multicentrique
Virus d'immunodéficience humaine, type 1 (VIH-1)	Sarcome de Kaposi , Lymphome non-hodgkinien, Lymphome hodgkinien, Cancer du col de l'utérus, de l'anus, de la conjonctive	Cancer de la vulve, du vagin, du pénis Cancer de la peau non mélanome, Carcinome hépatocellulaire
Virus de papillome humain type16 (HPV-16)	Carcinome du col de l'utérus, de la vulve, vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité orale, l'oropharynx et des amygdales	Cancer du larynx
Virus lymphotrope T humain Type- 1 (HTLV-1)	Leucémie et lymphome de l'adulte à cellules T	-
Helicobacter pylori	Carcinome gastrique non cardiaque, Lymphome gastrique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de cellules B de faible malignité	-
Clonorchis sinensis	Cholangiocarcinome	-
Opisthorchis viverrini	Cholangiocarcinome	-
Schistosoma haematobium	Cancer de la vessie	-

Partie bibliographique

- **Les expositions professionnelles**

Environ 36 agents présents en milieu de travail et 13 professions sont considérés comme cancérogènes avérés pour l'homme (groupe 1A) tandis que 37 d'autres agents et 6 professions peuvent être cancérogènes pour l'homme (groupe 2B), selon les données publiés par le centre international de recherche sur le cancer [29].

Le cancer attribuable aux expositions professionnelles touche principalement les poumons, ainsi que la peau, les voies urinaires, la cavité nasale et plèvre [19].

Tableau 3: les agents professionnels et les cancers associés[19].

Agent	Cancer associé
Groupe 1 de CIRC	
Production d'aluminium	Poumon, vessie
Fabrication d'auramine	vessie
Chaussure (fabrication et réparation)	Cavité nasale, leucémie
Fonderie de fonte et d'acier	poumon
Production de coke	Peau, poumon, rein
Fabrication de meubles et ébénisterie	Cavité nasale
Peintres (principalement dans le BTP)	poumon
Radon et ses produits de désintégrations	poumon
Groupe 2A du CIRC	
Gaz d'échappement des moteurs diesel	Poumon, vessie
Rayonnements ultraviolet	Peau
Verrerie d'art, fabrication de verre creux et verre moulé	Poumon, estomac
insecticides non arsenicaux	Poumon, myélome
coiffeurs et barbiers	Vessie, poumon
raffinage du pétrole	Leucémie, peau
Groupe 2B du CIRC	
Charpenterie et menuiserie	Cavité nasale
l'industrie de textile	Cavité nasale, vessie
Expositions professionnelles liées au nettoyage à sec	Vessie, œsophage

Partie bibliographique

- **Les facteurs hormonaux**

Les hormones sexuelles stéroïdes (œstrogène, progesterone, androgène) sont des facteurs de risque pour les cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, endomètre, prostate) par leur effet promoteur aux tumeurs. Le risque augmente avec l'exposition prolongé à ces hormones, qu'elle soit une exposition interne (ménarche précoce <12ans, ménopause tardive >55ans, âge tardive à la 1^{er} grossesse, nulliparité, forte densité mammaire) ou externe (contraception hormonale, traitement hormonal de ménopause) [30], [31].

- **Obésité et surpoids**

Un IMC $\geq 30 \text{kg/m}^2$ est associé à la survenue du cancer pour 13 localisations anatomiques, dont les plus incriminés sont le cancer du côlon et rein chez les hommes ainsi que le cancer du sein et de l'endomètre chez la femme [32].

1.3.2 Facteurs de risque intrinsèques :

- **La prédisposition génétique**

Il s'agit de la transmission du génotype tumoral aux descendance dû à l'héritage des mutations ou polymorphismes génétiques, cela explique le caractère familial du cancer : les personnes ayant des antécédents familiaux ont un risque élevé de développer la maladie par rapport à l'ensemble de la population [33].

- Des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont associées aux cancers du sein, d'ovaire et de prostate [33], [34].
- hMLH1, hMSH2 et hMSH6 sont des gènes de prédisposition aux cancers de colon et d'endomètre [33].

- **L'âge**

L'âge est le facteur de risque le plus imposant. Le vieillissement augmente l'incidence de cancer de 1/2 chez les hommes et 1/3 pour les femmes. Le cancer- âge dépendant est dû à la combinaison de plusieurs effets : le cumul des agressions cellulaires, l'épuisement (Dysfonctionnement) des maintenances des gènes et l'affaiblissement du système immunitaire [35], [36].

1.4 La cancérogenèse

Les causes réelles et les mécanismes du cancer restent toujours mal connus.

La cancérogenèse est un processus multi-étapes qui est initié au niveau d'une cellule normale. On distingue 03 étapes :

La première étape de ce processus est **l'initiation** : elle est due à une accumulation d'altérations et d'événements génétiques complexes altérant le fonctionnement de certains gènes contrôlant la prolifération et la division de la cellule normale [37].

Les gènes impliqués dans le processus tumoral sont de trois types :

- **Les oncogènes** : sont des gènes altérés qui vont, par activation ou par surexpression, stimuler la division et la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène [37][38].
- **Gènes suppresseurs de tumeur** : (ou anti-oncogène) des gènes dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale. Ces gènes suppresseurs de tumeurs lorsqu'ils sont actifs, constituent de véritable protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule [38].
- **Les gènes de maintien de l'intégrité de la cellule** : Ces gènes sont chargés de surveiller l'intégrité du génome cellulaire et de contrôler sa stabilité [37].

Ces altérations génétiques des gènes impliqués dans la cancérogenèse peuvent être causées par des facteurs appelés génotoxiques endogènes ou exogènes qui peuvent agir soit comme :

- Des agents initiateurs : vont induire une lésion définitive sur l'ADN tels des composés chimiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, nicotine, agents alkylants), des virus ou des radiations (UV, ionisantes).
- Agents promoteurs : ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur sans interagir directement avec l'ADN. C'est le cas des esters de phorbols, des estrogènes dans le cancer du sein, et de l'alcool [37].

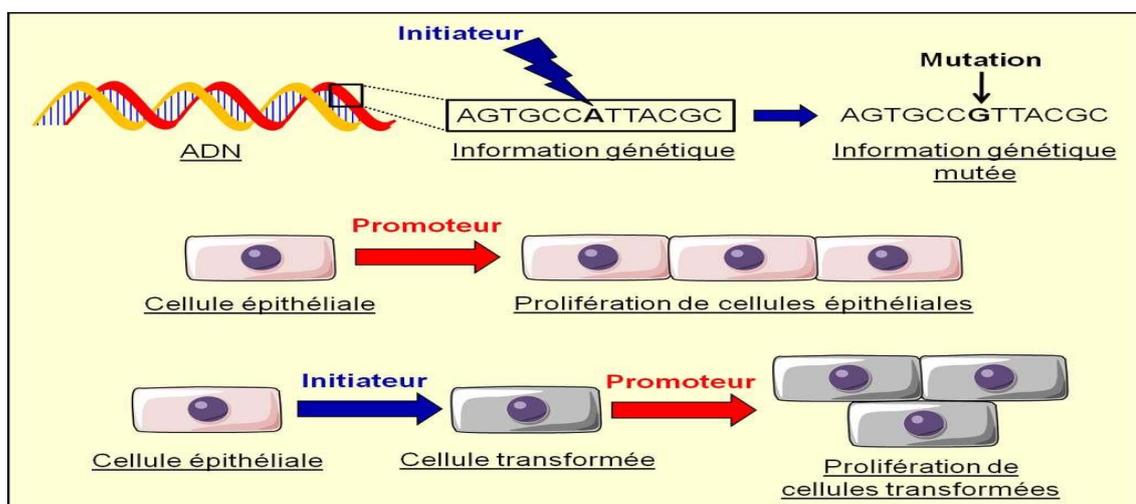


Figure 8: mode d'action schématique des initiateurs et des promoteurs de tumeurs[39].

Partie bibliographique

Les anomalies génétiques touchant ces gènes impliqués dans la cancérogenèse peuvent être :

- **Mutations génétiques** : altération des séquences d'ADN par des substitutions, insertions ou délétions [8].
- **Amplification génique** : une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte une augmentation de son expression. Comme le cas dans adénocarcinome colorectal [3].
- **Réarrangements chromosomiques** : modification de la structure chromosomique par des translocations qui peuvent aboutir à la surexpression d'un gène par juxtaposition de ce gène près d'une région activatrice de la transcription. C'est le cas, par exemple, du réarrangement chromosomique (8,14) observé dans les lymphomes de Burkitt [8].
- **Mécanismes épigénétiques** : provoquent uniquement une modification de l'expression des gènes (par hyper ou hypo-méthylation de l'ADN ; une acétylation des histones) et non pas une altération de la structure de l'ADN [8].

La cellule initialisée n'est pas encore considérée comme une cellule cancéreuse car elle n'a pas encore acquis une autonomie de croissance [37].

La phase de promotion qui suit va consister à sélectionner un clone et lui permettre de s'expandre.

Elle se caractérise par le maintien des modifications génétiques lorsque les mécanismes de réparation de l'ADN ou de la cellule et l'apoptose sont dépassés au sein de la cellule et par la sécrétion de promoteurs tumoraux tels que des cytokines, des facteurs de croissance au niveau de l'environnement tumoral. Cette phase par conséquent va aboutir à une transformation cancéreuse. La cellule cancéreuse va alors acquérir de nouvelles fonctionnalités lui permettant d'avoir un phénotype malin [37].

La dernière étape du processus de la cancérogenèse est la **progression** qui est principalement représentée par une prolifération des cellules sélectionnées et différenciées précédemment. En parallèle, grâce à l'ensemble des caractéristiques acquises tels que la résistance à l'apoptose et l'échappement au système immunitaire, les cellules cancéreuses possèdent aussi la capacité de se disséminer par voie sanguine ou lymphatique grâce à un phénotype plus agressif et invasif à partir d'un foyer initial vers des organes à distance donnant naissance à des métastases [37].

Partie bibliographique

1.5 Classification du cancer :

Il existe plusieurs classifications des cancers, selon l'organe dont ils dérivent, selon leur type histologique c'est-à-dire sur le plan anatomopathologique, leur degré de malignité, leur grade et leur stade.

1.5.1 Classification histologique :

C'est une classification basée sur l'histologie c'est-à-dire sur l'origine tissulaire des cellules cancéreuses [40].

D'abord, on distingue les cancers qui touchent les tissus solides et les cancers qui touchent le tissu sanguin regroupés sous la désignation d'hémopathies malignes.

Les tumeurs solides :

a. Les carcinomes

Ce sont des tumeurs qui prennent naissance dans les épithéliums des muqueuses et du tissu épidermique, ils sont les plus fréquents et représentent 80 à 90 % de tous les cancers [40]. On distingue :

- Les adénocarcinomes : qui touchent les épithéliums de revêtements de glandes.
- Les carcinomes épidermoïdes : qui se développent dans l'épithélium malpighien [40].

b. Les sarcomes

On les trouve dans les tissus de soutien et conjonctifs et dans les tissus musculosquelettiques[40]. Parmi les, on distingue :

Les liposarcomes (tissus adipeux), les fibrosarcomes (tissu fibreux), les léiomyosarcomes (muscle lisse), Les rhabdomyosarcomes (muscle squelettique), les chondrosarcomes(cartilage), les tumeurs neuroectodermiques primitives ou tumeurs sarcomateuses d'Ewing (qui se développent à partir des cellules de la crête neurale), les ostéosarcomes(os)...[41] [42].

c. Les tumeurs embryonnaires

Ce sont des tumeurs formées de tissus semblable à celles de l'embryon, et sont classées en tumeurs germinales et tumeurs de blastème [43].

Tumeurs germinales : qui touchent les cellules souches totipotente, (ex : tératomes ou dysembryomes, seminomes, carcinomes embryonnaires...)

Tumeurs de blastème : qui sont constituées de blastèmes qui sont des cellules embryonnaires (ex : neuroblastome, néphroblastomes, rétinoblastomes...) [43].

d. Les tumeurs mixtes ou composites :

Ce sont des cancers constitués de structures diverses associées ou semblant (ex : carcinosarcome, tératocarcinome, carcinome adénoquameux...)[44][41].

Partie bibliographique

Les tumeurs hématopoïétiques : On distingue :

a. Leucémie : se caractérisent par la surproduction des cellules immatures appelés blastes au niveau de la moelle osseuse, du sang et d'autres organes [45].

b. Lymphome : c'est une prolifération excessive de cellules matures de lymphocytes B ou T au niveau des organes lymphoïdes : rate, ganglions , thymus ... ou même dans d'autres localisations [46].

c. Myélome : c'est une prolifération anormale de plasmocytes au niveau de la moelle osseuse, il se caractérise par la production d'une immunoglobuline monoclonale [47].

1.5.2 Classification selon le caractère malin ou bénin

En se basant sur les caractéristiques macroscopiques et microscopiques de la tumeur , on distingue les tumeurs bénignes des tumeurs malignes [48].

Tableau 4 : classification biologique des tumeurs [44].

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Différenciée	Plus au moins différenciée
Mitoses d'aspect normal	Mitoses fréquentes et atypiques
Non invasive	Invasive
Généralement non destructrice	Destructrice du tissu normal
Encapsulée	Non encapsulée
Ablation complète possible	Ablation complète parfois impossible
Absence de récurrence locale	Risque de récurrence locale
Absence d'atteinte ganglionnaire	invasion ganglionnaire satellite
Absence de métastases	Présence de métastases à distance
Croissance lente	Croissance rapide

1.5.3 Classification selon le grade

Le grade d'une tumeur est établi par ce qu'on appelle la différenciation cellulaire c'est-à-dire le degré de ressemblance de cellules cancéreuses avec les cellules normales.

* Plus les cellules cancéreuses sont différenciées moins le grade est important.

* Moins les cellules cancéreuses sont différenciées ou sont indifférenciées c'est-à-dire sont immatures et peu formées plus le grade est important et donc le cancer est agressif.

La majorité des cancers ont un grade entre 1 et 3 ou 4 [49].

Partie bibliographique

1.5.4 Classification selon le stade

On peut classer les tumeurs en fonction de leur stade, c'est-à-dire selon leur degré de dissémination dans tout l'organisme. Le système le plus utilisé pour la stadification est le système TNM. Il estime la taille de la tumeur primaire (T), le degré de diffusion vers les ganglions lymphatiques (nodes en anglais) entourant l'organe (N) et la présence ou non de métastases à distance (M) (voir l'annexe II) [50].

Il y a 4 stades qui globalement se posent sur le TNM et que l'on peut décrire ainsi :

Tableau 5: Classification par stade des cancers [51], [52].

Stade	Description
Stade 0	Cancer in situ
Stade 1	atteinte très localisée, et absence de métastases à distance
Stade 2	Diffusion locale limitée, et/ou atteinte ganglionnaire régionale minimale
Stade 3	Volume locale plus important et/ou atteinte ganglionnaire régionale majeure
Stade 4	Tumeur avancée localement avec diffusion métastatique

Ils existent d'autres systèmes de stadification pour établir le stade de certaines tumeurs solides et certaines tumeurs hématopoïétiques[49].

1.5.5 Classification par organe ou site

Les organes les plus couramment touchés par le cancer sont: le sein, le poumon, le côlon et le rectum, la prostate, l'estomac ...[41].

Cancer du sein :

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en terme de fréquence [53], il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme [54], et il atteint le plus souvent les femmes âgées entre 35 et 55 ans. Bien que rare, le cancer du sein existe aussi chez l'homme [55].

La susceptibilité d'une femme à développer ce cancer est le résultat d'une interaction de facteurs hormonaux, génétiques, alimentaires et des facteurs liés aux habitudes de vies [56].

Certains facteurs augmentent le risque de la survenue d'un cancer du sein : le sexe féminin, un âge avancé, l'obésité, l'abus d'alcool, le tabagisme, une ménarche (première menstruation) précoce, une première grossesse à un âge tardif, des antécédents familiaux à ce cancer, une prédisposition génétique (surtout les gènes : BRCA1 et BRCA2) et un traitement hormonal substitutif après la ménopause [57].

La majorité des tumeurs de sein sont des carcinomes mammaires c'est-à-dire touchant les cellules épithéliales. On distingue : les carcinomes canauxaux qui touchent les canaux galactophores et les carcinomes lobulaires qui naissent à partir des cellules des lobules [55].

Partie bibliographique

Les cellules cancéreuses peuvent ensuite migrer via la circulation lymphatique et sanguine formant des métastases avec un tropisme pulmonaire, hépatique, osseux et cérébral [58] [59].

Dans la majorité des cas, la découverte de ce cancer se fait au cours d'un dépistage organisé (ou individuel), ou par l'objet d'un examen clinique en se basant sur des signes évocateurs : masse palpable, écoulement unipore séroanglant mamelonnaire, maladie de Paget du mamelon (éruption cutanée sur la peau du mamelon) [60]. Une détection précoce de la maladie peut aboutir à la guérison de plus de 90% de cas [61].

Cancer du poumon :

Le cancer du poumon est un cancer très répandu dans le monde, il se situe au premier rang des cancers mortels à l'échelle mondiale malgré les avancées thérapeutiques [62]. Il atteint généralement les gens entre 50 et 65 ans [63].

Sa survenue est le plus souvent liée au tabagisme, mais elle peut être le résultat d'autres facteurs tels que : l'exposition au radon, à l'amiante, aux rayonnements ionisants, les antécédents personnels et familiaux, la pollution atmosphérique [64].

La majorité de ces tumeurs appelées aussi cancers bronchiques sont des carcinomes c'est à dire se forment à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons.

Selon l'OMS ils sont classés en deux grandes catégories : les cancers non à petites cellules CNPC (qui se développent sur les bronches proximales et qui englobent les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, et les carcinomes à grande cellule) et les cancers bronchiques à petite cellule (CPC) qui se forment dans la partie centrale du poumon et qui sont plus agressifs que les premiers [65].

Les cancers bronchiques se caractérisent par des signes cliniques peu spécifiques : L'altération de l'état général, l'amaigrissement, les douleurs thoraciques, la dyspnée, la toux, et les syndromes paranéoplasiques ((syndrome de Cushing, hyponatrémie de Schwartz-Barter ou syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)), la majorité des cancers bronchiques sont diagnostiqués à un stade avancé par des examens radiologiques (radiographie, scanner thoracique) et se confirment par l'anatomopathologie [66].

Le risque de développer des métastases à distance est accru, notamment vers le foie, les os, le cerveau [67].

Cancer colorectal :

C'est une tumeur maligne qui se développe dans la muqueuse du colon ou du rectum, elle se forme suite à un polype adénomateux ou adénome. Les tumeurs qui se forment dans les 12 derniers centimètres du gros intestin sont considérées comme cancers du rectum [68]. Elle touche les sujets âgés de plus de 50 ans et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes [69].

Partie bibliographique

Le cancer colorectal représente le troisième cancer le plus répandus dans le monde, il devient de plus en plus important du fait du vieillissement de la population, des habitudes alimentaires défavorables et de l'augmentation des facteurs de risques [70].

Des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans le développement de ce cancer tels que : le tabagisme, la prise d'alcool, le manque de l'activité physique et l'obésité, la consommation de viandes rouges, les antécédents familiaux et personnels au cancer colorectal, les syndromes de cancers colorectaux héréditaires [syndrome de lynch, la polyposéadénomateuse familiale PAF] [70].

Les symptômes apparaissent tardivement dans la majorité des cas : des saignements dans les selles, des douleurs abdominales, un amaigrissement, une anémie, une occlusion intestinale...[71],[72]

Le diagnostic après l'interrogatoire et l'examen clinique se base sur le toucher rectal, la coloscopie, l'IRM, et les analyses biologiques [72] [71].

Cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme [73].

Dans la majorité des cas, il s'agit d'un adénocarcinome de nature hétérogène qui se développe principalement dans la zone périphérique de la prostate [74]. La tumeur peut s'étendre localement formant ce qu'on appelle un cancer localisé ou intra-capsulaire comme elle peut former des métastases et donne alors un cancer extra-capsulaire [73]

La progression de cette tumeur est le plus souvent lente, elle peut entraîner une hématurie, et sa diffusion hors de la glande peut être à l'origine des œdèmes au niveaux des membres inférieurs et des douleurs osseuses dues aux métastases osseuses [73]

Les facteurs établis du risque de développer ce cancer sont : l'âge, les antécédents familiaux, l'origine (le risque est plus élevé chez les hommes d'origine afro-antillaise) et certains facteurs hormonaux, mais les connaissances sur l'évolution et l'étiologie de la maladie restent encore limitées [75][73].

La plus part des patients ayant un cancer de la prostate ne présentent aucun symptôme jusqu'à ce que le cancer se soit assez développé, et la découverte est généralement fortuite suite à un examen de routine ou dans le cadre d'un dépistage surtout si le caractère familiale est présent, si non le patient se présente avec : une hématurie, une altération de l'état général, des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, des douleurs osseuses évocatrices de métastases osseuses, et des signes neurologiques [75][76].

Le diagnostic se fait par l'interrogatoire avec le patient, l'examen clinique (toucher rectale), et le dosage du marqueur PSA (l'Antigène spécifique de la prostate) et se confirme à la fin par une biopsie [76].

Partie bibliographique

Cancer de l'estomac :

C'est l'un des cancers les plus répandus dans le monde. Malgré la régression de son incidence depuis plusieurs années, il reste un problème de santé majeur occupant le deuxième rang des cancers mortels après le cancer du poumon [77].

Il touche habituellement les personnes âgées de plus de 65 ans avec une prédominance masculine [78].

La grande majorité des cancers de l'estomac sont des adénocarcinomes, les autres formes comprennent : les tumeurs stromales, les tumeurs endocrines et les lymphomes gastriques [78].

En raison de la symptomatologie peu spécifique (douleurs épigastriques, nausées et vomissements à répétition, altération de l'état général, hémorragie gastro-intestinal et/ou anémie, dysphagie...). Sa découverte est généralement tardive, et son pronostic reste mauvais, son diagnostic est basé principalement sur la fibroscopie couplée aux biopsies gastriques [78], [79].

Cancer de l'utérus :

Après les cancers du sein, colorectal et du poumon ; le cancer de l'utérus est classé comme le quatrième cancer le plus fréquent touchant les femmes dans le monde avec 528 000 nouveaux cas chaque année [80].

C'est un cancer qui est lié à une infection par un papilloma virus humain (HPV) et dans près de 70 % des cas il s'agit des génotypes HPV16 ou HPV18 [81].

1.6 Diagnostic du cancer

Suite à un test de dépistage, à la présence des symptômes, ou le résultat d'un examen clinique, le cancer est suspecté. Son diagnostic repose sur une collaboration multidisciplinaire : l'association d'examens sanguins, d'imageries et d'anatomie pathologiques.

1.6.1 Motif de consultation

Le patient s'adresse généralement au médecin devant l'installation de symptômes cliniques qui peuvent révéler la présence d'une tumeur, ces manifestations sont généralement liés à la localisation anatomique du cancer, son type et sa nature, on cite à titre d'exemple :

- L'obstruction intestinale, rectorragie, dyspepsie, diarrhée et vomissement (cancer gastro-intestinal et colorectal).
- Hématurie (cancer de la vessie, de rein et de prostate).
- Dysphonie, hémoptysie et dyspnée (cancer broncho-pulmonaire).

Partie bibliographique

- Palpation d'une tumeur, Peau rétracté, écoulement de mamelon, adénopathie axillaire (cancer du sein).

Ainsi que des symptômes non spécifiques au tumeur tels qu'une perte de poids, asthénie, hypothermie, anorexie ... [82]–[86].

1.6.2 Examen clinique

- Interrogatoire : le médecin traitant doit se renseigner sur les éventuelles expositions aux facteurs de risque ainsi que les antécédents familiaux et personnels [87].
- Examen physique : Il examine son état général ainsi que les parties atteintes
 - Examen de l'abdomen, toucher rectal et palpation des aires ganglionnaires (cancer colorectal) [84].
 - Examen cutané et mobilité du mamelon et de l'aréole et caractérisation de la tumeur (cancer du sein) [85].
 - Perception des ganglions et percussion de thorax (cancer bronchopulmonaire) [88].
 - Toucher rectal et palpation des fosses lombaires et examen neurologique (cancer de prostate) [89].

1.6.3 Examen para-clinique

Repose sur l'évaluation, la stadification et suivi de tumeur d'après les informations fournies par des examens complémentaires, comprends :

- **L'imagerie**
 - ❖ **La radiographie** : c'est l'examen de 1^{ère} intention et qui sert à l'orientation du diagnostic
 - ❖ **L'ultasonographie (échographie)**
 - ❖ **Tomodensitométrie ou computed topography (CT-scan)**
 - ❖ **Imagerie par résonance magnétique**

Ces examens peuvent être utilisés pour le diagnostic, comme un examen complémentaire, comme bilan d'extension comme un guide pour les ponctions [82], [84], [89]–[92].

Il existe aussi d'autres imageries tel que la scintigraphie, l'endoscopie, tomographie par émission de position TEP, spectroscopie par résonance magnétique.

- **L'examen cyto-histologique** : Malgré la haute sensibilité et spécificité des différents techniques d'imagerie, l'anatomie pathologique reste toujours la référence absolue pour le diagnostic du cancer [89]. Elle repose sur l'analyse macroscopique et microscopique des prélèvements cytologiques et tissulaires d'un organe dans l'intérêt de :

Partie bibliographique

- dépistage, de diagnostic, bilan d'extension, l'évaluation de stade de la tumeur selon la classification TNM [93], pronostic et prédictif : pour la prédiction de la réponse au traitement comme les récepteurs aux œstrogènes et celle de gène HER2 dans le cas de cancer du sein [94].

On distingue 2 types de prélèvements :

- Prélèvement cytologique : des cellules isolées ou des amas obtenus à partir des ponctions tissulaires, des liquides, des frottis [95].
- Prélèvement histologique : repose sur l'analyse des tissus des biopsies ou des pièces opératoires prélevées par des techniques plus ou moins invasives ; Les prélèvements sont analysés par un examen macroscopique et microscopique avec recours à des colorations standards (HES) ou spéciales (histochimie) tels que PAS, Bleu Alcian, Orcéine, Perls, rouge Congo. [95] ; à Immunohistochimie (IHC) par l'utilisation des anticorps marqués[82], [96]et à l'hybridation in situ (l'identification des séquences d'acides nucléiques [97].

- **Les examens biologiques : « dosage des marqueurs tumoraux »**

Les MT sont des molécules présentes dans les liquides biologiques avec des concentrations supérieures à la normal. Utilisée en parallèle avec les autres examens pour le diagnostic, pronostic, et le suivi thérapeutique des cancers [82].

1.7 Prise en charge thérapeutique du Cancer

L'objectif du traitement d'un cancer est, d'obtenir la guérison en détruisant toutes les cellules malignes (traitement curatif). Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à freiner la propagation et ralentir la croissance des cellules tumorales le plus longtemps possible tout en réduisant les symptômes de la maladie afin de prolonger et d'assurer une meilleure qualité de vie au malade (traitement palliatif).

On distingue deux grandes modalités de traitement anticancéreux :

- ❖ Les traitements à visée locorégionale : chirurgie, radiothérapie.
- ❖ Les traitements médicamenteux à visée systémique : chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie et thérapies ciblées.

Ces types de traitement selon le cas, ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de façon concomitante ou séquentielle [44].

Le choix du traitement dépend du stade de la tumeur, de l'agressivité et de l'étendue de celle-ci.

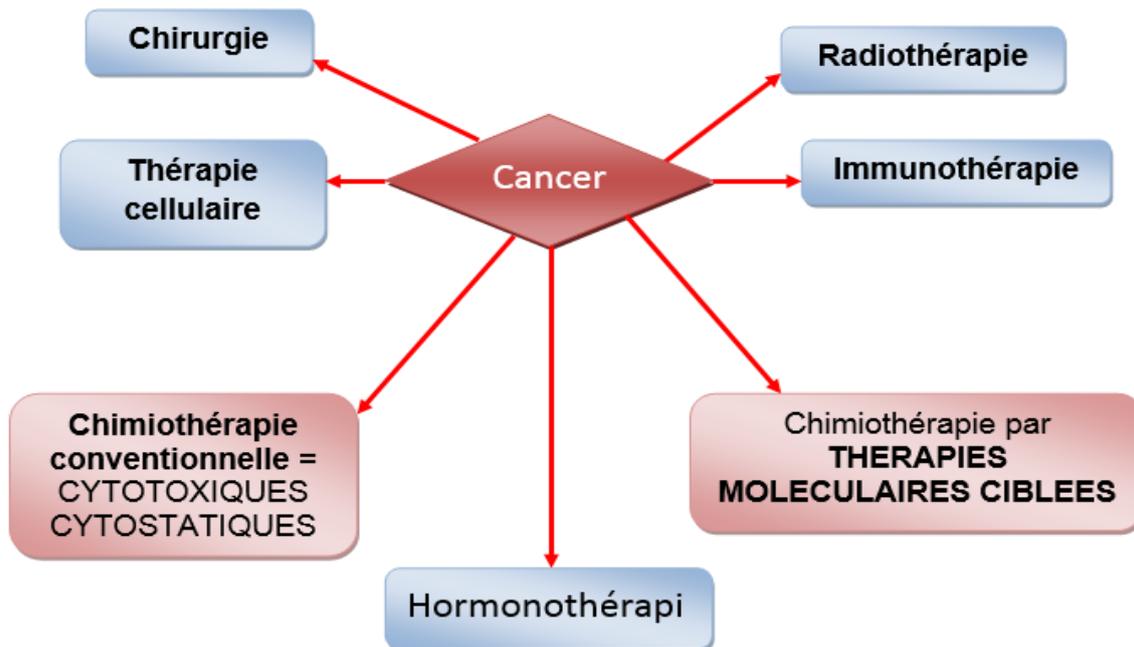


Figure 9: les différents traitements du cancer [98].

1.7.1 Traitement locorégionale

➤ La chirurgie :

La chirurgie occupe une place centrale dans le traitement des cancers. Il s'agit d'une ablation chirurgicale la plus complète possible de la tumeur solide et éventuellement de ses extensions. Elle sert aussi à poser ou confirmer un diagnostic lors de la réalisation d'une biopsie suivie de l'analyse anatomopathologique [37].

➤ La radiothérapie :

C'est une méthode de traitement du cancer dont le principe consiste en l'éradication des cellules cancéreuses à l'aide de rayonnements ionisants tout en épargnant au maximum les tissus et les organes sains avoisinants.

Elle est utilisée seule ou en association avec les autres moyens Thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, etc.).

On distingue deux modalités d'application selon l'emplacement de la source radioactive utilisée par rapport à l'organisme :

- ❖ La radiothérapie externe : la source radioactive est placée à une certaine distance du patient

Partie bibliographique

- La radiothérapie interne : la source radioactive est soit implantée au cours d'une intervention chirurgicale à proximité de la tumeur (curiethérapie) ou administrée au patient par voie orale ou par injection intraveineuse [37].

1.7.2 Traitement systémique

- **La chimiothérapie** : La chimiothérapie dite conventionnelle correspond aux médicaments dont le mode d'action principal altère la multiplication cellulaire en ciblant l'ADN et les microtubules.

Les molécules les plus utilisées :

- Les agents alkylants : (les moutardes azotées, les nitrosourées et les sels de platine). Ils interagissent directement avec l'ADN en formant des liaisons covalentes entraînant des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN.
 - Les antis métabolites :(le méthotrexate) sont des analogues des nucléosides de l'ADN. Ou bien des inhibiteurs des enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques.
 - Les inhibiteurs de topoisomérase I et II : qui induisent ou stabilisent des coupures de l'ADN.
 - ❖ Les agents antimicrotubules : encore appelés antimitotiques, inhibent l'instabilité dynamique des microtubules [37].
- **Hormonothérapie** : contrairement aux autres formes de traitement des cancers, l'hormonothérapie ne vise pas à détruire directement les cellules cancéreuses. Il s'agit d'administrer des médicaments qui soit bloquent la production hormonale, soit s'opposent à leur action. Cela permet ainsi de réduire la croissance des cellules tumorales [99].
 - **Thérapies ciblées** : ce sont des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et supposées jouer un rôle dans sa transformation ou sa prolifération néoplasique. Elle n'a pas d'impact sur les cellules saines donc plus spécifiques. La première molécule de thérapie ciblée disponible était l'imatinib [37], [98].
 - **Immunothérapie** : est une stratégie thérapeutique qui agit principalement sur le système immunitaire du patient. Elle consiste à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire. Elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle, les anticorps bispécifiques, le transfert adoptif de cellules ou encore la vaccination anti-tumorale [100].

2 Marqueurs tumoraux :

2.1 Histoire des marqueurs tumoraux

En 1848 Bence-Jones a découvert une protéine urinaire qui précipitait lors du chauffage à 40° et se dissolvait au-delà de 70° : cette protéinurie dite la protéinurie de Bence-Jones (PBJ) correspond en vraisemblance à des chaînes légères d'immunoglobulines produites en excès par les plasmocytes tumoraux au cours du myélome, et grâce à leur faible poids moléculaire, ces protéines subissent la filtration glomérulaire et passe dans les urines quand la réabsorption tubulaire est saturée ; la PBJ a été considérée comme le premier marqueur tumoral identifié.

En 1936 était découverte la phosphatase acide prostatique, puis en 1940 la phosphatase alcaline. La découverte de l'alpha-foetoprotéine (AFP) a eu lieu en 1956 et celle de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) en 1965.

En 1975, la mise en place des techniques immunologiques utilisant des anticorps monoclonaux (AcM) a permis la caractérisation de nombreux marqueurs tumoraux ainsi que leur dosage [44].

2.2 Définition :

Les marqueurs tumoraux sont des substances anormalement élevées dans le sang, les urines, et les tissus d'une personne atteinte d'une tumeur [101].

Selon The American Society of Clinical Oncology (ASCO), le terme « marqueur tumoral » peut référer à des protéines, des mutations ou des changements d'ADN du tissu néoplasique, produites à la fois par les cellules saines et les cellules cancéreuses, et utilisés pour indiquer la présence d'un cancer [101] ; il faut préciser que leurs concentrations sont habituellement plus importantes lors de processus tumoral [102] .

Les marqueurs tumoraux peuvent aider au diagnostic chez les patients cancéreux et la valeur diagnostique d'un marqueur dépend de la prévalence de la pathologie, de la spécificité et de la sensibilité du marqueur. Aucun marqueur n'est spécifique de malignité et un taux normal du marqueur n'élimine pas la présence d'une tumeur ou d'une récurrence tumorale [103].

Ils peuvent aussi indiquer le stade et le grade du cancer et donc sont utiles pour la surveillance de la réponse aux traitements, et la prédiction des récurrences [104].

Les caractéristiques d'un marqueur tumoral idéal :

Le marqueur tumoral idéal serait une substance qui combinerait les caractéristiques suivantes :

- **Très spécifique :** Détectable uniquement dans un type de tumeur (produit par la seule cellule cancéreuse).

Partie bibliographique

- **Très sensible** : non-délectable dans des conditions physiologiques ou de maladies bénignes.
- **Précoce** : Détection de la tumeur avant toute autres méthode.
- **Les niveaux sont corrélés avec la tumeur** :
 - Pour l'évaluation pronostique et prédictive.
 - Permet de localiser la tumeur.
 - Prévoit son évolution, son extension.
- **Test simple, rapide et peu onéreux.**
- **Prélèvements facilement obtenus.**

Cependant, cette description reste théorique, et à ce jour, il n'existe aucun marqueur satisfaisant l'ensemble de ces caractéristiques[105].

2.3 Classification des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ont fait l'objet de plusieurs tentatives de classification toutes assez imparfaites à cause de la grande hétérogénéité de leur structure, leur site d'action, leur mode d'action, et leur usage [44].

PERSIJN a posé une classification qui permet de distinguer deux groupes :

- les marqueurs retrouvés dans les liquides biologiques, (marqueurs circulants).
- les marqueurs présents dans le tissu tumoral, (marqueurs tissulaires).

□ Marqueurs retrouvés dans les liquides biologiques :

Dans ce groupe on retrouve les principaux marqueurs (protéines et polypeptides) qui peuvent être divisés en quatre groupes principaux :

A] - les marqueurs immunologiques : parmi les marqueurs immunologiques on distingue :

1. Les antigènes oncofoeteux : ACE et AFP.
2. Les antigènes membranaires : comme le CA 19-9, CA 15-3 et CA 125.
3. Les immunoglobulines monoclonales : telles que les IgG, IgA ou IgD dans le diagnostic des myélomes ou les IgM dans la maladie de Waldenstrom.

B] - Les hormones, métabolites et protéines de transport :

1. Certaines tumeurs produisent des substances qui, dans les conditions physiologiques, sont synthétisées par des cellules normales comme :

La calcitonine (marqueur du cancer médullaire de la thyroïde), la parathormone, l'hormone antidiurétique, la gastrine, l'aldostérone, les androgènes, la sérotonine, les catécholamines et leurs catabolites, la FSH (dans le cancer des testicules).

Partie bibliographique

1. De nombreuses protéines et d'autres paramètres sériques apparaissent en relation plus ou moins étroite avec la présence d'un processus tumoral, Ces marqueurs ne sont guère spécifiques mais ils procurent des informations complémentaires pour le développement des affections malignes et la surveillance des traitements. On peut rattacher à ce groupe certaines protéines plasmatiques dont les concentrations sont modifiées avec l'apparition de certaines tumeurs, en particulier :

La ferritine, la bêta-2-microglobuline, la thyroglobuline, La bêta-1-glycoprotéine.

C] – Les marqueurs enzymatiques :

L'aldolase, pyruvate kinase, LDH, L-fucosidase, émolase spécifique neuronale, 5-nucléotidase.

D] – les marqueurs sérologiques :

On peut citer les anticorps spécifiques du virus Epstein Barr qui peuvent révéler un cancer du nasopharynx ou un lymphome de Burkitt (anticorps EA, EBNA, VCA).

□ Marqueurs présents dans les tissus tumoraux :

Certaines protéines utilisées comme marqueurs ne sont pas excrétées mais présentes sur la tumeur : ce sont les marqueurs tissulaires, non circulants.

Citons par exemple les récepteurs hormonaux : RO (récepteurs à l'œstradiol) RP (récepteurs à la progestérone) [106].

Partie bibliographique

2.4 Les tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées et les marqueurs associés

Les marqueurs tumoraux sont aussi classés selon la pathologie associée [107], [108].

Tableau 6: Tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées et les marqueurs associés.

Tumeurs	Marqueurs associés
Cancer du sein	CA 15-3(+++) , ACE
Cancers broncho pulmonaires	ACE , SCC, NSE
Cancer du foie	ACE (+++), AFP (+++), CA 19-9, CA 15-3, NSE
Cancer de l’ovaire	CA 125 (+++), CA 19-9, AFP
Cancer de la prostate	PSA totale (+++), PSA libre (+++), PAP
Testicule	hCG et hCG β libre, AFP, LDH
Thyroïde	Calcitonine, ACE, CgA Thyroglobuline
pancréas	CA 19-9, NSE
Cerveau	NSE
Colon-rectum	ACE , CA 19-9, CA 50 , CA 195, CA 7

2.5 Intérêt du dosage des marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux peut être utile à différents niveaux de la prise en charge d’un cancer : pour son dépistage, son diagnostic, la détermination de son stade (propagation), ou comme facteur pronostique des tumeurs (agressivité de la tumeur). Il est également utile pour choisir et surveiller le traitement, évaluer son efficacité (réponse) ou encore pour estimer le risque de rechute [109].

❖ Dans le dépistage de la maladie

Il s’agit de détecter une maladie chez les patients avant l’apparition de tout signe clinique (patients asymptomatiques), donc à un stade très précoce de la maladie. Malheureusement la plupart des marqueurs identifiés jusqu’à ce jour manquent de spécificité et de sensibilité et de

Partie bibliographique

ce fait leur intérêt pour le dépistage est limité ; en revanche le dosage du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate fait peut-être exception [109].

Aussi ; certains marqueurs pourraient avoir un intérêt pour la détection précoce d'un cancer chez les populations à haut risque, comme par exemple la mesure de l'AFP pour détecter la survenue d'un hépato-carcinome chez des patients atteints de cirrhose [109][5].

❖ **Dans le diagnostic de la maladie**

Les marqueurs tumoraux constituent un moyen d'orientation et une aide à l'établissement du diagnostic de cancer chez des sujets symptomatiques, et ce dans un contexte évocateur.

L'efficacité d'un marqueur pour établir le diagnostic est en rapport avec sa sensibilité et sa spécificité. Un marqueur est utile si son élévation s'observe chez la majorité des personnes atteintes du cancer étudié et peu dans d'autres pathologies malignes ou bénignes ou chez le sujet sain [5].

❖ **Dans le pronostic**

Le dosage des marqueurs tumoraux a un intérêt certain. Il permet de juger l'importance de l'extension tumorale, la prédiction de l'agressivité tumorale, et parfois faire le diagnostic d'une extension de la maladie non encore perceptible en imagerie médicale [109].

❖ **Dans l'évaluation de l'efficacité des traitements**

Les marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des malades au cours du traitement. Ils constituent un bon moyen, simple, pour suivre et confirmer la réponse au traitement mis en œuvre. La connaissance de la fluctuation de concentrations en marqueur tumoral est importante. Une normalisation du taux des marqueurs tumoraux, lorsqu'il était élevé, après un traitement local (chirurgie) est un argument qui permet de juger la qualité de l'exérèse chirurgicale et permet aussi de dire que la tumeur a été complètement enlevée [109].

❖ **Dans la détection de récidives**

Le dosage des marqueurs tumoraux est utile pour la détection précoce des récidives car une élévation du titre du marqueur précède en moyenne de 6 mois l'apparition de lésions visibles de rechute. Cette élévation constitue souvent le premier signe de rechute avant les signes cliniques et d'imagerie médicale. Cette information est très importante pour certaines localisations comme le cancer du testicule ou le cancer de la thyroïde, car l'instauration rapide d'un traitement approprié permet d'obtenir une guérison[109].

Partie bibliographique

Tableau 7 : L'intérêt des marqueurs tumoraux

Biomarqueur	Type de cancer	Pronostic	Prédicatif	Théranostique	Précision
Alpha foeto protéine (AFP)	CHC	✓	✓	✓	Prédicatif de résultat de transplantation hépatique, pronostique de survie dans la chimiothérapie et théranostique pour évaluation de la réponse à la chimiothérapie
	Tumeurs germinales masculines	✓	✗	✓	Pronostique de survie en fonction de la cinétique de décroissance et théranostique pour évaluation de réponse au traitement et pour diminuer le nombre de cycles de chimiothérapie
	Tumeurs germinales féminines	✗	✗	✓	Théranostique pour modulation du nombre de chimiothérapies et évaluation de la réponse au traitement
Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	Côlon non métastatique	✗	✗	(✓)	Optionnel selon les références actuelles car d'intérêt théranostique non démontré
	Côlon métastatique	✗	✓	✓	Prédicatif de faible évolutivité sous pause thérapeutique ou traitement d'entretien en cas de normalisation ou forte baisse à 3 mois en début de la chimiothérapie. Théranostique en cas de taux élevé pré-thérapeutique
	Rectum	✗	✗	✓	Théranostique pour évaluation de la réponse au traitement
CA 15-3	Sein	✗	✗	✓	Théranostique pour appréciation de la réponse au traitement (progression ou rémission)
CA 125	Ovaire	✓	✗	✓	Théranostique pour évaluer la réponse au traitement et la normalisation du taux est pronostique de rémission et de survie
CA 19-9	Pancréas	✓	✓	✓	Prédicatif de résecabilité d'une tumeur, pronostique de forme métastatique et théranostique de bonne réponse à la chimiothérapie
Calcitonine	Medullo-thyroïdien	✓	✓	✓	Son temps de doublement est pronostique et prédicatif de bonne survie en cas de chirurgie et théranostique de réponse au traitement
Des-gamma-carboxyprothrombine	Carcinome hépato-cellulaire	✗	✗	(✓)	Evocation non consensuelle d'une valeur théranostique de la décroissance après introduction d'un traitement et si taux élevé avant introduction
hCG	Tumeurs germinales féminines	✗	✓	✓	Théranostique pour évaluation de la réponse au traitement et prédicatif de bonne réponse à un nombre de cycles optimal de chimiothérapie
	Tumeurs germinales masculines	✓	✓	✓	Son taux sert à l'établissement des stades pronostiques, sa décroissance et prédicatif de réponse à une chimiothérapie et est théranostique de la réponse à la chimiothérapie
	Maladies trophoblastiques gestationnelles	✓	✗	✓	Pronostique de survie et théranostique de réponse à la chimiothérapie, et d'arrêt de traitement si maintient suffisant de la normalisation du taux
PSA	Prostate	✓	✓	✓	Pronostique de survie en cas de prostatectomie radicale, prédicatif de réponse aux différents traitements en fonction de son taux et théranostique pour appréciation de la réponse au traitement
Immunoglobulines monoclonales	Macroglobulinémie de Waldenström	✗	✗	✓	Théranostique de réponse au traitement
β2-microglobuline	Lymphome folliculaire	✓	✗	✓	Tous les deux composants de l'indice de risque et théranostique pour la réponse au traitement car témoins de masse tumorale
Lactate Deshydrogénase (LDH)	Mélanome	✓	✓	✓	Prédicatif de réponse à un traitement et pronostique de survie. Théranostique pour la réponse au traitement car témoin de masse tumorale
	Lymphome B diffus à grandes cellules	✓	✗	✓	Composant d'un index pronostic théranostique pour la réponse au traitement car témoins de masse tumorale
	Tumeurs germinales féminines	✗	✓	✓	Théranostique pour évaluation de la réponse au traitement et prédicatif de bonne réponse à un nombre de cycles optimal de chimiothérapie
	Pancréas avancé	✓	✓	✗	Pronostique de survie globale en cas de traitement par chimiothérapie palliative à base de gemcitabine
	Nasopharyngé localement avancé	✓	✓	✗	Pronostique de survie globale et prédicatif de réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante et radiothérapie ou association chimio-radiothérapie
	Thyroglobuline	Thyroïdien différencié	✗	✓	✓

2.6 Etude de quelques marqueurs

2.6.1 CA19-9 :

Définition :

L'antigène carbohydraté 19-9 ou GICA (gastro intestinal carbohydrate antigen), découvert en 1979 par Kaprowski et ses collègues [110], [111].

C'est un Ag de nature glycane exprimé à la surface des cellules de l'épithélium fœtal du colon, intestin grêle, estomac, pancréas et foie et aussi avec de faible concentration sur les cellules du tissu digestif et de poumon chez les adultes. Cet Ag est sécrété par ces cellules pour être libéré dans les liquides biologiques avec des taux appréciables comme la salive, le liquide séminal, le suc gastrique, le liquide amniotique, l'urine, le liquide de kyste ovarien et les sécrétions pancréatiques, duodénales et de la vésicule biliaire avec également de très faible concentration dans le sérum [112], [113].

Structure et rôle :

C'est un tétrassaccaride de séquence (Neu5Aca2,3Galb1,3 (Fuca1,4) GlcNAc), fait partie de la famille des antigènes Lewis du groupe sanguin et est appelé communément « sialyl Lewis a » (sLea). Cela explique le fait que 7 à 10% de la population générale ont un taux sérique de CA19-9 nul car ses sujets ont un phénotype Lewis négative (Lewis a-b-) [112], [114].

Dans un état physiologique normal, le « sialyl Lewis a » termine sa biosynthèse avec l'ajout d'un second acide sialique par la α 2,6sialyltransférase aboutissant à la formation de « disialyl Lewis a » exprimé sur les cellules saines.

Durant la transformation maligne, l'expression de disLea diminue par les cellules tumorales par la diminution d'expression de l' α 2,6 sialyltransférase aboutissant à l'accumulation du sialyl Lewis a. C'est la raison pour laquelle un ratio slea/dlea peut être utilisé pour le diagnostic du cancer pancréatique [110].

Cette transformation sera responsable de :

- La perte de la reconnaissance cellulaire entre les cellules épithéliales et les lymphoïdes assurée précédemment par le disLea.
- Le gain de la E-selectin binding qui permet l'adhésion à l'endothélium vasculaire et à la métastase du cancer [44], [112].

Demi-vie :

La demi-vie du CA19-9 varie de 1 à 9 jours selon les conditions physiopathologiques du sujet (insuffisance hépatique ou rénale).

Partie bibliographique

Spécificité et sensibilité :

Le CA-19 sérique est inférieur à 37 UI/mL chez 99,6% des sujets sains (de phénotype Lewis positif) et peut dépasser 100.000U/L en présence des lésions malignes [112], [113].

Le CA19-9 possède une sensibilité (85%) et une spécificité (95%) pour l'adénocarcinome pancréatique, une sensibilité de 70% dans le cholangiocarcinome et le cancer de la vésicule biliaire et une faible sensibilité dans le cancer colorectal, gastrique, hépatique, bronchique, ovarien, utérin, mammaire [108].

Le CA19-9 peut aussi se rencontrer avec un taux modéré dans des cas d'affections bénignes telles que : pancréatite, cirrhose, cholangite, cholestase, kyste ovarien, insuffisance cardiaque, diabète, thyroïdite de Hoshimoto, arthrite rhumatoïde, diverticulite [112].

La sensibilité varie aussi avec le volume de la tumeur, elle est de 10-63% pour des tumeurs < 2cm et peut atteindre 78% pour celles de 3cm, au-delà de ce seuil la sensibilité peut atteindre 90% [115].

Intérêt de dosage de CA19-9 :

Le CA19-9 n'a pas d'intérêt dans le dépistage et le diagnostic de cancer. Cependant, il s'agit d'un bon paramètre pour le suivi du traitement et un marqueur prédictif des récurrences après traitement et surtout après pancréatome [113], [116].

2.6.2 CA15-3 :

Le CA15-3, appelé antigène carbohydrate 15-3, est une glycoprotéine membranaire surexprimée par les cellules tumorales et considéré comme un marqueur de choix pour l'évaluation du cancer du sein. A été Décrit en 1985 par Tobias et al à partir des travaux de Hilkens et kufe [117].

Structure, distribution et rôle :

Le Ca15-3 est un épitope de la mucine 1, une glycoprotéine transmembranaire appelé aussi antigène membranaire épithélial (AME), mucine épithéliale polymorphe (MEP), de domaine extracellulaire fortement glycolysé et de séquence peptidique variable, la raison de son polymorphisme [118]–[121]; L'AME est exprimé au pôle apical des cellules épithéliales luminales et glandulaire des glandes mammaires, œsophage, estomac, duodénum, pancréas, utérus, prostate, poumon et avec moindre quantité par les cellules hématopoïétique [119] et peut être libérer sous forme soluble dans le lait et le sérum[122], [123].

Communément, les mucines sont impliquées dans la protection, l'hydratation et la lubrification de la matrice extra cellulaire des tissus épithéliaux tapissant les canaux et lumières dans les différentes parties du corps [123].

Le cas échéant, en présence d'un cancer, le gène MUC-1 qui code pour l'AME est surexprimé et les mucines exprimées au pôle apical se redistribuent autour de la cellule en

Partie bibliographique

subissant une hypoglycolysation. En vue de son contribution dans la cancérogenèse, son rôle réside dans :

- La prolifération par la stimulation des facteurs de croissance notamment le EGFR(epidermal growth factor receptor) [119].
L'invasion et métastase : par l'interaction avec des protéines d'adhésion des cellules endothéliales (ICAM-1et selectine) [119].
- L'angiogenèse : par la stimulation d'expression des facteurs pro-angiogeniques tel que VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) [119].
- L'immunosuppression : par l'inhibition de l'accès des cellules LAK (Lymphokine Activated Killer), la prolifération des cellules et induisant leur apoptose [120].
- La chimiorésistance : par la stimulation des transporteurs d'efflux ABC (ATP-binding cassette) et le contrôle positif du gène de résistance multidrogue tel que MRP1 (multidrug resistance protein 1) [119].

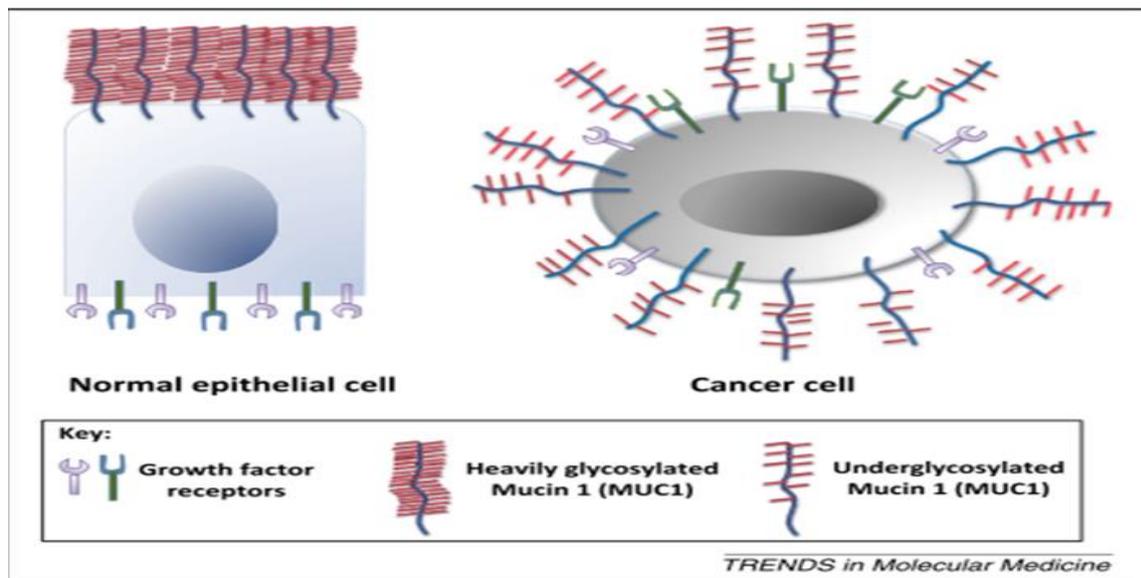


Figure 10: la différence d'expression de MUC-1 en cas de cellule normale et cancéreuse. [119]

Seuil et demi vie :

La valeur seuil de CA15-3 sérique varie entre 25 à 38.6 kU/l selon la technique de dosage. Le seuil de 30 kU/l est le plus utilisé [121].

Sa demi-vie plasmatique varie entre 8 et 10 jours [117].

Spécificité et sensibilité :

Le CA15-3 n'est pas spécifique à un cancer, ou à un organe, en dehors du cancer du sein, son taux peut s'élever dans le cas du cancer ovarien, pancréatique, gastrique et pulmonaire. Ainsi que d'autres pathologies non malignes telles que l'hépatite chronique, la cirrhose hépatique, hypothyroïdie, sarcoïdose, l'anémie mégalo-blastique, tuberculose, gastro-entérite, maladie

Partie bibliographique

auto-immune peuvent être l'origine de son élévation qui dépasse rarement 50 kU/l [118], [121]–[123]. Les variations physiologiques sont minimales, seulement la grossesse peut être associée à une élévation de ca15-3 dépassant 80 kU/l [121].

Le CA15-3 se caractérise aussi par sa faible sensibilité qui ne dépasse pas 25% dans le cas de cancer du sein non métastatique durant les stades précoces. Par contre son taux est corrélé au stade et l'extension de la tumeur, sa concentration augmente de 10% dans le stade I de la maladie, 20% dans le stade II, 40% dans le stade III et de 75% dans le stade IV de la maladie. Selon The American Society of Clinical Oncology (ASCO) une concentration 5 à 10 fois supérieure au seuil de référence peut indiquer la présence de métastase, cependant une faible concentration n'exclut pas une métastase [124], [125]. Sa concentration est proportionnelle aussi avec la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire [121].

Intérêt du dosage :

Le CA15-3 n'a pas d'intérêt dans le dépistage et le diagnostic précoce du cancer du sein, sa concentration initiale permet juste de disposer d'une valeur de référence, par contre, il sert pour :

- Un bilan d'extension : un taux élevé de CA15-3 est un facteur pronostic défavorable car il est généralement associé à l'extension de la tumeur et il peut révéler même des micrométastases sans éventuelles manifestations cliniques [121], [123].
- Le suivi du traitement : il existe une bonne corrélation entre le taux de CA15-3 et la réponse au traitement, la non-normalisation du marqueur indique l'échec thérapeutique [120], [121].
- Surveillance des récidives : le ca15-3 a une sensibilité médiocre pour la détection des récidives locorégionales, tandis que 75% des récidives métastatiques sont associées à l'élévation de l'antigène (68–81% pour les métastases osseuses, 75% hépatique, 50–70% pulmonaire et une faible sensibilité pour une localisation cutanée et cérébrale, pour des localisations multiples elle peut atteindre 91%) [121].

Une étude établie par le groupe de travail de recherche translationnelle de l'institut national du cancer a classé MUC1 comme deuxième 2^{ème} meilleure cible parmi 75 antigènes associés au cancer pour le développement d'un vaccin contre le cancer [119].

Partie bibliographique

2.6.3 PSA :

Prostate specific antigen est une sérine protéase de 34kD de la famille de la kallikreine (protéase qui clive le peptide vasoactive appelé kinine du kininogène) codé par le chromosome 19 (19q13.2-q13.4), une glycoprotéine monomérique composée de 93% acide aminé (237 acides aminés) et 7% carbohydre [113], [126], [127].

Historiquement, Le PSA a été isolé la 1^{ère} fois par Albin en 1970. A été identifié dans le sérum des sujets atteints de cancer prostatique métastatique ainsi que la standardisation de son dosage par Pepsidero en 1980 [128].

Secrété principalement par les cellules épithéliales de prostate saines et tumorales dans le liquide séminal et avec des quantités minimales par les glandes para-urétrales, péri-anales, salivaires, placenta, endomètre, sein sain et cancéreux et thyroïde dans le sérum sous contrôle des androgènes [121],[124].

Son rôle :

Son rôle réside sur la liquéfaction du liquide séminal par le clivage des substrats tels que seminogeline I, seminogeline II, febrinoctine ce qui augmente la motilité des spermatozoïdes et sert à dissoudre la glaire cervicale permettant l'entrée du sperme [130].

Le rôle cancérogène de PSA reste débattu. Certains travaux supposent que le PSA augmente la disponibilité des facteurs de croissance qui stimule la croissance tumorale. A l'inverse, d'autres études montrent son action anti tumorales par l'inhibition de l'anxiogènes [44].

Les formes moléculaires de PSA :

Le PSA sérique existe sous 2 formes, 30% sous forme libre (PSAL) et 70% sous forme complexée à des inhibiteurs de protéase tels que l'antichymotripsine (ACT), alpha-2macroglobuline (A2M), l'inhibiteur de l'alpha1 protéase (A1P).

Dans le liquide séminal, la forme libre est majoritaire 95% avec moins de 5% de forme liée.

Le PSA_T englobe le taux de PSA libre et liée.

Le ratio PSA_L/PSA_T exprimé en pourcentage est inversement proportionnel au risque de cancer, il aide à établir un diagnostic différentiel entre un cancer de prostate et les pathologies bénignes de prostate [131], [132].

Valeur seuil et demi-vie :

La demi-vie est comprise entre 2.2 et 3.2 jours

La quantité de PSA dans le liquide séminal est supérieure à celle du sérum de 10⁶. La concentration dans le liquide séminal est entre 0.5-5 mg/ml, tandis que dans le sérum elle ne dépasse pas 4ng/ml et qui peut varier selon l'âge [129], [132], [133].

Partie bibliographique

Tableau 8 : les valeurs normales du PSA en fonction des tranches d'âge. [132]

Tranches d'âge	Valeurs normales du PSA
40-49 ans	< 2.5ng/ml
50-59 ans	< 3.5 ng/ml
60-69 ans	< 4.5 ng/ml
70-79 ans	< 6.5 ng/ml

Spécificité et sensibilité :

Le PSA est spécifique d'un organe et non du cancer, son taux peut augmenter en cas de prostatite, l'hypertrophie bénigne de prostate et le cancer de prostate, il existe également des facteurs qui peuvent augmenter son taux tel que : l'âge, l'infection urinaire, une cystoscopie, une échographie endorectale, un sondage vésical, une biopsie de la prostate, le toucher rectal, exercice physique, la pratique habituelle de la bicyclette [134].

La prise des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (finasteride, dutasteride), l'obésité et la race blonde par rapport au noir ont un effet négatif sur le taux de PSA [135].

A une valeur seuil de PSA de 4 ng/ml, la sensibilité et la spécificité est environ de 80% et 50% respectivement [131] avec une valeur prédictif (VPP) de 25% ; cela veut dire que seul 25% des patients dont le PSA > 4ng/ml ont effectivement un cancer. Cependant, ce seuil est utile pour l'orientation des patients à réaliser des biopsies de prostate [133].

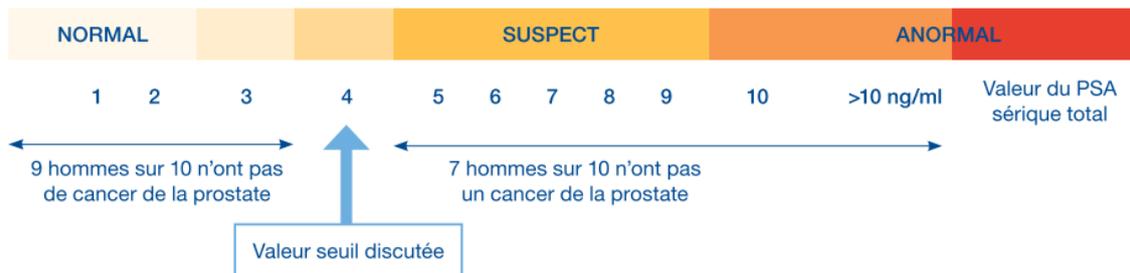


Figure 11: valeur de PSA et l'état du patient.[134]

Intérêt du dosage :

Le rôle de PSA dans le dépistage du cancer de prostate est bien connu, suite à des résultats contradictoires des études par rapport au taux de mortalité des groupes dépistés. L'association américaine d'urologie préconise le test de PSA associé au toucher rectal régulièrement. Il est recommandé surtout pour les hommes de plus de 50ans, à partir de 45 ans lorsque des facteurs de risque sont associés (familiaux, ethnique) [128], [136]–[138].

Le PSA présente un intérêt pronostique dans la prise en charge du cancer de la prostate. Son taux est corrélé à la progression de la maladie [129], [137].

Partie bibliographique

De plus, le PSA est un paramètre de choix pour le suivi thérapeutique. La persistance de PSA augmenté en post thérapeutique ou post opératoire indique la persistance de la maladie [128]. Enfin, le PSA possède une valeur prédictive de récurrence après prostatectomie ou éventuelle traitement [139].

2.6.4 ACE :

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine oncofœtale synthétisée pendant la gestation. Après la naissance, sa synthèse diminue mais reste en quantité minimale chez l'adulte. Certains cancers peuvent provoquer son élévation plus ou moins marquée notamment le cancer colorectal. Il a été isolé la première fois par Gold et Freedman en 1965 [121][140].

Structure et distribution :

ACE est une glycoprotéine d'adhésion de type CAM de poids moléculaire de 200kD composé d'environ 45% de protéine et 55% de carbohydrate appartenant à la superfamille des immunoglobulines [114], [141].

Synthétisé essentiellement par le foie, intestin et pancréas fœtal. Chez l'adulte, sa localisation est seulement apicale dans les cellules de l'intestin grêle, colon, rectum, pancréas, poumon et seins [114], [141].

Son rôle :

L'ACE permet l'adhésion intercellulaire, soit homotypique (les 2 cellules expriment ACE), ou hétérotypique (molécule de la même famille ACE/ACE, ACE/BGP ou NCA).

L'ACE est impliqué dans la différenciation cellulaire pendant l'embryogenèse et dans le contrôle de la flore bactérienne du colon. En effet, ACE agit comme protecteur contre *Neisseria* et *E.coli*.

L'ACE peut participer dans la cancérogenèse et la dissémination métastatique par la protection des cellules tumorales en interférant avec l'immunité anti-tumorale. Ainsi que son rôle dans la résistance aux chimiothérapies en diminuant la sensibilité des cellules à l'adriamycine [141], [142].

Seuil et demi-vie :

La valeur seuil habituelle est de 5µg/l et une demi-vie de 6 à 8 jours [114].

Variations physiologiques :

Le taux de l'ACE est influencé par différents facteurs tels que l'âge, le sexe, la grossesse. Il peut être augmenté modérément chez les hommes, les sujets âgés et le premier trimestre de grossesse [142].

Partie bibliographique

Spécificité et sensibilité :

La spécificité de l'ACE est basse. En effet, son taux peut s'élever chez les tabagique, alcooliques, les insuffisants rénaux ou en cas d'inflammation pulmonaire, digestive et hépatique, ainsi que dans plusieurs cancers, notamment, du colon 60%, de l'estomac 50%, du pancréas 50%, sein 50%, ovaire 35%, utérus 30%, thyroïde 80%, cancer bronchique primitif 50%, aussi les tumeurs du foie, vessie, lymphome, mélanome et tumeur neuroendocrine [114], [137], [143].

Tandis que la sensibilité varie avec le stade d'extension de la maladie [[144].

Intérêt du dosage :

L'ACE est le marqueur tumoral de choix dans les cancers colorectaux [144].

L'ACE n'a pas d'intérêt dans le dépistage et le diagnostic du cancer colorectal [144].

Cependant, il a un rôle pronostique ; un taux élevé en préopératoire qui résiste après résection chirurgicale a une valeur pronostic péjorative [144].

En plus de son utilité pour le suivi de l'efficacité du traitement chirurgical et de la chimiothérapie[145].

2.6.5 Ca 125 :

Le carbohydrate antigène CA-125 décrit premièrement par Bast et al en 1981, est une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 200-250Kd appartient à la famille des mucines codé par le chromosome 17.

Le CA125 n'est pas exprimé par le tissu ovarien normal, il est exprimé par les tissus des épithéliums cœlomiques ceux du péricarde, plèvre, péritoine, épithélium Mullerian, ainsi que l'épithélium des trompes de Fallope, l'endomètre et le col de l'utérus et un constituant de la glaire cervicale, relarguer dans le sang grâce à un clivage protéolytique.

La demi-vie biologique de CA-125 est comprise entre 4.8 et 5.1 jours avec une valeur seuil estimé à 35UI/ml. Son taux peut être influencé par la consommation du café, tabac, l'âge du ménarche et ménopause, La menstruation, la gestation, endométriose, hépatopathie, inflammation pelvienne, fibrome utérin, pancréatite aigüe, péricardite et l'insuffisance cardiaque.

Le CA-125 a été approuvé d'être un marqueur de référence pour le diagnostic, pronostique et le suivi thérapeutique du carcinome épithélial de l'ovaire. Il peut être utilisé comme un examen complémentaire pour le dépistage du carcinome ovarien. La sensibilité de CA-125 varie entre 43%-97% selon le stade de la tumeur ovarienne. Néanmoins, il manque de spécificité son taux peut être augmenté dans les cas de tumeur des canaux biliaires, de pancréas, endomètre, poumon, sein et colorectal, en plus des pathologies bénignes [113], [141], [146]–[148].

2.6.6 AFP :

L'alpha fœtoprotéine ou a1-globuline est une glycoprotéine de poids moléculaire varie entre 68-73kD, a été identifié par Bergstrand et Cezar en 1957. Produite par le sac vitellin puis le foie et l'intestin fœtal. Elle joue un rôle de transporteur chez le fœtus comme celui de l'albumine. Chez l'adulte sa synthèse est réprimée et peut être trouvé en concentration minime. Sa valeur seuil est de 20 ng/ml. Son augmentation oriente généralement vers des cancers primitifs du foie ou des tumeurs germinales (ovarien et testiculaire).

Sa sensibilité dans l'hépatocarcinome est globalement de 70 à 90%, mais elle est faible dans les tumeurs de petite taille. En effet, la concentration sérique est corrélée à la masse tumorale. Sa spécificité est faible. Le taux de l'AFP peut être élevé dans d'autres tumeurs, en particulier les tumeurs germinales ou d'autres tumeurs embryonnaires, plus rarement dans d'autres cancers (notamment gastriques). Le taux de l'AFP peut être augmenté en cas d'hépatopathie bénigne (hépatite, cirrhose) et enfin au cours de la grossesse. Il participe au diagnostic précoce, bilan d'extension, pronostic et le suivie du traitement et de récidence [109], [114], [145], [149].

2.7 Les techniques du dosage

Le dosage des marqueurs tumoraux s'effectue par des techniques immunologiques dont ils utilisent de nombreux principes de dosage basées tous sur les réactions Ac-Ag [150].

On distingue 2 principaux types d'immuno-dosage :

- Le dosage compétitif : en utilisant des anticorps polyclonaux en concentration faible par rapport à l'antigène. L'Ag à doser rentre en compétition avec l'Ag marqué vis-à-vis de l'Ac, le signal émis par le complexe Ac-Ag marqué est mesuré, il diminue avec la croissance de la concentration d'antigène à analyser. Ce dosage peut s'appliquer à des molécules de faible poids moléculaire. Cependant il manque de spécificité et de sensibilité [151].
- Le dosage non compétitif ou immuno-métrique : ou dosage sandwich, faite en excès d'anticorps monoclonaux, nécessite l'utilisation d'au moins 2 anticorps dont l'un est fixé sur un support solide et l'autre est marqué, après séparation des fractions libres et liés, le signal émis par le traceur est proportionnel avec la concentration de l'analyte. Ce dosage est caractérisé par une meilleur spécificité et sensibilité [151][152].

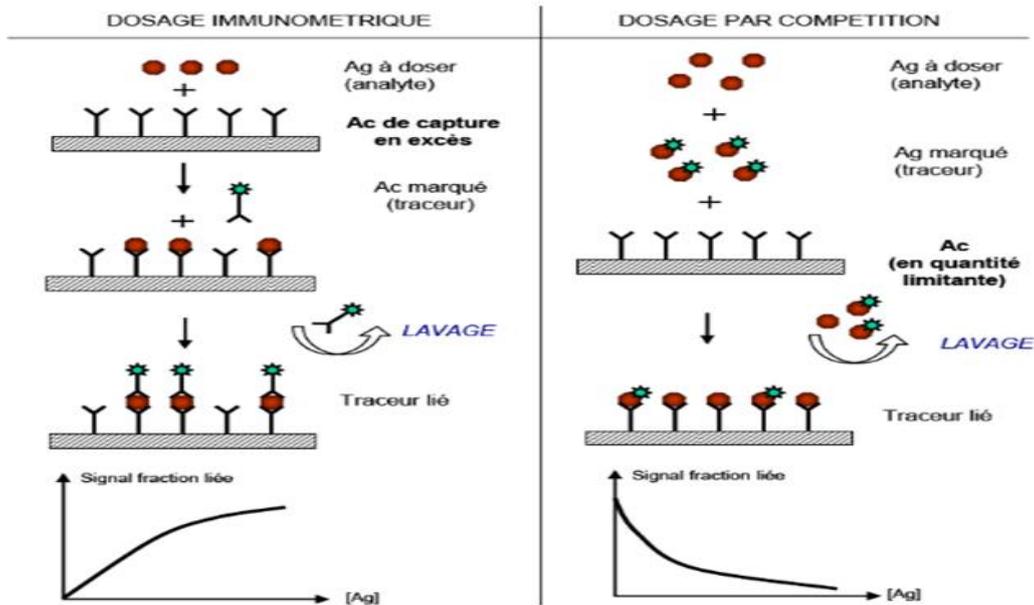


Figure 12: schéma type des dosages immunométriques et compétitif

[152]

- Méthodes de détection :

La majorité des dosages immunologiques utilisent des molécules marquées liées à l'Ac ou l'Ag (traceur) pour détecter les complexes immuns [152]. Parmi les marqueurs utilisés on a :

- Des marqueurs radioactifs : utilisés en radioimmunoanalyse (RIA) par dosage compétitif et immunoradiométrique (IRMA) par dosage non compétitif, en utilisant des radio-isotopes tels que le Iode 125 (^{125}I) et le Tritium (^3H), ses méthodes sont généralement sensibles permettant la mesure du signal directement. En revanche, pour des raisons de sécurité ils ont été remplacés par des techniques « froides » sans radioactifs. [118], [152].
- Les marqueurs enzymatiques : pour les dosages immunoenzymatiques (EIA) et dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA) « enzyme-linked immunosorbent assay » utilisant des enzymes (peroxydase de raifort, phosphatase alcaline, glucose oxydase, acétylcholinestérase) comme des traceurs qui catalyse la production d'un chromogène dont l'intensité de sa couleur est proportionnelle à la concentration d'Ag à doser [152], [153].

Cette technique est utilisée en routine, caractérisée par une bonne sensibilité. Au cours de ses dernières années, divers systèmes immunoenzymatiques ont été développés avec un concept identique. Voici ci-dessous des types d'ELISA à titre d'exemple :

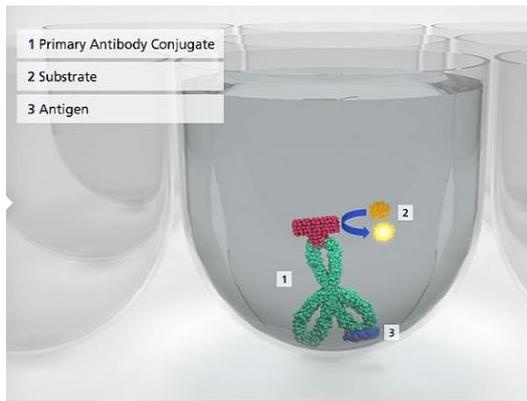


Figure 13: ELISA directe

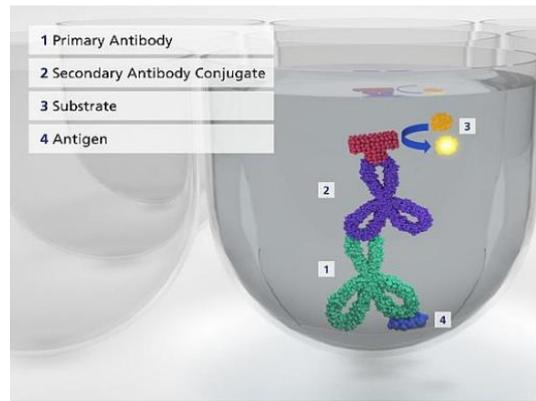


Figure 14: ELISA indirecte

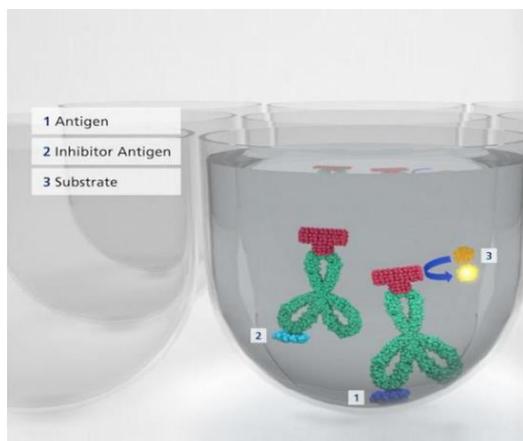


Figure 15: ELISA en sandwich

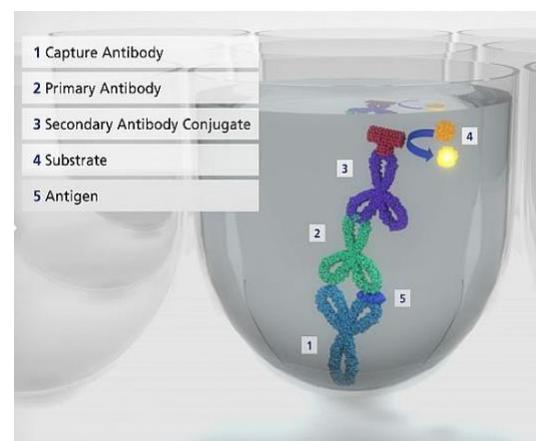


Figure 16: ELISA compétitif [154]

Le dosage immunoenzymatique peut être utilisé pour le dosage de d'AFP et BHCG [155]

- Traceurs fluorescents : pour le dosage immunofluorescence, utilisant des molécules fluorophores excitées par une lumière de longueur d'onde spécifique, en libérant l'énergie supplémentaire elles émettent une lumière mesurée par différentes techniques [153].
- Traceur chimiluminiscent : pour le dosage chimiluminescence : la chimiluminescence est une lumière produite à partir d'une réaction chimique qui donne généralement un produit électroniquement excité créant une lumière visible [156].

2.8 Cinétique des marqueurs tumoraux :

De nombreux études ont démontrés l'utilité de la représentation graphique de la cinétique des marqueurs tumoraux et le calcul de paramètres cinétiques associés (temps de demi vie et temps de doublement) pour l'évaluation de la réponse thérapeutique (efficacité du TRT) et la détection précoce de reprises évolutifs (récidives) [157][158].

AU COURS DU TRAITEMENT :

L'oncologue suit l'évolution en fonction de temps des concentrations sériques des marqueurs avant et après l'instauration du traitement, les variations de concentrations reflètent les variations tumorales [139].

Il existe plusieurs modèles mathématiques pour décrire la croissance tumorale au cours du traitement mais la majorité des cliniciens considèrent cette évolution comme une exponentielle [159].

Au cours du traitement, la cinétique du marqueur est représentée par une exponentielle décroissante ou une combinaison d'exponentielles décroissantes ce qui reflète l'élimination sérique du marqueur et donc la diminution de la concentration [44].

Des paramètres biologiques comme la concentration initiale du marqueur, la demie vie, le type de décroissance (mono ou bi exponentielle) et le nadir peuvent être utilisés pour caractériser la cinétique du marqueur pendant le traitement [159]:

La concentration initiale :

La concentration initiale du marqueur aide à la décision thérapeutique initiale. Avant l'instauration du traitement, elle constitue une valeur de référence pour étudier l'évolution ultérieure du marqueur. Une concentration initiale élevée est un facteur de mauvais pronostic susceptible de générer des examens complémentaires ou d'influencer la décision thérapeutique [159].

La demie vie apparente (temps de demi vie) :

C'est le temps nécessaire pour que le taux du marqueur diminue de moitié et c'est l'indicateur le plus représentatif de l'efficacité thérapeutique [44]. Il indique la réponse de la tumeur au traitement, sa valeur et son seuil d'interprétation sont variables selon la nature et l'efficacité du traitement [159]:

- Sa valeur est plus courte après chirurgie qu'après radiothérapie ou chimiothérapie.
- Plus le traitement est efficace, plus la demie vie est raccourcie jusqu'à une limite qui est celle de la clairance physiologique du marqueur.
- Un allongement de la demie vie reflète l'existence d'une sécrétion résiduelle du marqueur d'origine tumoral ou rarement physiologique [159].

Partie bibliographique

Type de décroissance :

La décroissance du marqueur tumoral au cours du traitement peut être mono-exponentielle ou bi-exponentielle [44].

Une décroissance monoexponentielle avec une demie vie constante et courte est de bon pronostique [159].

Une décroissance biexponentielle est constituée de deux phases exponentielles (dont la deuxième phase est appelée deuxième composante), chacune des deux phases est caractérisée par son propre temps de demi-vie. La seconde composante correspond à un ralentissement de la vitesse d'élimination du marqueur, elle traduit une libération résiduelle du marqueur de nature tumoral ou physiologique et elle signifie que le traitement n'est que partiellement efficace [160],[44].

Le nadir :

Le nadir est la valeur minimale du marqueur mesuré au cours ou après le traitement [159] , une valeur augmentée signifie qu'il y a toujours une sécrétion tumorale locale ou métastatique, et une valeur faible n'indique pas toujours la guérison totale du patient : elle peut être liée à une maladie résiduelle incluant jusqu'à 10^6 cellules tumorales [44].

Le nadir dépend de la nature du traitement et de type du marqueur :

- Pour les marqueurs spécifiques d'organe tel que : le PSA, la Tg, l'HCG pour les cancers germinaux chez l'homme, présentant un seul site de production, le nadir doit être indétectable après résection de l'organe pour valider l'efficacité de la chirurgie, en revanche, S'il s'agit d'un autre type de traitement (chimiothérapie, radiothérapie...), il y'aura une persistance de sécrétion physiologique du marqueur, donc le nadir ne sera pas indétectable mais sera le plus bas possible (c'est le cas du PSA par exemple) [159].
- Pour les marqueurs ubiquitaires comme l'ACE, l'AFP, ou sécrétés physiologiquement, le marqueur reste détectable et les concentrations doivent se situer dans l'intervalle des valeurs usuels [44].

Notion de l'effet pointe :

IL correspond à l'augmentation paradoxale et momentanée de la concentration du marqueur en phase initiale du traitement, qui traduit le relargage excessif du marqueur dans les minutes qui suivent la chirurgie, ou qui signifie un syndrome de lyse tumorale (libération du marqueur par la tumeur suite à une lyse cellulaire) en cas d'une chimiothérapie [44]. Dans ce cas, le calcul de la demi-vie doit débuter après l'effet pointe.

Partie bibliographique

Quelques profils de cinétique thérapeutique :

- Echappement thérapeutique : il se caractérise par une augmentation continue du marqueur au cours du traitement, il indique une progression tumorale.
- Inefficacité thérapeutique globale : se caractérise par une demi vie initiale allongée et un nadir élevé.
- Inefficacité thérapeutique partielle : se caractérise par un temps de demi vie court et par l'apparition d'une deuxième composante.
- Efficacité thérapeutique : se réalise lorsque tous les paramètres sont de bon pronostic : une demi-vie courte, une absence de la seconde composante, et un nadir bas [44].

Tableau 9 : Les principaux paramètres cinétiques d'efficacité thérapeutique [159]

LOCALISATION	MARQUEUR TUMORAL	TRAITEMENT	SEUILS D'EFFICACITE
Ovaire	CA 125	Chimiothérapie	$T_{1/2}$ (14 jours), décroissance et nadir (20 kU/L)
Sein M-	CA 15-3	Chirurgie	Nadir (30 kU/L)
Placenta	β -hCG	Curetage endo-utérin Chimiothérapie	Nadir à 8 semaines (5 U/L)
Colon	ACE	Chirurgie	Nadir (5 μ g/L) à 6 semaines
Testicule	AFP	Chirurgie	$T_{1/2}$ (5 jours), décroissance et nadir (10 μ g/L)
		Chimiothérapie	$T_{1/2}$ (7 jours), décroissance et nadir (10 μ g/L)
	β -hCG	Chirurgie	$T_{1/2}$ (2 jours), décroissance, nadir (indétectable)
		Chimiothérapie	$T_{1/2}$ (3 jours), décroissance, nadir (indétectable)
Prostate	PSA	Prostatectomie radicale	Nadir à 3 mois (Indétectable)
		Radiothérapie	Nadir à plusieurs mois (0,5 μ g/L)
Thyroïde (cancer différencié)	Thyroglobuline	Chirurgie + Radiothérapie 131 I-ode	Nadir (indétectable)

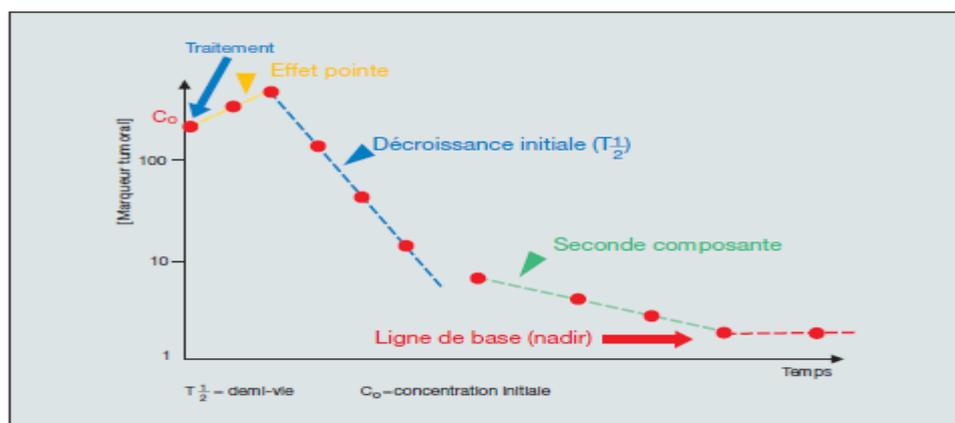


Figure 17: représentation d'une courbe d'évolution du marqueur sous traitement. [44]

APRES LE TRAITEMENT :

La surveillance des concentrations des marqueurs tumoraux à distance du traitement, par l'utilisation de logiciels de cinétique constitue un moyen pour rechercher la survenue de rechutes (récidives) [44].

Au cours des récurrences, la cinétique du marqueur est représentée par une exponentielle croissante indiquant la progression tumorale [44].

Le paramètre caractéristique de cette croissance est le temps de doublement qui est le temps nécessaire pour le doublement de la concentration du marqueur, il traduit l'agressivité de la récurrence et prédit le délai de sa survenue, et dans certains cancers (cancer de la prostate, cancer colorectal et cancer de l'ovaire) il indique la nature de la récurrence (locale ou métastatique) [159].

Un temps de doublement court peut être le signe d'une récurrence métastatique, par contre un temps de doublement allongé est un signe d'une récurrence locale (exceptionnellement pour le cancer de l'ovaire, les temps de doublements les plus courts correspondent aux récurrences péritonéales et ceux qui sont les plus longs correspondent aux métastases isolées) [159].

2.9 Lecture d'un résultat de dosage des MT :

L'interprétation des résultats des dosages des marqueurs tumoraux se fait par la notion de « valeur seuil » ou « seuil de décision » qui est la valeur au-delà de laquelle il existe une forte probabilité du développement d'un cancer [125][161]. Ce seuil s'appuie sur les critères suivants :

La sensibilité : elle se définit par la proportion de sujets atteints présentant un test positif (présentant une valeur élevée du marqueur) par rapport au nombre total de patients. [5]

$$Se = \frac{\text{nombre de patients avec un test positif(VP)}}{\text{nombre total de patients}}$$

Un test assez sensible donne peu de faux négatifs (sujets atteints présentant une concentration normale du marqueur). [5]

La spécificité : elle se définit par la proportion de sujets sains présentant un test négatif (présentant une valeur normale du le marqueur) par rapport à la population saine. [5]

$$Sp = \frac{\text{nombre de sujets sains avec un test négatif(VN)}}{\text{nombre total de sujets sains}}$$

Un test assez spécifique donne peu de faux positifs (sujets sains présentant une valeur élevée du marqueur). [5]

Partie bibliographique

La valeur prédictive positive : c'est la probabilité d'être malade quand le test est positif [118] [125]

$$VPP = \frac{\text{nombre de patients présentant un test positif}}{\text{nombre total de tests positifs}}$$

La valeur prédictive négative : c'est la probabilité de ne pas être malade lorsque le test est négatif.[118] [125]

$$VPN = \frac{\text{nombre de sujets sains présentant un test négatif}}{\text{nombre total de tests négatifs}}$$

Le choix de seuil optimale est estimé par une représentation graphique basée sur les valeurs de sensibilité et de spécificité calculées pour toutes les valeurs seuils possible ; cette représentation est appelée : la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). Ces courbes aident aussi à la comparaison des performances de plusieurs tests biologiques.[162].

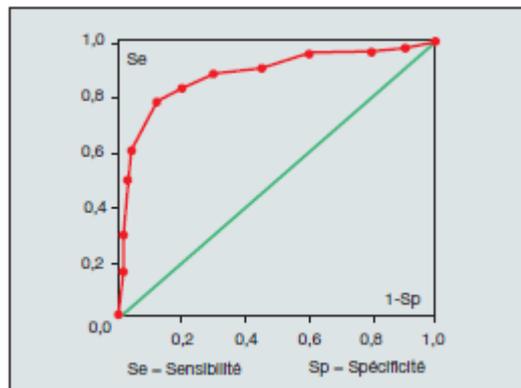


Figure 18 : Courbe ROC typique [44]

Dans le cas d'un test parfait, la courbe aura une forme qui épouse l'angle supérieur gauche du graphe et dans ce cas-là, la sensibilité et la spécificité seront égales à 1, alors que dans le cas d'un test d'une faible validité la courbe se rapprochera de la diagonale (allant de l'angle inférieur gauche à l'angle supérieur droit).[5]

Le seuil de décision choisi doit être un compromis entre la sensibilité et la spécificité dans un point défini .[5]

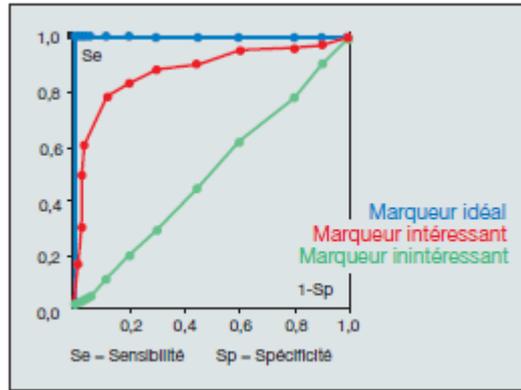


Figure 19 : Des exemples des courbes ROC [44]

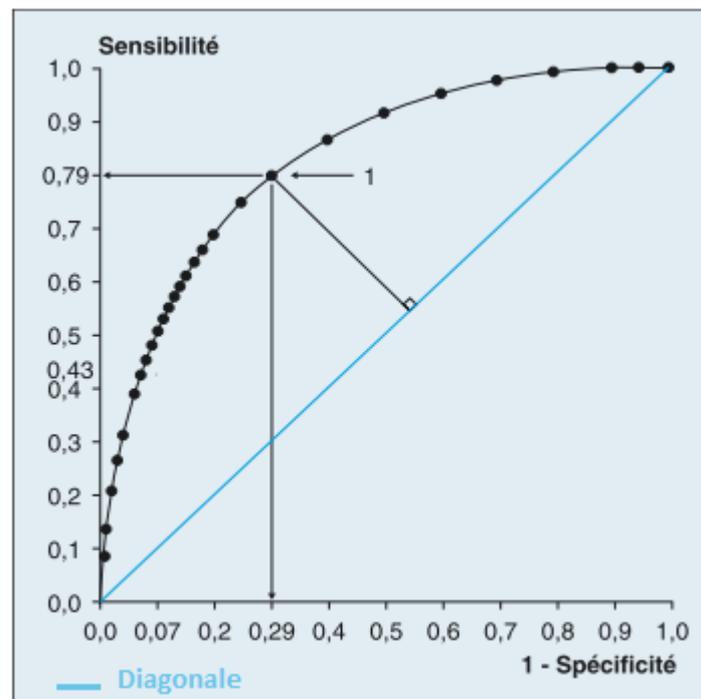


Figure 20 : Exemple de choix d'un seuil de décision optimal par l'utilisation d'une courbe ROC. La valeur seuil 1 ($Se = 0.79$ et $Sp = 0.71$) est obtenue par la recherche du point de la courbe le plus éloigné de la diagonale.[162]

Le seuil de décision (ou seuil de discrimination) contribue à différencier les sujets sains des sujets atteints.[44]

Dans le cas d'un test parfait, la distribution des résultats du test chez les sujets atteints et chez les sujets indemnes ne présente pas une zone de chevauchement et le seuil sera situé entre les deux distributions.[44]

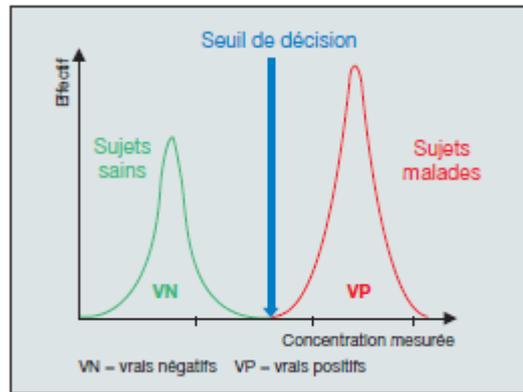


Figure 21 : distribution des résultats dans le cas d'un test parfait[44]

Malheureusement, du fait de manque de spécificité et de sensibilité, les distributions des résultats chez les sujets sains et chez les sujets atteints présentent une zone de chevauchement pour la majorité des tests. Ce qui conduira alors à des erreurs de classifications : certains sujets indemnes seront considérés comme atteints (FP), et certains sujets atteints seront classés comme étant des sujets sains (FN).[162]

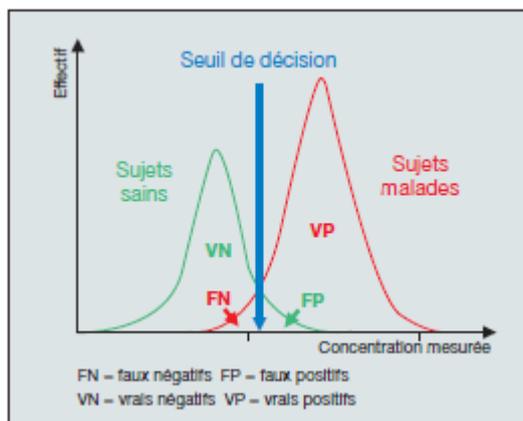


Figure 22 : distribution des résultats dans le cas d'un test réel [44]

2.10 Limites d'utilisation des marqueurs tumoraux

Bien que les marqueurs tumoraux fournissent des informations très utiles, ils ont des limites :

- De nombreux marqueurs tumoraux peuvent être élevés chez les personnes atteintes d'affections ou de maladies autres que le cancer.
- Certains marqueurs tumoraux sont spécifiques à un type particulier de cancer, alors que d'autres peuvent être élevés en présence de nombreux types de cancer.
- Certains cancers n'ont pas de marqueurs tumoraux connus.

Partie bibliographique

- Il est possible que le dosage des marqueurs tumoraux ne soit pas élevé avant que le cancer ne s'aggrave. Cela n'est pas utile pour trouver le cancer à ses débuts ou pour savoir si le cancer est réapparu après le traitement.
- Chez certaines personnes, le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas élevé même si le type de cancer dont elles sont atteintes fabrique habituellement des marqueurs [163].
- Le dosage des MT présente des difficultés techniques non résolues qui seront à l'origine de variabilités de résultats, ces problèmes sont dus aux fluctuations qui sont d'origine biologique ou analytique [44].

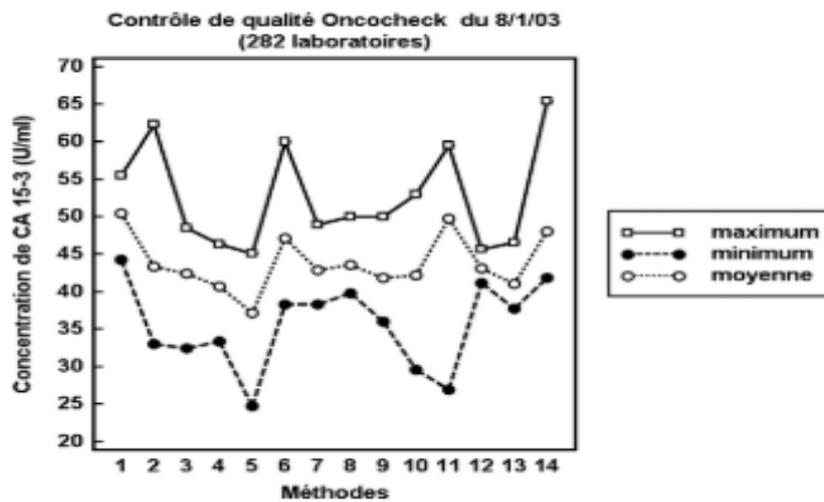


Figure 23 : Les variations des concentrations du CA15-3 dans un même échantillon entre 14 techniques différentes. [161]

Matériel et méthodes

1 Objectif

L'objectif principal de notre travail est de déterminer l'intérêt du dosage des marqueurs tumoraux chez des patients suivis au niveau du CAC, et de montrer la place de ceux-ci dans la prise en charge du patient cancéreux.

L'objectif secondaire de ce travail est de réaliser une étude statistique générale sur le cancer au niveau de la wilaya de Blida et ses environs.

2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective qui s'est déroulée au niveau de Laboratoire Central du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida, hôpital Frantz Fanon, sur une période de quatre mois (du 21 Février au 20 Juin 2021).

L'étude que nous avons entreprise s'appuie sur :

- La récolte des données grâce à un interrogatoire fait avec les patients, ensuite réalisation du dosage des marqueurs tumoraux.
- Consultation des dossiers médicaux pour récolter l'historique des malades.

3 Population

La population de notre étude est constituée de patients originaires de différentes régions de l'Algérie s'adressant au laboratoire du CAC de Blida pour un dosage des marqueurs tumoraux.

4 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tout patient se présentant pour un dosage des marqueurs tumoraux quelque soit la raison de prescription du bilan (pour un but de diagnostic, suivie ou intérêt pronostic) et quelque soit le sexe, l'âge, avec ou sans confirmation anatomopathologique et avec ou sans traitement.

5 Récolte des données

Un recueil de données a été effectué au niveaux du service concerné comme suit :

- Consultation des dossiers médicaux des patients.
- Récolte des résultats antérieurs à partir du registre de dosage des marqueurs tumoraux.
- Un interrogatoire des patients mené par nous-même, nous a permis de remplir des fiches de renseignement (Annexe III) préétablies et soigneusement élaborées comportant 04 volets :

Matériels et méthodes

- **1^{er} volet**

Ce volet comporte tout ce qui concerne l'identité du patient, les données de civilité, et les données épidémiologiques à savoir : nom, prénom, âge, sexe, lieu de résidence, origine et tout autre caractéristique propre au patient.

- **2^{ème} volet**

Il inclut les données anamnestiques et cliniques tels que : le tabagisme, la consommation de l'alcool, les habitudes alimentaires, les antécédents personnels et familiaux, les situations physiologiques particulières et le type du néoplasie.

- **3^{ème} volet**

Il se reporte aux différents types de traitement du cancer prescrits (retenus) pour le patient que ça soit chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ou tout autre traitement spécifique du cancer.

- **4^{ème} volet**

Le quatrième volet est relatif aux marqueurs tumoraux à doser et dans quel cadre ont été prescrits.

6 Matériel utilisé

Nous avons utilisé comme matériel : des tubes secs, des micropipettes, une centrifugeuse, l'automate (analyseur de dosage immunologique par électrochimilunescence (ECE) entièrement automatique de marque COBAS e 411) et des réactifs système et des packs de réactifs conçus pour les différents dosages dans le sérum humain.

7 Démarche analytique

7.1 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 (5 à 10 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. Les prélèvements destinés au dosage du PSA doivent être effectués à l'écart d'une manipulation prostatique.

Afin d'obtenir le sérum pour le dosage, il faut laisser le prélèvement 30 minutes à une heure à température ambiante pour permettre une coagulation et la formation d'un caillot.

Matériels et méthodes

Après la formation du caillot on procède à une centrifugation de ce dernier à 3000 tours/min pendant 3 minutes.

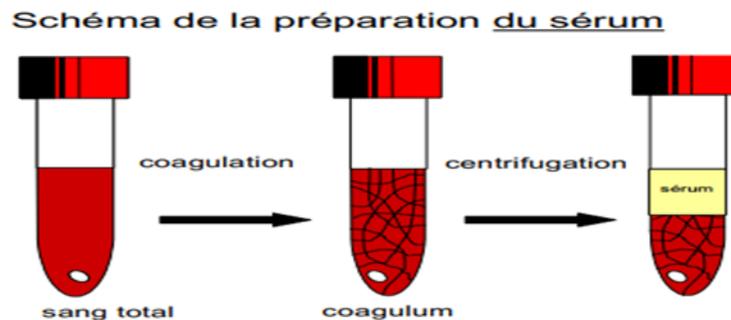


Figure 24 : Schéma de la séparation du sérum

Les échantillons ne doivent pas contenir de fibrine, ni de globules rouges ou autres particules en suspension. Il faut s'assurer que le caillot s'est complètement formé dans les échantillons avant de les centrifuger car si l'échantillon est centrifugé avant que la coagulation ne soit complète, la présence de fibrinogène 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.

7.2 Dosage des MT

Au niveau du laboratoire le dosage a été effectué par la technique électro-chimiluminescence Immunoassay de type sandwich sur l'analyseur Le **cobas e 411** de Roche.

Le **cobas e 411** analyzer de Roche Diagnostics est un système automatisé destiné aux analyses immunologiques. L'instrument utilise la technologie d'électrochimiluminescence (ECL) afin d'offrir une grande variété de tests. Il est conçu pour les dosages *in vitro* pour un large éventail d'applications (y compris l'anémie, les marqueurs osseux, cardiaques et tumoraux, la fertilité/les hormones, les soins maternels et les maladies infectieuses) sur sérum, plasma, urine.

Le disque échantillon présente 30 positions destinées aux échantillons, aux calibreurs et aux contrôles. Présente une cadence d'environ 86 tests par heure (durée du cycle est de 42s), Volume d'échantillon par test varie de 10 à 50 µL.

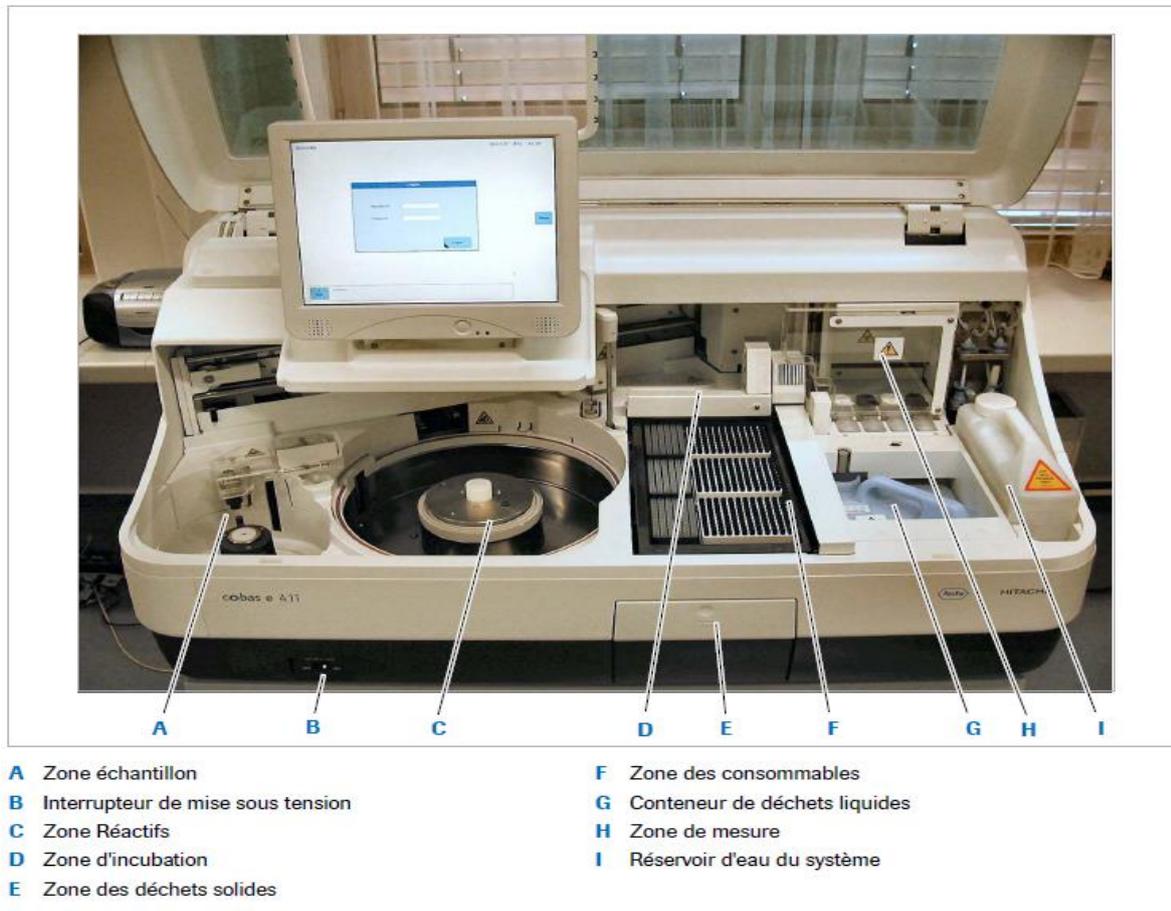


Figure 25 : Automat cobas e411

Le principe du dosage par la technique d'électro-chimiluminescence immunoassay :

L'immuno-Eléctro-Chimiluminescence (IECL) ou encore appelé l'immuno-chimiluminescence électrogénérée est une technique immunologique dont la révélation des complexes immuns utilise un système qui combine l'électrochimie et la spectroscopie.

Cette méthode immunologique est de type « sandwich » consiste à l'ajout d'une prise d'essai de 20µl de sérum en présence d'un premier AC monoclonal anti-MT biotinylé et d'un 2eme AC monoclonal anti-MT marqué au rhuthénium. On aura donc la formation d'un « sandwich ». Après l'addition de particules magnétiques enrobées de streptavidine dans la cuvette réactionnelle, le complexe immunitaire « anticorps-antigène-anticorps » est immobilisé sur la phase solide du fait de l'interaction streptavidine-biotine.

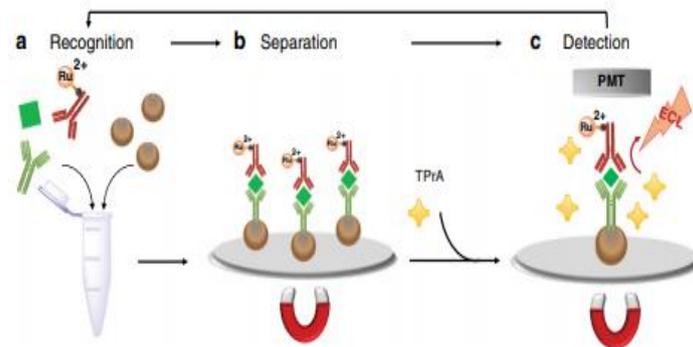


Figure 26 : Principe de l'électro-chimiluminescence [164]

Le mélange réactionnel est ensuite transféré dans une cellule de mesure où les microparticules sont fixées sur l'électrode à l'aide d'un aimant. La fraction libre est éliminée par le passage de d'une solution de ProCell. Un voltage est appliqué à l'électrode induisant une réaction de transfert d'électrons (Ox/Red) à haute énergie entre les espèces pour former des états excités qui émettent par la suite de la lumière afin de revenir à leurs états fondamentaux. Cette luminescence est mesurée à l'aide d'un photomultiplicateur. La variation du signal lumineux permet la mesure quantitative de l'antigène ou l'anticorps [165], [166].

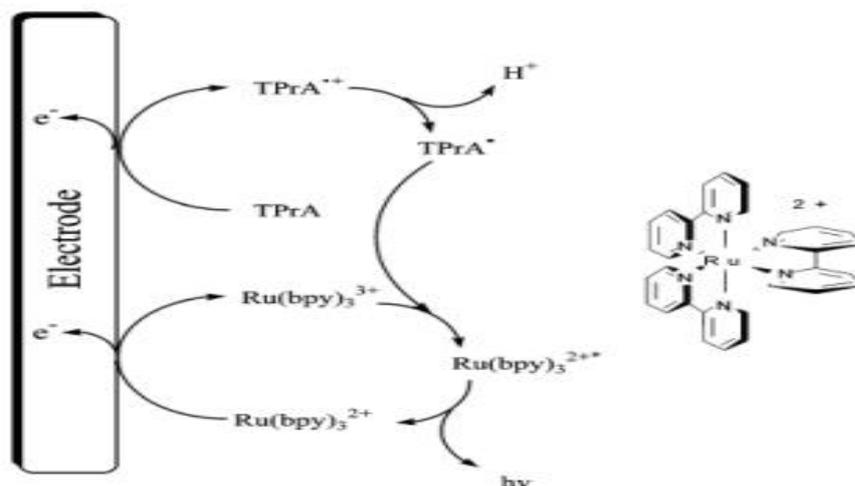


Figure 27 : Principe d'ECL par électro-oxydation du complexe tris (2,2-bipyridyl) ruthémium (II) et la TPrA (tripropylamine) [167]

Matériels et méthodes

Avantages de la technique

L'électro-chimiluminescence est largement utilisée grâce à :

- Sa grande stabilité
- Sa spécificité et sensibilité satisfaisante
- Un faible bruit de fond
- L'excellente contrôlabilité spatio-temporelle [165], [166].

Le mode opératoire

- 1- Mettez le système sous tension
- 2- Saisissez vos éléments de Connexion
- 3- Vérifier et videz le compartiment à déchets solides et liquides
- 4- Ouvrez les couvercles des flacons de ProCell et de CleanCell
- 5- Contrôlez les alarmes système et procédez au dépannage le cas échéant
- 6- Placez les packs de réactif Requis
- 7- Le cas échéant, placez les portoirs de cuvettes et d'embouts
- 8- Placer le SysWash le réservoir d'eau du Système
- 9- Réalisez une validation de la calibration et du CQ
- 10- Programmez les échantillons des patients
- 11- Chargez les échantillons patients
- 12- Démarrez la routine
- 13- Terminez l'analyse
- 14- Évaluez les résultats
- 15- À la fin du dosage mettez l'analyseur hors tension ou en veille

Pour chaque lot de réactifs on réalise le dosage d'une série de calibration (utilisant au moins 02 étalons) avec un control de qualité avant de doser les échantillons.

La calibration sert pour obtenir une courbe de calibration mémorisée dans le code-barres du réactif à partir de laquelle on extrapole les résultats ; une fois le lot de réactif change la calibration et le control de qualité doivent être relancés.

7.3 Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée par : calcul des moyennes, des médianes et des écarts types par l'Excel 2016.

Les différentes formules utilisées :

- La moyenne :

$$M = \frac{\sum (n_i x_i)}{n}$$

- L'écart-type :

$$L'écart\ type = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\sum (X - \bar{X})^2 / N}$$

- La médiane :

$$\text{Med}(X) = \begin{cases} X_{[\frac{n}{2}]} & \text{si } n \text{ est pair} \\ \frac{(X_{[\frac{n-1}{2}]} + X_{[\frac{n+1}{2}]})}{2} & \text{si } n \text{ est impair} \end{cases}$$

Résultats et discussion

1 Profil épidémiologique

1.1 Age :

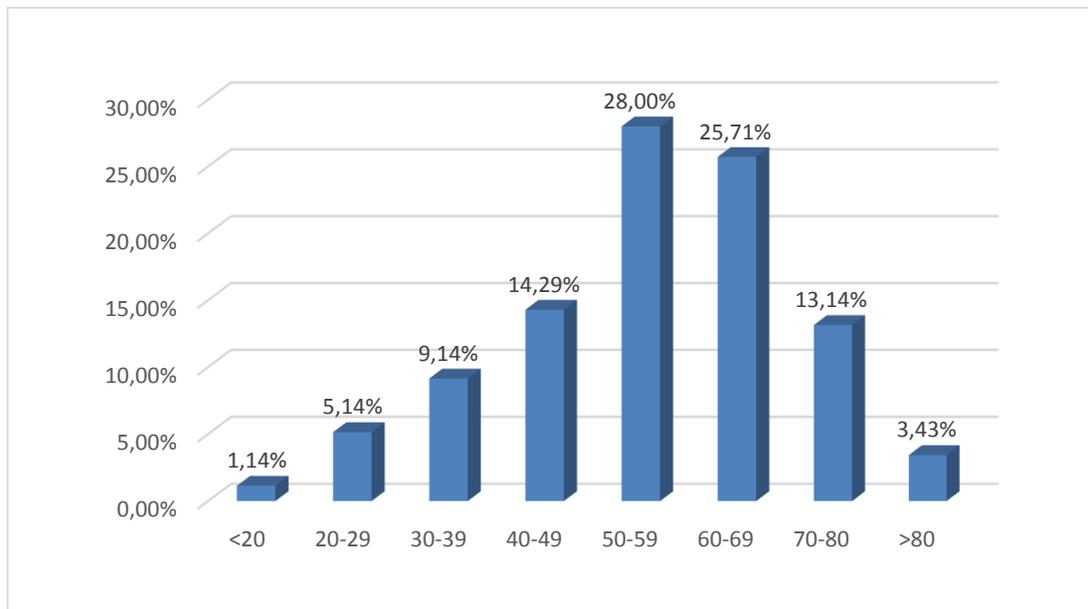


Figure 18: répartition des patients selon l'âge.

La population de cette étude s'étale entre un âge minimal de **14 ans** et un âge maximal de **87 ans**.

La moyenne d'âge des pathologies cancéreuses rencontrées dans notre étude est de : **55,47 +/- de 14,78**.

La figure **23** montre les deux tranches d'âge les plus touchées par le cancer à savoir :

- Celle de [50-59 ans] (**28%**) et celle de [60-69] avec **25.71%**, de la population objet de notre étude.
- La tranche d'âge-là moins touchée par le cancer est celle des patients dont l'âge est inférieur à **20** ans.

Les résultats de notre étude montrent que la prévalence du cancer est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 50ans, donc le cancer est âge dépendant, ceci est en accord avec une étude similaire effectuée par Anisimov et Al en 2007et avec les données statistiques les plus récentes du programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER) du NCI, ainsi que les données de l'OMS qui a démontré que l'incidence du cancer croît considérablement avec l'âge [168].

Résultats et discussion

En effet l'avancement dans l'âge est considéré comme le 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.

Tous ces phénomènes favorisent la carcinogenèse et l'apparition du cancer [169] [35], [36] [170].

1.2 Le sexe

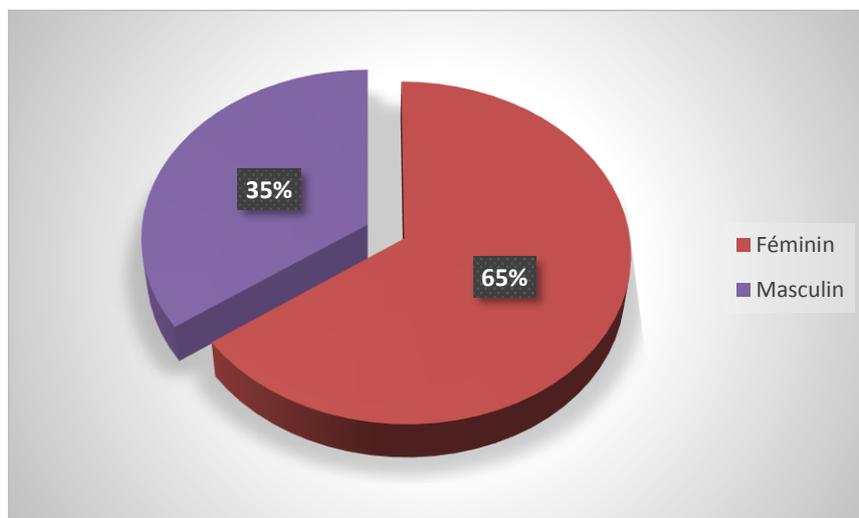


Figure 29: répartition des patients selon le sexe.

La population de notre étude porte sur **175** patients, répartis comme suit :

- **61** hommes, soit **35%** d'une moyenne d'âge de 65.
- **114** femmes, soit **65%** d'une moyenne d'âge de 50.

Avec un sexe ratio F /H de 0.5.

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 [171].

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

Résultats et discussion

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 [172].

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

- L'échantillon réalisé au hasard, dont le nombre de patients qui s'est présenté au laboratoire pour un dosage des marqueurs durant la période de notre étude, est composé plus de femmes que des 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.

1.3 L'origine :

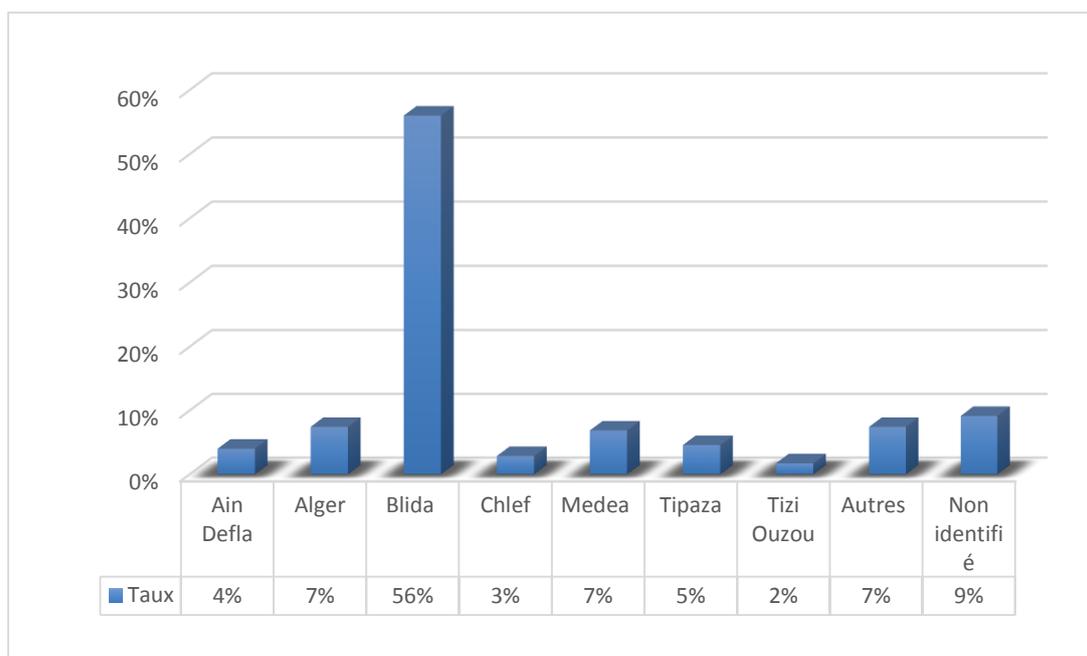


Figure 30 : Répartition des patients selon l'origine.

Dans notre échantillon d'étude la majorité des patients étaient originaires de Blida représentant un taux de 56%.

Ceci peut être expliqué par le fait que notre étude a eu lieu au niveau du centre anti cancer de Blida, de plus notre échantillon portait sur un nombre de patient qui n'est pas assez important vu la courte durée qui nous a été accordée pour l'étude.

1.4 Les antécédents personnels (comorbidité)

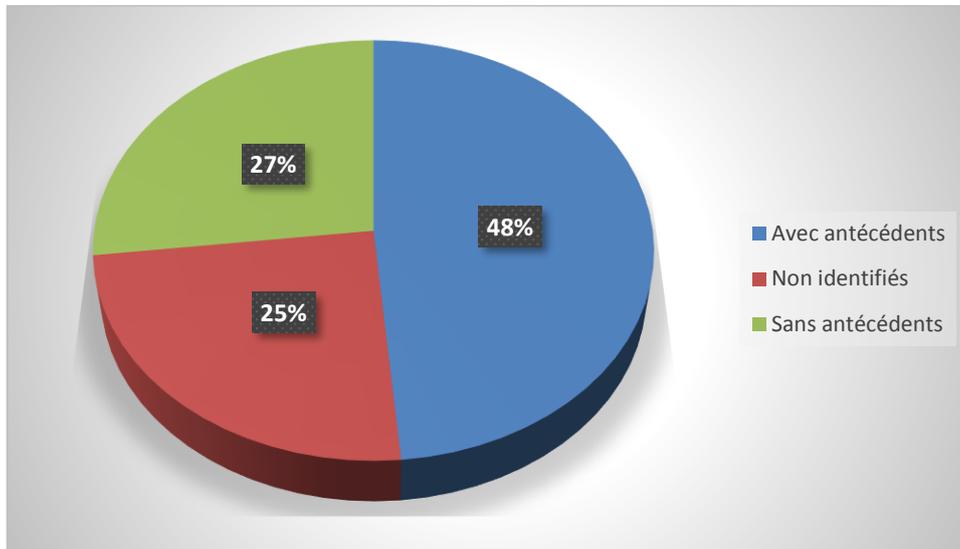


Figure 31 : Répartition des patients selon les ATCD personnels.

40% de nos malades avaient au moins un antécédent personnel.

Le résultat de notre étude montre une incidence élevée des comorbidités chez les cancéreux, ce qui est en accord avec une étude établie par Rashidul Alam Mahumud et ses collaborateurs sur le fardeau des maladies chroniques chez les patients cancéreux en Australie entre 2007 et 2017 ainsi que plusieurs d'autres études [166], [169], cela peut être expliqué par la présence de similitude de physiopathologie entre les maladies, ainsi qu'à l'exposition à des facteurs de risque en commun. Ces études ont révélé aussi l'impact des comorbidités sur le pronostic et le choix du traitement ; les patients présentant une comorbidité sont moins susceptibles de recevoir un traitement standard ce qui limite leurs survies [166], [169].

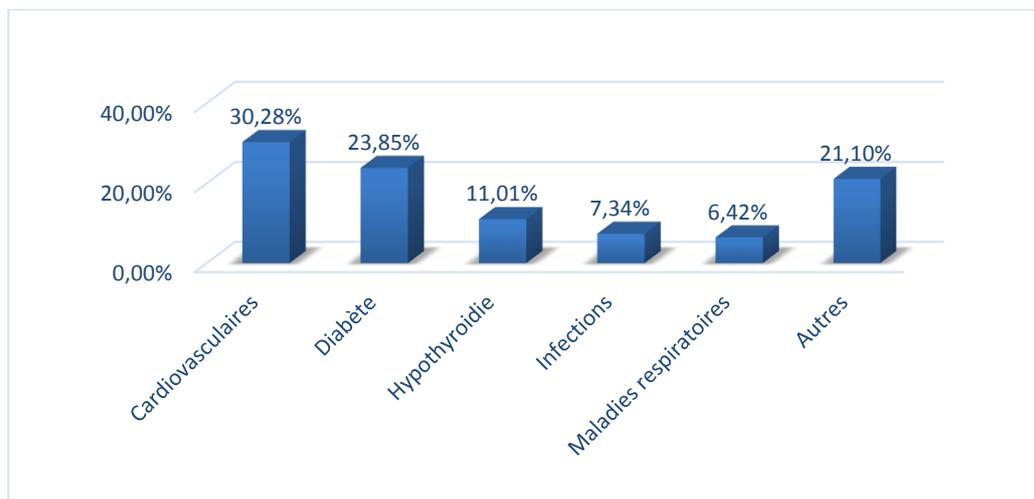


Figure 32 : Répartition des patients selon le type d'ATCD

Résultats et discussion

Les antécédents médicaux étaient dominés par les maladies cardiovasculaires dans 30% des cas et le diabète dans 24% des cas. Ceci est en concordance avec une étude réalisée par Marija Balic en 2011 en Australie et une autre par Diana SARFATI en Nouvelle-Zélande entre 2006 et 2008, montrant la prédominance des maladies cardiovasculaire et du diabète chez les cancéreux [177], [178].

Selon les études de Tal Hasin et al de 2002 à 2010 aux UAS et d'Ann Bank et al entre 2002 et 2009 au Danemark, les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont un risque accru de cancer par rapport aux témoins [179], [180] ; cette relation peut être due à l'hyperactivation du système nerveux sympathique (SNS) induisant un excès d'activité des récepteurs β adrénergiques qui ont un effet favorisant sur la cancérogenèse via multiples mécanismes. Aussi l'incrimination du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAAS) dans l'angiogenèse tumorale, et d'autres part, les cytokines pro-inflammatoires associés à l'IC entraînant une inflammation chronique généralement liée au cancer [181].

Un lien entre l'hypertension artérielle et le risque de cancer a été démontré par l'étude Tanja Stocks et al de la Suède, Norvège et Autriche, réalisée entre 1972 et 2002. Cette étude a montré que la PA élevée est associée de manière significative à l'incidence de cancer. Cependant, le mécanisme de ce lien reste mal élucidé [182].

Le facteur diabète est présent chez 26% de nos malades, en effet plusieurs études ont associées à titre d'exemple le diabète de type de 2 à un risque élevé pour plusieurs cancers notamment le cancer de pancréas, le foie, le côlon, le sein, la vessie et l'endomètre [183][184][185][186][187][188]. Exceptionnellement pour le cancer de prostate qui peut avoir un faible risque d'incidence en cas de diabète [189].

Cette association peut être expliquée par :

- Le rôle de l'insuline dans l'augmentation de la biodisponibilité d'IGF-1 (l'insulin-like growth factor 1) et l'implication de ce dernier à la croissance tumorale.
- L'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de *sex hormone-binding globulin* (SHBG) aboutissant à l'augmentation de la biodisponibilité d'œstradiol (hormone associée au risque de survenue de cancer du sein).
- La production des cytokines pro-inflammatoires augmentant la production des radicaux libres qui participent à la cancérogenèse.
- L'augmentation des métabolismes des cellules malignes par l'excès du glucose [190], [191].

1.5 Les antécédents familiaux :

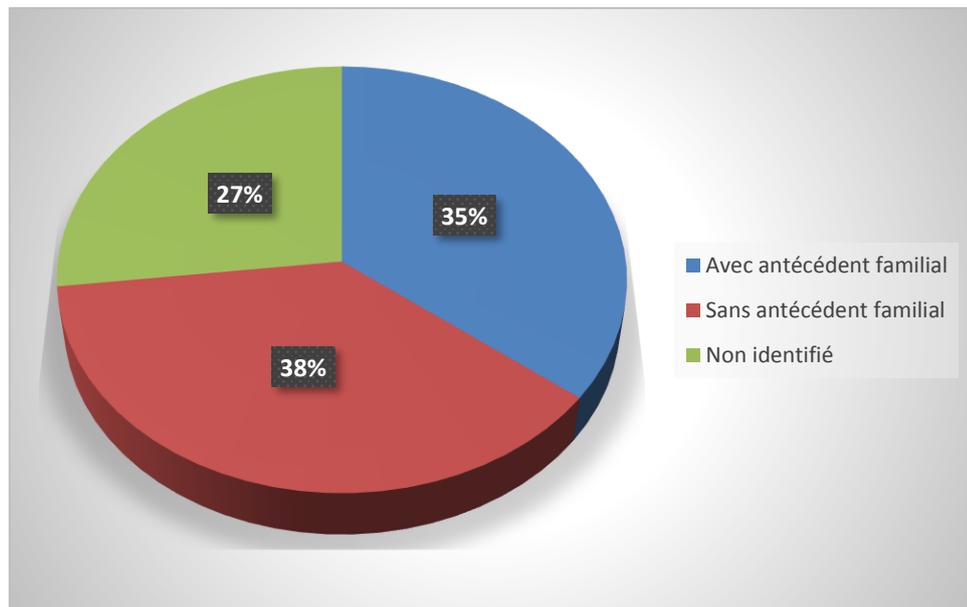


Figure 33 : Répartition des patients selon les ATCD familiaux.

35% de nos patients avaient au moins un antécédent familial de cancer.

Cette fréquence peut être élevée par rapport à une étude réalisée au Maroc par l'association de Lella Salma De Lutte Contre le Cancer en 2006 [192]; ceci peut être expliqué par :

- La prédominance du cancer du sein dans notre population connue par son caractère familial.
- La courte durée qui nous a été accordé pour la réalisation de notre étude.

La survenue de cancer chez plusieurs membres de la même famille peut être relié à :

- La prédisposition génétique définie par la transmission du génotype tumoral aux descendance dû à l'héritage des mutations ou polymorphismes génétiques [33].
- L'exposition aux mêmes facteurs de risque au sein de la même famille : même mode de vie, même environnement, même alimentation [193].

1.6 Cancer et tabac :

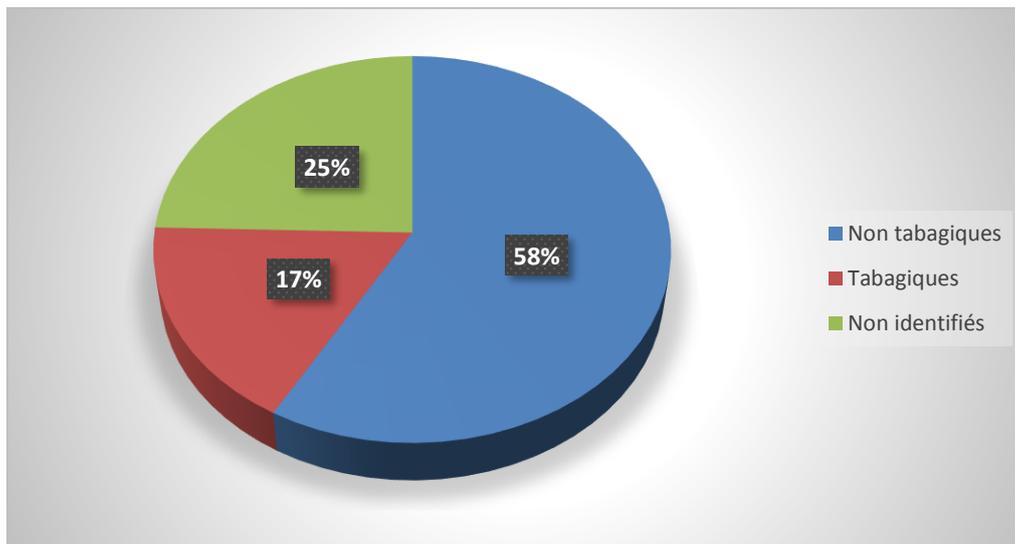


Figure 34 : Répartition des cas selon le tabagisme.

Nous n'avons pas pu établir la relation existante entre le tabagisme et la survenue du cancer. Les patients non-fumeurs se présentant au laboratoire sont plus nombreux que ceux qui sont des fumeurs, de ce fait le pourcentage des fumeurs (17%) n'est pas significatif et aussi le nombre de malades ayant un cancer de poumon était trop faible (04 malades).

Nos résultats ne sont pas en accord avec les études de M. Hamdichérif et al et de l'Agence Internationale de Recherche sur les cancers (IARC) qui a mis en évidence l'existence d'une relation entre le tabagisme et la survenue du cancer du poumon, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, du pancréas, de la vessie et du rein pour ajouter après 17 ans d'autres types de cancers attribuables au tabac à savoir : le cancer de l'oesophage, le cancer de l'estomac, le cancer du foie , les lymphomes et les leucémies[194].

1.7 Les localisations cancéreuses

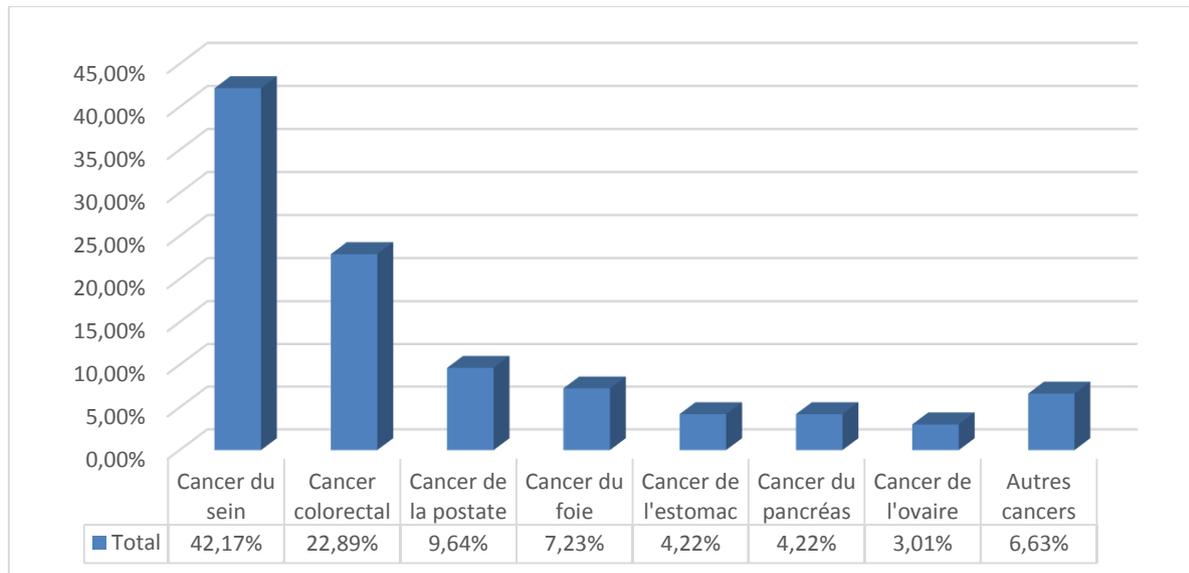


Figure 19: Les localisations cancéreuses les plus fréquentes.

Dans notre population d'étude, le cancer du sein occupe le premier rang avec un pourcentage de (42.17%), viennent ensuite le cancer colorectal (22.89%), le cancer de la prostate (9.64%), le cancer du foie (7.23%), le cancer du pancréas et le cancer de l'estomac (4.22%), le cancer de l'ovaire (3.01%) et les autres cancers incluant le cancer du poumon (2.40 %), les tumeurs hématopoïétiques (1.80%) et le cancer de l'utérus (1.20 %).

Selon les données de l'OMS de 2020, le cancer du poumon occupe le 2ème rang après le cancer du sein, ce qui n'est pas en accord avec nos résultats ou la fréquence du cancer du poumon était faible (2.13%) ; Ceci peut être due à la courte durée qui nous a été accordée pour la réalisation de notre étude et à la prise en charge des malades atteints de cancer de poumon qui s'effectue au niveau du service de pneumologie pas dans le service du CAC.

2 Le cancer du sein :

Comme on a déjà cité ci-dessus, le cancer du sein est le plus fréquemment retrouvé dans notre population d'étude occupant 37% des cas ce qui est en accord avec les données internationales.

2.1 Cancer du sein et âge :

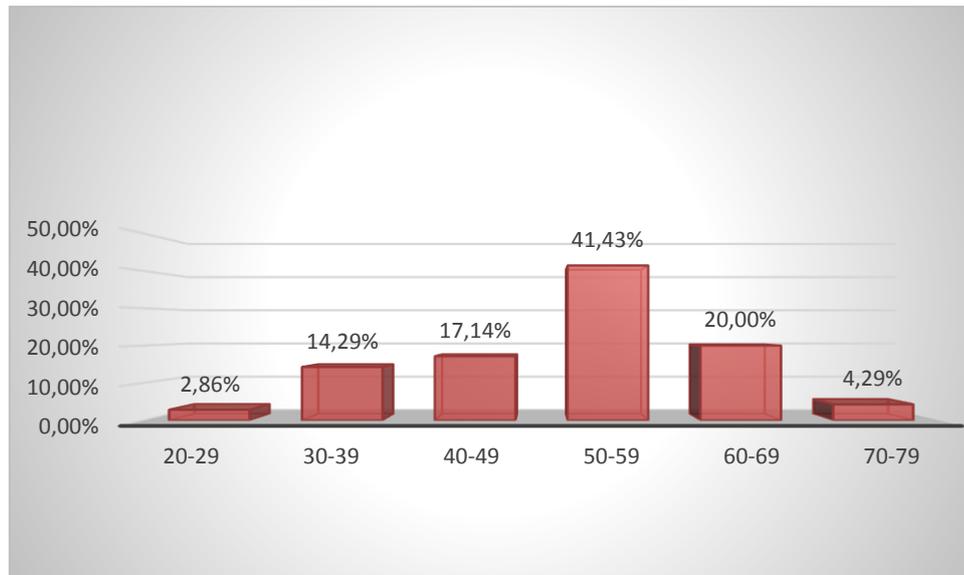


Figure 36 : Répartition des cas du cancer du sein selon l'âge.

La moyenne d'âge de la survenue du cancer du sein chez nos patientes était de 52 ans +/- 11 ans.

Nos résultats montrent que les patientes touchées par le cancer du sein se présentant avec un âge entre 50 et 59 ans représentent les fréquences les plus élevées soit 41.43% avec une moyenne d'âge de 53 ans +/- 3ans, suivi par la tranche d'âge 60-69ans avec une moyenne d'âge de 63 ans +/- 3ans, tandis que celles se présentant avec un âge entre 20 et 29 ans représentent les valeurs les plus basses.

Ceci est en accord avec l'étude de A. Ibrahim Khalil et al entre 2013 et 2014 et l'étude qui s'est déroulé entre janvier 2007 et décembre 2008 en France mené par P.Merviel et Al qui a estimé que la majorité des cas du cancer du sein sont révélés entre 50 et 75 ans [195]

2.2 Cancer du sein et les ATD familiaux :

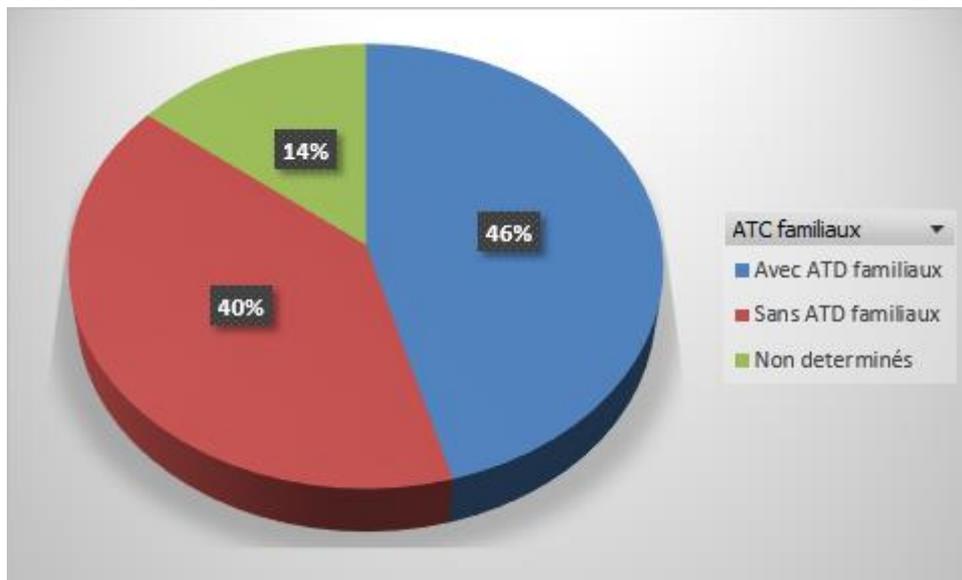


Figure 20: Répartition des cas du cancer du sein selon les ATCD familiaux.

Nos résultats montrent que la fréquence des femmes atteintes de cancer du sein ayant des antécédents familiaux de cancer (46%) est plus élevée par rapport aux celles n'ayant pas des antécédents.

Parmi les patientes avec antécédents, 50% présentent des ATD de cancer du sein et 50% présentent des ATD d'autres cancers.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de M. Hamdichérif et al et celle de paul.DP et Al, qui a montré qu'avoir un antécédent familiale de cancer du sein est associé à un risque élevé de développer la maladie dont il est d'environ deux fois plus élevé pour les relatives de premier degré (mère, sœur et fille) de patientes atteintes et il est d'autant plus important si celles-ci ont eu leur cancer avant 50 ans et si plus d'une d'entre elles a été touchée. Le risque est moins élevé lorsqu'ils s'agissent de relatives au deuxième degré (grand-mère, tante et petites filles). Les mutations germinales au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 sont les plus associés à une histoire familiale de cancer du sein [196]; [195].

Et Selon l'étude de DR NAIT BEHLOUL Nacéra réalisée dans la wilaya d'Oran entre 2014 et 2018, le risque de développer un cancer du sein peut s'associer aussi aux antécédents familiaux d'un autre cancer (colon, poumon, leucémie, estomac et prostate).

2.3 Cancer du sein et marqueurs tumoraux :

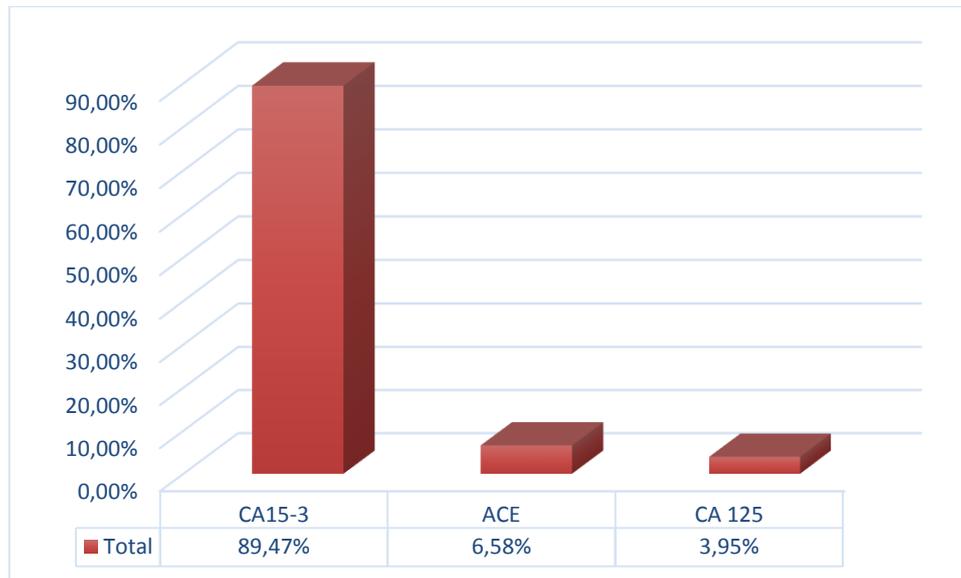


Figure 218 : Les marqueurs tumoraux prescrits dans le cancer du sein.

Les cliniciens peuvent choisir un ou plusieurs marqueurs pour un type de cancer. Dans notre étude nous avons constaté que trois marqueurs tumoraux peuvent être prescrits pour le cancer du sein le CA 15-3, l'ACE, et le CA 125.

Les résultats révèlent que le marqueur CA 15-3 est le marqueur le plus prescrit avec un pourcentage de 89.47% par rapport aux deux autres marqueurs ACE et CA125 qui ne sont que faiblement prescrits avec les pourcentages respectifs 6.58% et 3.95%.

Le CA 15-3 représente le marqueur par excellence pour explorer le cancer du sein, en fait une méta analyse basée sur 23 études [121] 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.

Pour le marqueur ACE, on observe un faible pourcentage de prescription, en effet les performances de l'ACE sont inférieures à celles du CA15-3 pour le diagnostic, la recherche de récidives ou de métastases et pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et ceci est dû à sa poly spécificité [143].

Quant au marqueur CA 125 qui est un marqueur spécifique pour le cancer de l'ovaire, précisément pour le suivi du traitement et la détection précoce des récidives [197]. Dans le cancer du sein il est faiblement prescrit et exclusivement dans le but de rechercher des métastases à distance [198].

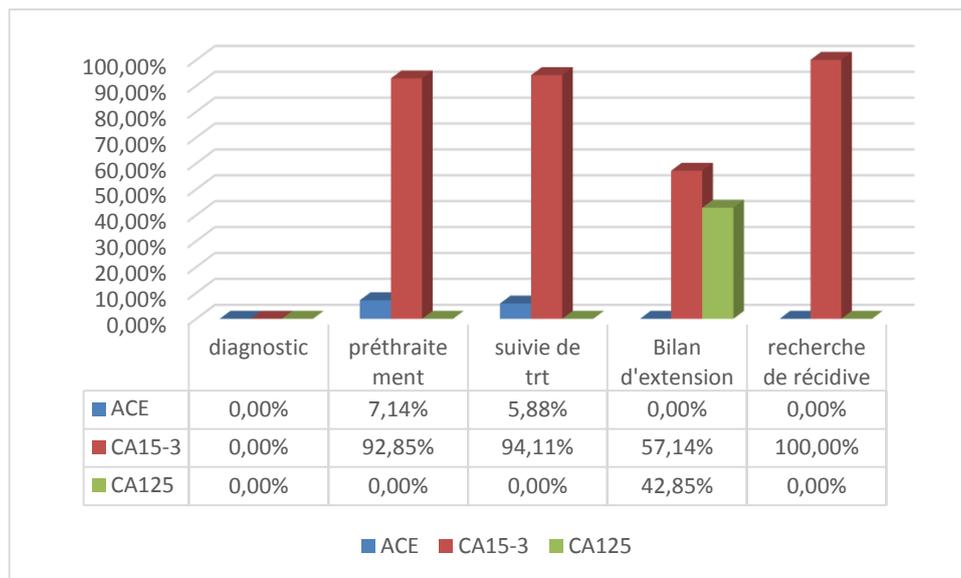


Figure 22: Intérêt des marqueurs tumoraux dans le cancer du sein.

La figure 34 révèle l'intérêt des marqueurs tumoraux dans un but de diagnostic, de pronostic, de suivi thérapeutique, ainsi qu'à la recherche de récurrences pour le cancer du sein.

Dans notre étude, aucun marqueur n'est utilisé pour le diagnostic, en revanche le CA15-3 est prescrit en prétraitement avec un pourcentage de 92.85%, Ces résultats sont en accord avec l'étude de Justine LEMAIRE dans la région de Nord-Pas-de-Calais entre juillet 2015 et septembre 2015 qui a conclu que la majorité des médecins (88%) ne prescrivent pas le dosage du marqueur CA15-3 pour le diagnostic, il n'est donc d'aucune importance dans le diagnostic, ceci pourrait être expliqué par sa faible sensibilité de l'ordre de 13 à 65% à tous stades confondus [121], et qui ne dépasse pas 25% lors des cancers du sein non métastatiques[199] ; aussi selon le SOR(Standards, Options et Recommandation en cancérologie), le dosage initiale 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 récurrences [200], de plus, plusieurs études ont confirmés qu'environ 75% de métastases ont été liés à un taux élevé du marqueur ce qui montre son rôle pronostique et prédictif de risque métastatique[201]. Les valeurs initialement élevé 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 les stade I, 21,5 % pour les stades II, 43,1 % pour les stades III et 76 % pour les stades IV [121].

Le CA 15-3 a été prescrit dans un but de suivi thérapeutique chez 94.11% de nos malades , de bilan d'extension chez 57.14% et dans la recherche de récurrences chez 100%, deux études ont démontrés l'intérêt de ce marqueur pour le suivi thérapeutique par la surveillance de la normalisation de sa valeur au cours du traitement, ils ont constatés 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 [121].

Résultats et discussion

Dans notre étude l'ACE est prescrit en prétraitement chez 7.14% de cas et pour le suivi thérapeutique chez 5.88 %, en association avec le CA 15-3. Selon l'étude de Coveney et Al réalisée à l'hôpital St Vincent, une élévation du taux du CA15-3 était observée chez 22% des cas contre une élévation d'ACE chez seulement 9% des cas (patientes avec un cancer du sein de stade 1). De plus, une élévation de CA 15-3 était observée chez 70 % des patientes se présentant avec une rechute ou une métastase, alors que l'élévation de l'ACE était observée chez 50% des cas [202]. Concernant l'association des deux marqueurs, il a été montré que la valeur prédictive négative du couple ACE-CA 15.3 pour un suivi sans événement est de 80 %, donc supérieure à celle de l'ACE (61 %) et du CA 15.3 (67 %) pris isolément, en fait l'ANAES recommande de ne pas doser l'ACE, sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA 15-3 [121], de ce fait on peut conclure que le marqueur ACE a un faible intérêt dans le pronostic et dans le suivi.

Le rôle de CA 125 dans le cancer du sein réside exclusivement dans la recherche de métastases. Dans notre étude il a été prescrit uniquement dans le bilan d'extension chez 42.85% des malades ; une étude de Anne Lafont et Al au centre Georges-François Leclerc entre février 1998 et décembre 2014, a montré que les valeurs initialement élevés de ce marqueur (en prétraitement) sont le plus souvent rencontrés dans les formes déjà évoluées. Le CA 125 initial augmente la sensibilité de détection des métastases à distances de 8% si le bilan initial comporte un dosage isolé de CA15-3, de 18% s'il comporte un dosage isolé de l'ACE et de 7 % s'il comporte le dosage associé de ces deux marqueurs. Le dosage de CA 125 est alors recommandé pour compléter celui du marqueur spécifique de l'organe [198][203].

3 Le cancer de prostate

3.1 Cancer de prostate et âge

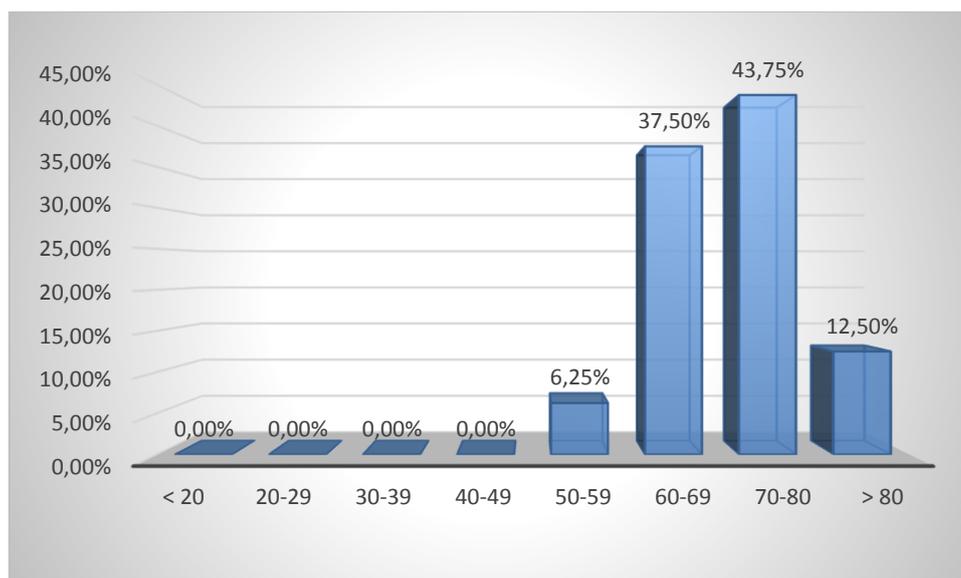


Figure 40 : Répartition des cas du cancer de la prostate selon l'âge.

Résultats et discussion

L'âge moyen du cancer de la prostate est de 56 ans \pm 15 ans. Les tranches d'âge les plus touchées sont respectivement :

Celle de [70-80] avec une moyenne de 73 ans \pm 4 ans puis celle de [60-69] avec une moyenne de 68 ans \pm 1 an.

Ces données montrent que la prévalence du cancer de prostate est fréquente à partir de 60 ans et elle est nulle de moins de 50 ans ce qui est en accord avec la littérature de Henrik Grönberg et l'étude de Zakaria Mokadem et al à Tlemcen entre 2011 et 2016 qui affirme que le cancer de prostate est associé à l'avancement d'âge [204][205]

C'est pour cette raison que L'Association française d'urologie (AFE) a recommandé le dépistage précoce du cancer de prostate annuellement pour les hommes entre 50 et 75 ans, ou à un âge précoce, dès 45ans si des facteurs de risque sont présentés [206].

3.2 Cancer de la prostate et antécédents :

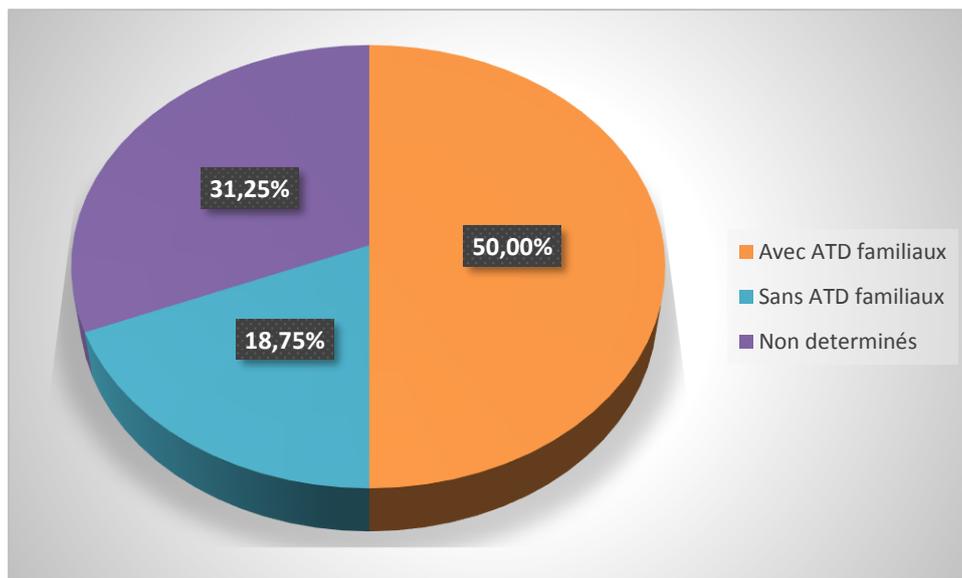


Figure 41 : Répartition des cas du cancer de la prostate selon les ATCD familiaux.

Parmi 175 patients, 50% ont au moins un antécédent familial, ce pourcentage est supérieur par rapport à d'autres études : à Tlemcen (37%) : [205], au Maroc (21) [207], en USA et Canada (13%) [208] qui affirment le rôle des antécédents familiaux dans la survenue de cancer mais avec une moindre fréquence.

Le risque de cancer est multiplié quand un père ou un frère est affecté par le cancer de prostate, et augmente encore lorsque plusieurs membres en 1^{er} degré sont affectés [209]

Diverses études ont suggéré l'existence d'un lien entre le polymorphisme des gènes responsables sur le métabolisme des androgènes, les métabolites du stress oxydative, de

Résultats et discussion

l'apoptose et la survenue du cancer de prostate [210]. Aussi les mutations de BRCA sont incriminées à l'augmentation du risque du cancer de prostate [34].

La prédisposition génétique aux cancers de la prostate répond, peu fréquemment, à un mode de transmission héréditaire mendélien à forte pénétrance. Ces formes héréditaires constituent des entités particulières pour lesquelles il faut rechercher spécifiquement des mutations du gène *BRCA2*, du gène *HOXB13* (variant G84E), ou, à un moindre degré, du gène *BRCA1*. La majorité des cancers de prostate ont une part de prédisposition génétique polygénique, impliquant une combinaison défavorable de variants génétiques fréquents, issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère. [211]

3.3 Cancer de prostate et marqueurs :

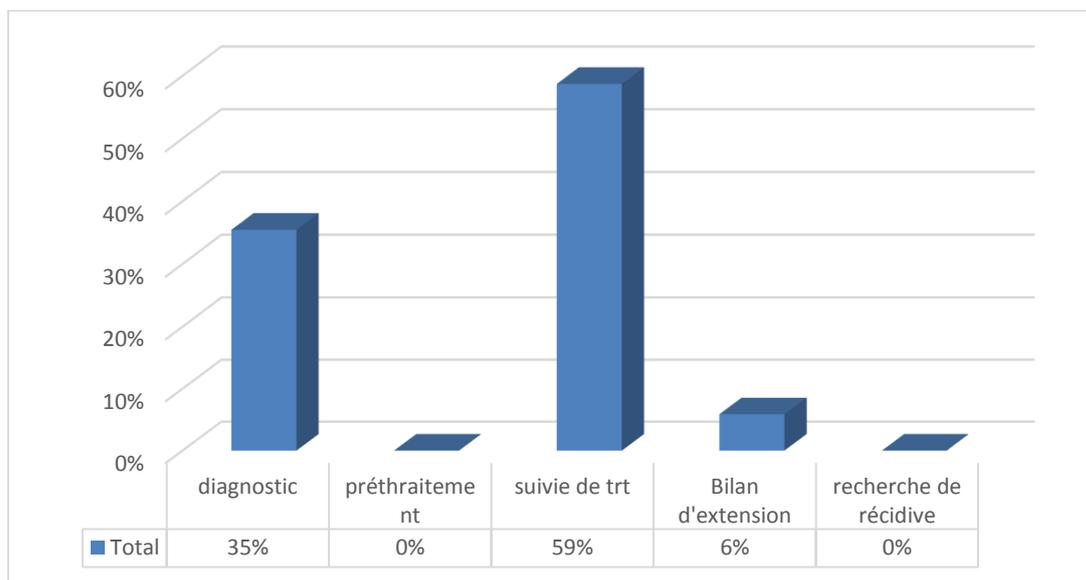


Figure 42 : Intérêt du PSA dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Le marqueur prescrit pour la prise en charge des patients avec un cancer de la prostate est le PSA.

Le PSA est indiqué principalement pour le suivi du traitement dans 59% des cas, pour un but diagnostique dans 35% des cas et pour un bilan d'extension dans 6% des cas.

Tandis que la prescription pour un intérêt prédictif, pour un bilan préthérapeutique et pour la recherche des récurrences est absente, aussi le dépistage de cancer de prostate ne se réalise pas actuellement en Algérie.

Nos résultats par rapport à l'intérêt diagnostique et pour le suivi du traitement se concordent avec les recommandations de la FDA (Food and Drug Administration) et l'AFU (Association Française d'Urologie) [212], [213].

Résultats et discussion

Aussi, l'intérêt du PSA dans le bilan d'extension est approuvé par les travaux de J.M. Wolf et al et Koramadai Karuppusamy Kamaleshwaran [214], [215] qui ont mis en évidence la capacité de PSA pour la détection des métastases osseuses.

Le rôle de PSA dans le dépistage du cancer de prostate reste controversé, suite à des résultats contradictoires des études par rapport au taux de mortalité des groupes dépistés. L'association américaine d'urologie préconise le test de PSA associé au toucher rectal régulièrement pour le dépistage. Il est recommandé surtout pour les hommes de plus de 50ans et à partir de 45 ans lorsque des facteurs de risque sont associés (familiaux, ethnique). [123], [131], [133]

L'utilisation de ce marqueur a donné des résultats positifs en terme de diagnostic précoce des tumeurs aux stades précoces et en diminution des mortalités liés à la maladie : la diminution de la prévalence de cancer de prostate métastatique en Pologne passant de 19.8% en 1989 à 3.3% en 1998 après l'introduction de ce marqueur [216].

Aussi l'étude de Stephen J. Freedland a mis en évidence le rôle prédictif de la valeur de PSA pré-thérapeutique dans la détermination du stade et le développement de la maladie [217].

Pour le suivi du traitement et la détection de récurrence, un critère par le Groupe de travail sur le PSA (Prostate-Specific Antigen Working Group) est fixé : la décroissance du PSA avec au moins 50% à partir de 2 mesures éloignées de 3 à 4 semaines, tandis que la progression de la maladie est déterminée par l'augmentation de 25% de PSA, avec l'augmentation de 2 ng. mL⁻¹ ou plus du nadir.

4 Les cancers digestifs :

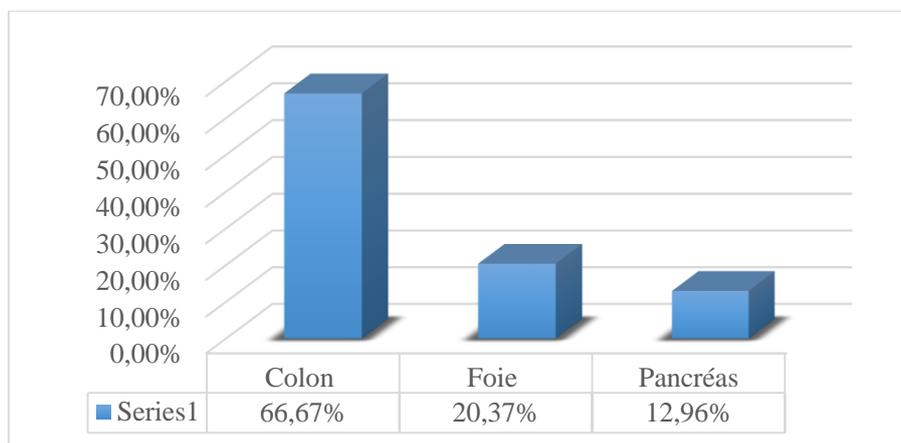


Figure 43 : Les cancers digestifs rencontrés chez la population étudiée.

La figure montre que le cancer colorectal représente le principal type de cancer digestif rencontré chez non patients avec un pourcentage de 66.67%, viennent ensuite le cancer du foie 20,37% et le cancer du pancréas soit 12.96%.

4.1 Répartition selon l'âge :

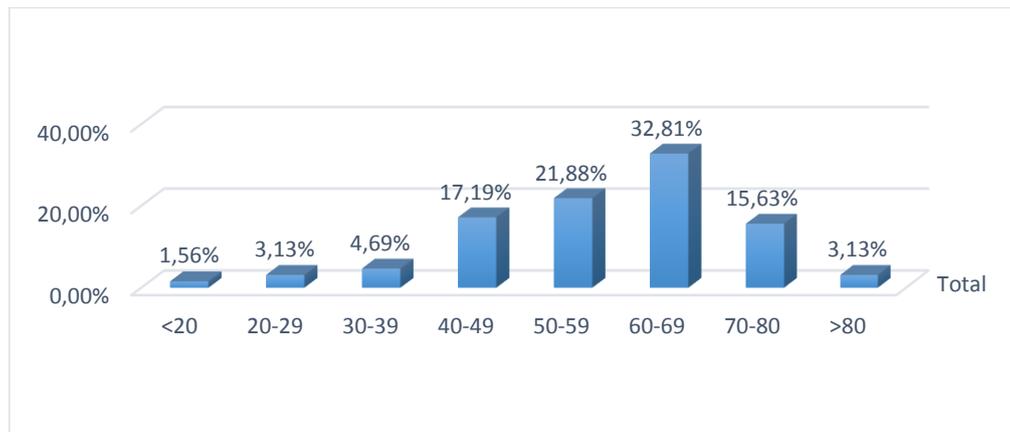


Figure 44: Répartition des cas des cancers digestifs selon l'âge.

Nos résultats révèlent que les patients âgés de plus de 50 ans sont les plus touchés, et plus précisément la tranche d'âge entre 60 et 69 ans avec un pourcentage de 32.81 %. En revanche les patients âgés de moins de 20 ans sont les moins touchés par les cancers digestifs avec un pourcentage presque nul de 1.56%.

4.2 Répartition selon le sexe :

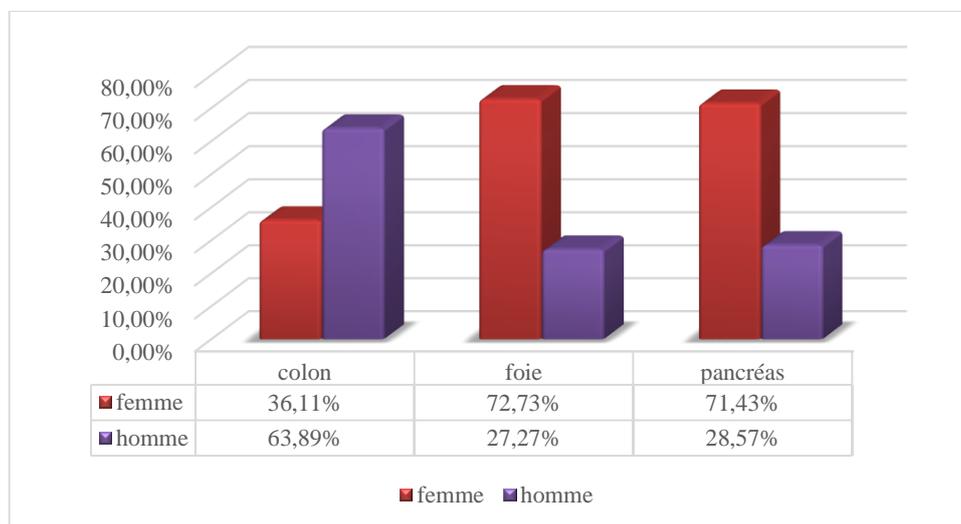


Figure 23: Répartition des cas des cancers digestifs selon le sexe.

Le cancer colorectal se voit surtout chez l'homme avec un pourcentage de 63,89% et 36,11% pour les femmes. Des études menées entre 1984 et 2006 en Québec confirment ces résultats en indiquant que les femmes affichent des taux de CCR systématiquement inférieurs aux hommes, tout particulièrement pour le cancer du rectum [218].

Résultats et discussion

Le cancer du foie est présent à 27,27% chez les hommes et à 72,73% chez les femmes.

Le cancer du pancréas se voit chez les hommes à 28,57% et chez les femmes à 71,43%. Dans notre étude on a observé une prédominance du sexe féminin dans le cancer du foie et le cancer du pancréas, par contre de nombreuses études ont démontrées que l'incidence de ces deux types de cancer (foie et pancréas) est plus élevée chez les hommes que chez les femmes [219], cela est dû à plusieurs facteurs :

- La consommation du tabac que ce soit par consommation active ou passive, qui augmente le stress oxydatif donc stimule la cancérogenèse.
- La consommation de boissons alcooliques.
- Le rôle de certains aliments, ou le café demeure très discuté [220][21], [22].

4.3 Les marqueurs des cancers digestifs :

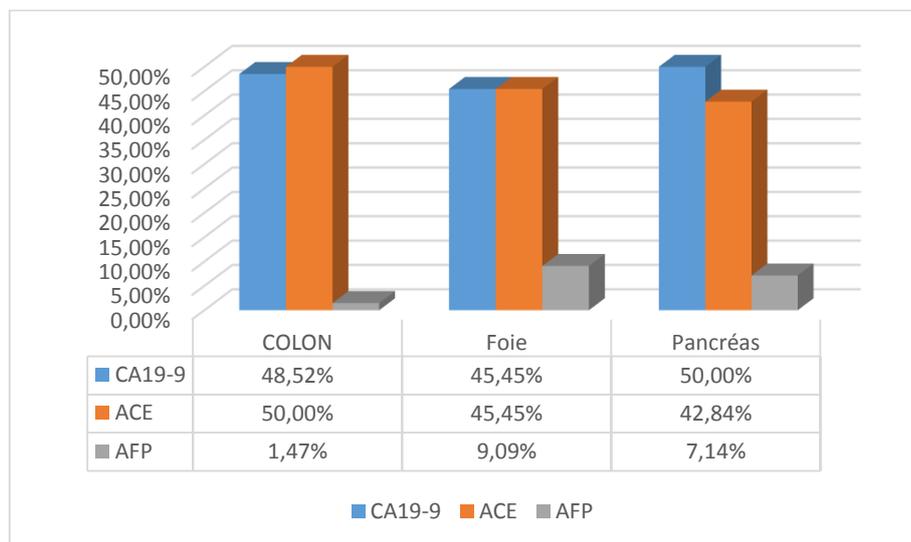


Figure 46 : Les marqueurs les plus dosés dans les cancers digestifs

Les résultats de notre étude montrent que le CA19-9, l'ACE et AFP représentent les marqueurs habituellement utilisés en cancérologie digestif.

Les cliniciens peuvent choisir 1 ou 2 marqueurs pour un même type de cancer.

➤ D'après les résultats de la figure 41 nous constatons que :

Les marqueurs CA19-9 et l'ACE représentent les marqueurs les plus utilisés et dont le dosage est très demandé pour nos patients qui présentaient l'un de ces cancers digestifs. Cela est dû selon certaines études au faite que :

Le CA19-9 est un marqueur qui oriente vers des tumeurs digestives et plus spécifiquement vers une origine bilio-pancreatique et qui présente une sensibilité et

Résultats et discussion

spécificité élevée pour le cancer du pancréas qui sont respectivement : de 81 % à 90 % pour un seuil de 37 UI/mL [221].

D'autres études ont montrés aussi que le CA19-9 est un marqueur potentiellement utile dans les cancers colorectaux et les carcinomes hépatocellulaires mais avec une sensibilité plus faible que celle pour le cancer du pancréas [221].

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 .[144] [145] ; Il présente une spécificité de 60% pour le cancer du côlon et de 50% pour celui du pancréas [143].

Le dosage de l'ACE est souvent associé à celui du CA19-9 surtout dans le suivi des patients.

L'AFP est le marqueur le moins demandé parmi les trois étudiés, mais on a constaté que le dosage de l'AFP est utile pour le cancer du foie mais avec un pourcentage de prescription de 9.09% plus faible que les deux autres marqueurs ACE et CA 19-9. Ces résultats ne sont pas en accord avec des données qui montrent que le dosage de l'AFP est assez spécifique des carcinomes hépatocellulaires, avec une spécificité de 71%, et une sensibilité de 82% avec un seuil de 10% [222].

4.4 Intérêt des marqueurs pour les cancers digestifs :

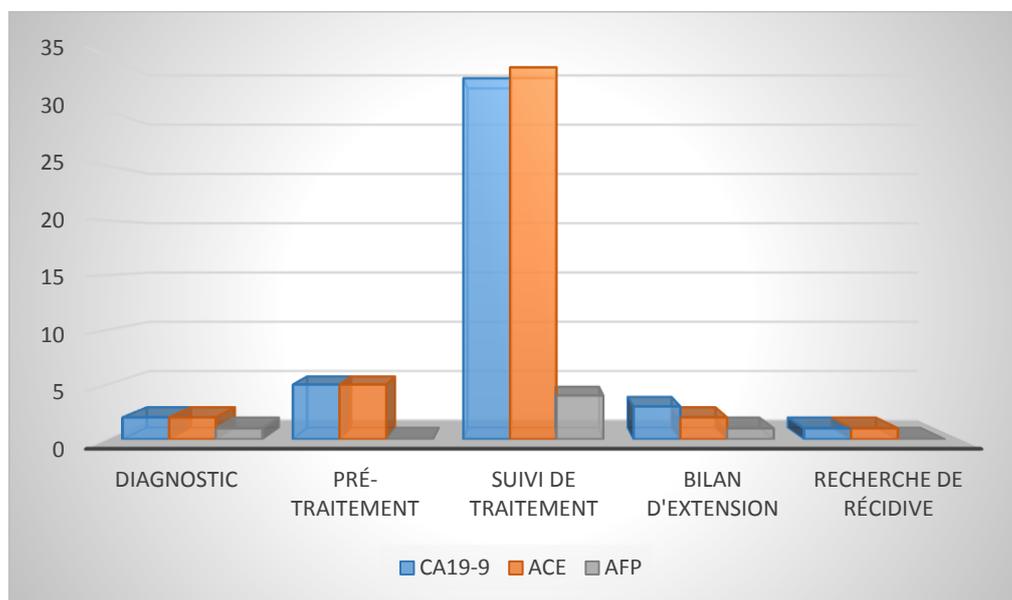


Figure 24: Intérêt des marqueurs tumoraux dans les cancers digestifs.

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 : diagnostique, 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 au traitement (presque chez tous les patients).

Résultats et discussion

Nos données se rapprochent des données de [D.Bellet, A.Pecking] 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 [223].

Concernant le CA19-9, nos résultats sont en accord avec les données qui ont montrés que le CA19-9 pourrait être un marqueur d'efficacité des traitements anti-tumoraux [221].

Le dosage du CA 19-9 peut être également utilisé après intervention chirurgicale, pour surveiller l'évolution clinique puisqu'une élévation du taux de CA 19-9 peut précéder de 1 à 7 mois l'évidence clinique d'une maladie évolutive [224].

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 [221]

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 sa permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité [221]

Le rôle de l'AFP réside dans l'élaboration de score pronostique. Le dosage de l'alphafœtoprotéine peut être utile dans le suivi post thérapeutique des hépato-carcinomes [218]. Mais dans la période de notre étude on a pas rencontré assez de patients venant pour un dosage d'AFP c'est pour cela qu'on ne peut pas conclure à propos de l'AFP (02 malades sur 175).

Démonstration de l'intérêt des marqueurs tumoraux dans le suivi thérapeutique (L'exemple est le cancer digestif)

Après traitement, le suivi des malades des cancers digestifs s'effectue par l'étude de la cinétique des marqueurs CA19-9 et ACE.

Dans notre étude nous avons eu la chance de consulter les dossiers de 43 malades ayant des cancers digestifs, ce qui nous a permis d'avoir les résultats des dosages antérieurs des MT.

4.4.1 Variation des concentrations du CA19-9 :

Nous avons constaté que les taux de CA19-9 ont diminué au cours du traitement dans notre échantillon :

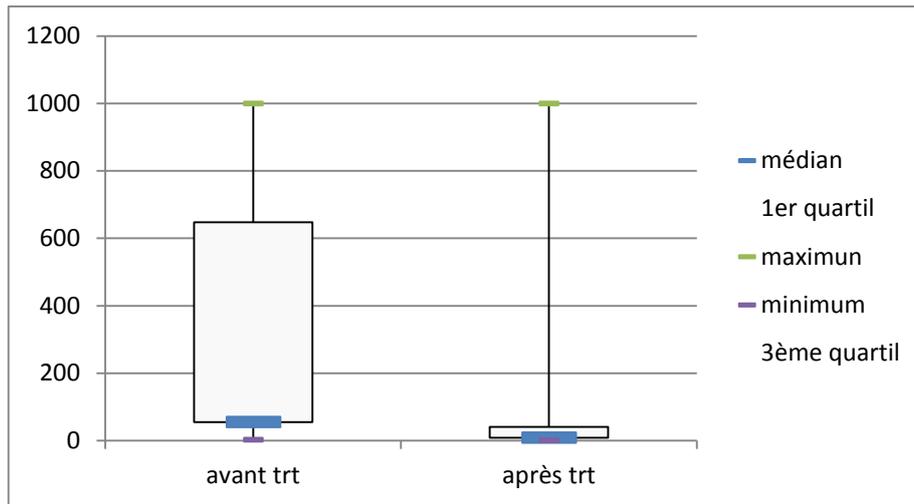


Figure 25: La variation des taux de CA19-9 avant et après traitement.

- La médiane des taux de CA19-9 a diminué de 55 UI/ml en prétraitement à 8.51UI/ml en post-traitement.
- Le taux de CA19-9 a diminué chez 79.5% des 43 malades ; seulement 4.5% ont montré une augmentation du taux de ce marqueur et environ 16% des malades n'avait pas une variabilité.

Ce résultat semble très significatif et prouve l'intérêt de CA19-9 dans le suivi du traitement, ce qui est en accord avec l'étude citée ci-dessus menée par (Phelip et al) en 2013 qui montre l'intérêt de ce marqueur dans le suivi des patients traités.

4.4.2 Variation des taux de l'ACE :

Durant la période de notre étude, le dosage de ce marqueur était prescrit en association avec le CA19-9 Chez la majorité des patients ayant un cancer digestif.

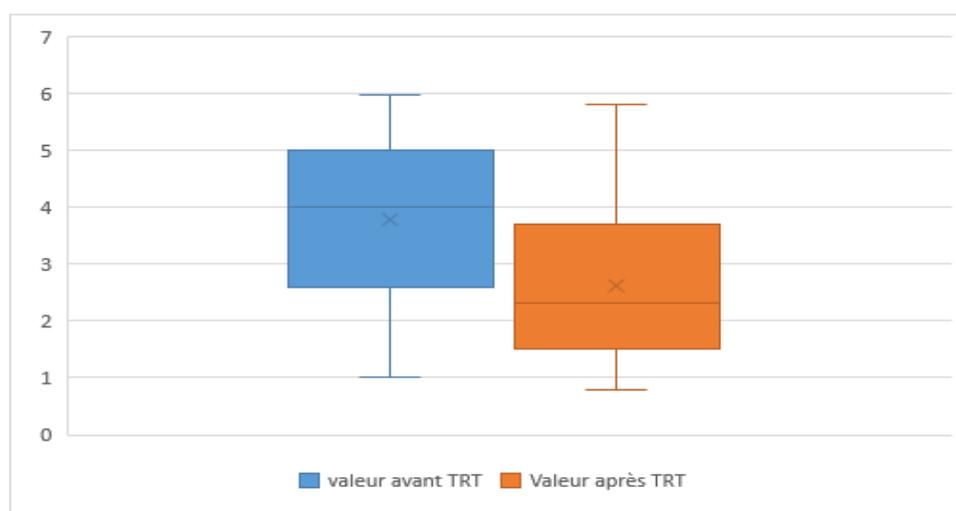


Figure 26 : La variation des taux de l'ACE avant et après traitement.

Résultats et discussion

La médiane des taux de l'ACE a diminué de 4.01 $\mu\text{g/ml}$ à 2.031 $\mu\text{g/ml}$ après traitement. (La valeur de référence de l'ACE $< 4.3 \mu\text{g/ml}$).

Ce résultat semble non significatif, et de plus la valeur initiale à j0 (en prétraitement) du marqueur ACE était déjà normale. Donc on peut conclure que l'association du dosage de l'ACE et CA19-9 permet d'avoir un meilleur suivi des patients traités. Ces résultats se rapprochent des données qui suggèrent que la sensibilité de l'index constitué (CA19-9 + ACE x 40) serait de 80 % et la spécificité de 100 % s'il est supérieur à 400. La valeur prédictive positive de cet index serait alors de 100 %.

5 Autres localisation cancéreuse moins fréquentes :

5.1 Cancer de l'ovaire :

L'exploration du cancer de l'ovaire implique le dosage d'un seul marqueur tumoral : le CA125.

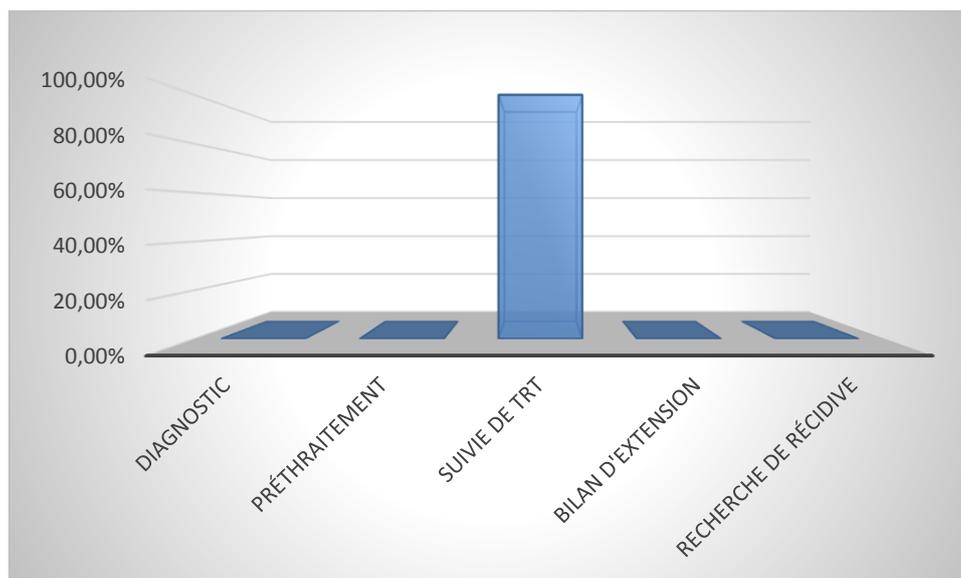


Figure 50: intérêt du CA125 dans le cancer ovarien.

Dans notre étude le CA 125 a été exclusivement prescrit pour le suivi du traitement pour la majorité des cas.

L'intérêt de CA-125 dans le suivie du traitement a été démontré par l'étude de Na Guo et al réalisée entre 2005 et 2016 qui affirme le rôle potentiel de CA-125 comme un indicateur précoce de l'échec thérapeutique [225].

Gynecologic Cancer Intergroup a défini la réponse au traitement par la diminution de CA125 de 50% de la valeur initial dans au moins 28 jours [146].

Résultats et discussion

L'élévation du taux de CA-125 est un bon indicateur de récurrence avant même 2 à 5 mois de l'apparition des signes cliniques. D'après l'étude de Rustin et al, la sensibilité et la spécificité de CA-125 pour la prédiction des récurrences du cancer ovarien a été respectivement 85.9 % et 91.3% [148]

Le CA 125 présente aussi un intérêt dans le diagnostic, ce qui a été démontré par les travaux de Garth Funston et ses collègues réalisés au Royaume-Uni entre 2011 et 2014 [226].

La sensibilité diagnostique de CA-125 varie 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 [113].

5.2 Cancer du poumon :

Nous avons reçu quatre patients ayant un cancer du poumon soit 2.13% de toute la population chez lesquels un dosage des marqueurs CA 19-9 et ACE a été effectué dans le cadre de l'exploration de localisations métastatiques digestives secondaire au cancer du poumon.

Selon la société de pneumologie de langue française, il n'existe pas un marqueur spécifique du cancer broncho-pulmonaire qui sera utile pour le dépistage ou le diagnostic de ce dernier. Les recommandations de la société concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs conduisent à utiliser trois marqueurs performants sur le plan de sensibilité et de spécificité : la NSE pour les cancers à petites cellules, l'ACE et le Cyfra 21-1 pour les cancers non à petites cellules [227].

5.3 Cancer de l'utérus :

Nous avons reçu au laboratoire deux patientes avec un cancer de l'utérus représentant 1.06 % de toute la population chez les quelles on observe une prescription du marqueur CA 125.

Pour le cancer dU col de l'utérus, les marqueurs SCC (squamous cell carcinoma), NSE et CA 125 sont utilisés pour le suivi thérapeutique et la détection des récurrences.

Il n'existe pas un marqueur spécifique pour le cancer de l'endomètre, le dosage initial du marqueur CA 125 par contre peut aider à l'orientation du diagnostic en cas de suspicion d'extension régionale de la maladie ou d'atteinte ovarienne. de plus il peut être utile pour l'évaluation de la réponse thérapeutique [228].

Conclusion

La gamme des marqueurs tumoraux dosables s'élargit de jour en jour, et même si certains ne sont pas discriminatifs d'un processus bénin ou malin, leur utilité reste considérable dans l'appréciation de l'effet thérapeutique et dans la surveillance de l'évolution après traitement.

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

Ces examens peuvent s'avérer utiles à différentes étapes de la prise en charge, le meilleur des marqueurs est celui capable de donner un diagnostic de certitude, de définir le pronostic et de refléter la charge tumorale, ce qui n'est pas toujours le cas en raison de leur faible sensibilité et spécificité.

Au terme de ce travail, nos résultats nous ont permis de conclure que la majorité des marqueurs tumoraux ne trouvent pas leur importance dans le dépistage et le diagnostic, par contre, ils ont un intérêt majeur dans le suivi thérapeutique, la recherche de récurrences, et la prédiction de métastases ; ainsi, ils représentent un bon moyen pour juger l'évolution de la maladie en dehors ou au cours du traitement, il est donc souhaitable de faire des dosages pré et post-thérapeutiques.

L'émergence de nouveaux marqueurs détectables dans le sang, comme l'acide désoxyribonucléique pour la tumeur circulant et les cellules tumorales circulante, offre de nombreuses perspectives d'application, notamment pour la détection des anomalies moléculaires tumorales, le suivi thérapeutique et la surveillance. Ils doivent être validés dans des études prospectives afin de démontrer leur supériorité par rapport aux marqueurs sériques conventionnels avant de les utiliser en pratique courante.

Compte tenu de cette étude, il semblerait qu'une meilleure connaissance sur les marqueurs tumoraux peut permettre une meilleure surveillance des tumeurs et donc peut faciliter la prise en charge des patients cancéreux.

Résumé

Les marqueurs tumoraux sont des indicateurs qui reflètent la présence ou la progression d'un cancer, leurs sensibilités et leurs spécificités sont variables. Ceux-ci ont suscités initialement un grand espoir pour aider à détecter et diagnostiquer certains types de cancers, à prédire et à surveiller la réponse thérapeutique et à rechercher des récurrences.

Notre travail repose sur une étude transversale, pour objectif de mettre en évidence la place des marqueurs tumoraux chez des patients présentant au laboratoire central du CAC. Cette étude inclut 175 patients d'âge moyen de 55 ans +/- 15 ans, avec une prédominance féminine (65% de nos patients sont des femmes). Nous avons effectué des dosages des différents marqueurs tumoraux (CA15-3, CA19-9, ACE, PSA, AFP, CA125) par la méthode d'immunoanalyse par l'électrochimiluminiscence (ECLIA). 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 et la prédiction 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. Nous avons aussi étudié la variation du taux de CA19-9 et l'ACE avant et après traitement qui montre leurs intérêts dans le suivi du traitement.

Mots clés : Marqueurs tumoraux, Cancer, intérêt, Suivi, électrochimiluminiscence.

Abstract

Tumor markers are indicators that reflect the presence or progression of cancer, with variable sensitivity and specificity. They initially raised great hope to help in detection and diagnosis of certain types of cancers, the prediction and monitoring of therapeutic response and the detection of recurrences.

Our work is based on a cross-sectional study, with the objective of highlighting the place of tumor markers in patients presenting to the CAC central laboratory. This study includes 175 patients with an average age of 55 years +/- 15 years, with a female predominance (65% of our patients are women). We performed assays of different tumor markers (CA15-3, CA19-9, CEA, PSA, AFP, CA125) by the electrochemiluminescence immunoassay method (ECLIA). The results obtained allowed us to reveal the usefulness of the markers in regard to each type of cancer. We have found that for the same type of cancer, clinicians count on one or several markers having variable specificities and sensitivities. For breast cancer, CA15-3 is the most prescribed because of its specificity and its performance in the follow-up of the treatment and the prediction of metastasis and recurrences; for the evaluation of digestive cancers, CA19-9, CEA and AFP are used in monitoring, and the use of PSA for the diagnosis as well as the follow-up of the treatment of prostate cancers. We also studied the variation of CA19-9 and CEA before and after treatment that shows their interest in the follow-up of the treatment.

Keywords: Tumor markers, Cancer, Interest, Monitoring, electrochemiluminescence.

التلخيص

علامات الورم هي مؤشرات تعكس وجود السرطان أو تطوره، وتختلف حساسياتهم وخصوصياتهم. لقد أثارت هذه المؤشرات في البداية أملا كبيرا في المساعدة في اكتشاف وتشخيص أنواع معينة من السرطان، والتنبؤ بالاستجابة العلاجية ومراقبتها، والبحث عن تكرارها.

يعتمد عملنا على دراسة مقطعية ، الهدف منها هو تسليط الضوء على دور واسمات الورم عند المرضى الذين يحضرون إلى المختبر المركزي CAC . تضمنت هذه الدراسة 175 مريضا بمتوسط عمر عام +/ - 15 عام ، مع غلبة من النساء (65% من مرضانا من النساء أجرت فحوصات لعلامات الورم المختلفة) ; حيث قمنا بتعبير المؤشرات (CA125 ، AFP ، ACE ، PSA)، CA19-9 بواسطة طريقة التحليل المناعي للكهرباء. سمحت لنا النتائج التي تم الحصول عليها بالكشف عن فائدة العلامات فيما يتعلق بكل سرطان. لقد وجدنا أنه بالنسبة لنفس النوع من السرطان ، يعتمد الأطباء على واحد أو أكثر من الواسمات التي تختلف خصائصها وحساسياتها. بالنسبة لسرطان الثدي ، فإن المؤشر CA15-3 هو الأكثر وصفا بسبب خصوصيته وأدائه في مراقبة العلاج والتنبؤ بالانتشار وتكرار حدوثه ؛ لتقييم سرطانات الجهاز الهضمي ، يتم استخدام CA19-9 و ACE و AFP للمراقبة العلاجية ; كما يتم استخدام PSA للتشخيص بالإضافة إلى مراقبة علاج سرطان البروستات . كما درسنا التباين في مستوى CA19 و ACE قبل وبعد العلاج مما يدل على اهميتهم بمتابعة العلاج.

الكلمات المفتاحية: علامات الورم ، السرطان الالهية، مراقبة، التحليل المناعي للكهرباء

Annexe : I

Définition des instituts et des associations :

GBD : Global burden of diseases study (GBD) est une étude mondiale concernant les facteurs de risques et les causes de maladies et de mortalités.

CIRC : Centre de recherche sur le cancer c'est une agence spécialisée de l'OMS créé en 1965 qui dirige la recherche multidisciplinaire sur le cancer et effectue des études sur l'impact du cancer dans le monde

HAS : LA haute autorité de santé est une autorité une autorité publique indépendante à caractère scientifique créée par la loi française, elle propose des recommandations de bonne pratique à destination des professionnels de la santé.

INCA : L'Institut national du cancer est un groupement d'intérêt public français chargé de coordonner la recherche scientifique et la lutte contre le cancer.

ANAES : Agence Nationale de d'accréditation et d'évaluation de la santé, c'est une structure de santé public française rattachée à la haute autorité de santé (HAS).

SPLF : la société de pneumologie de langue française est la société représentative de l'exercice de la pneumologie en France.

ASCO : L'American Society of Clinical Oncology est une organisation professionnelle rassemblant des médecins qui soignent le cancer.

MESH : Le Medical Subject Headings ou MeSH est un système de métadonnées médicales en langue anglaise concernant la nomenclature en se basant sur l'indexation d'articles en sciences de la vie.eee

Annexe : II

Explication de la classification TNM :

T : tumeur primaire :

TX : tumeur primaire indéterminé

T0 : absence d'une tumeur primaire

Tis : carcinome in situ

T1, T2, T3, T4 : désigne l'augmentation de la taille et de l'extension locale

N : ganglions lymphatiques régionaux

NX : extension aux ganglions indéterminés

N 0: pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale

N 1, N2, N3: augmentation de l'implication de ganglions lymphatiques régionaux

M : métastases à distance

MX : la présence de métastases ne peut pas être évalué

M0 : absence de métastases

M1 : présence de métastases (P. Hermanek)

Des lettres minuscules a, b ou c sont parfois ajoutées pour plus de spécificité en ce qui concerne l'extension de la tumeur (T1a par exemple).

On ajoute « is » après T (Tis) pour désigner un carcinome in situ.

On distingue :

La cTNM : qui est une classification purement clinique

La pTNM : ou classification pathologique réalisé par un pathologiste après un traitement

Annexe : III

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer. ZABANA-BLIDA
Service Laboratoire Central

Fiche de renseignement médicale pour le dosage des marqueurs tumoraux

Date :

Nom et prénom :

N° de téléphone :

Age:

Sexe :

E-mail :

Service : Hospitalisé(e) Traitement ambulatoire Hôpital du jour

Etat civil : Célibataire Mari nombre d'enfant : Lieu de résidence :

Origine : Profession :

Hygiène de vie : Tabagique Alcoolique Sportif Habitudes alimentaires :

Antécédents personnels :

- Maladie(s) chronique(s) sous-jacente(s) :
- Cardiovasculaire Diabète Respiratoire Digestif Autre
- Traitement(s) avant la pathologie néoplasique :
- Infection (s) Antérieure(s) : Germe(s) isolé(s)

Situation(s) physiologique(s) particulière(s) :

Grossesse Allaitement Ménopause A l'âge :

Prise de contraceptifs Age des premières menstruations :

Antécédents familiaux :

- Pathologie néoplasique :
- Autres maladies :

Diagnostic posé ou suspecté :

-Type de néoplasie :

-Age de début de symptômes :

-Stade : Métastase :

Traitement de la pathologie néoplasique :

-Chimiothérapie Préciser Durée de traitement :

-Radiothérapie Préciser Durée de traitement :

-Chirurgie Préciser Durée de traitement :

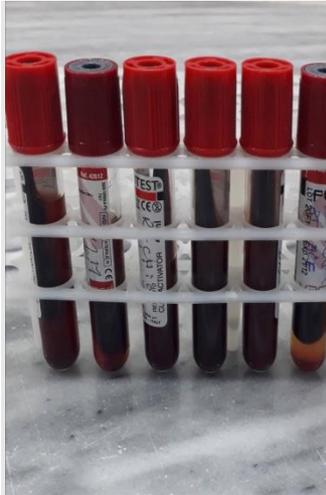
-Autre traitement :

Paramètre à doser :

Dans le cadre de :

Annexe : IV

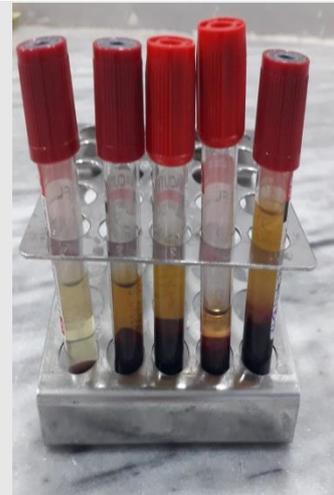
Quelques du matériel utilisé :



Avant centrifugation



La procédure de centrifugation



Après centrifugation



Des micropipettes



Portoir des tubes

Annexes



Cupules à essais et embouts



Kits de réactifs



L'automate Cobas e411

Bibliographie

- [1] Max Roser and Hannah Ritchie, “Cancer - Our World in Data,” *Cancer*, 2019. <https://ourworldindata.org/cancer>.
- [2] World Health Organisation, “Intro Cancer.” organisation, 2021.
- [3] M. A. E. B. CHAHIRA, “Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers digestifs,” 2015.
- [4] M. ALDJIA, “LA relation entre certains facteurs alimentaires et le risque de cancer digestifs,” 2019.
- [5] E. Samalin-Scalzi and M. Ychou, “Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal,” *EMC - Gastro-entérologie*, vol. 4, no. 2, pp. 1–12, 2009, doi: 10.1016/s1155-1968(09)49514-2.
- [6] “Histoire et définition | Centre Paul Strauss,” 2019. .
- [7] O. M. de la Santé, “OMS,” 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [8] Copath, “Cellule cancéreuse et tissu cancéreux,” 2012.
- [9] O. des N. U. Info, ONU, “Cancer : plus de 19 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020 | ONU Info,” *Centre international de recherche contre le cancer (CIRC)*, 2020. <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1084572>.
- [10] H. Sung *et al.*, “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–41, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [11] H. C. Mokhtar *et al.*, “Premier Atlas cancer 2014-2016 Registres Du Cancer- Réseau Regional EST et Sud-Est Algerie,” pp. 1–119, 2017, [Online]. Available: <http://www.ennour-setif.org>.
- [12] A. B. ministrey of health, M.zitouni, “Plan national CANCER 2015 - 2019,” 2014. [Online]. Available: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_B5_plan_national_cancer.pdf.
- [13] R. Algérienne, “Journée mondiale contre le cancer _ La situation va en s’aggravant en Algérie _ Radio Algérienne,” *OMS*, 2021. <https://www.radioalgerie.dz/news/fr/article/20210204/206616.html>.
- [14] F. Z. Hamdi Cherif M, Bouharati K, Kara L, Rouabah H, Hammouda D, “Les cancers en Algérie Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer Année 2015,” 2015.
- [15] Globocan, “cancers cases according to WHO,” 2021.
- [16] “Facteurs de risque – Plan National Cancer – Luxembourg.” .
- [17] É. Des, C. E. Que, and L. O. N. Sait, “Tabac et cancers dans le monde,” 2008.

- [18] Institut National Du Cancer, “Cancers et tabac.” p. 8, 2010, [Online]. Available: file:///C:/Users/HolySpirit/Downloads/FRCANTAB11 (1).pdf.
- [19] C. A. Righini, A. Karkas, N. Morel, E. Soriano, and E. Reyt, “Facteurs de risque des cancers de la cavité buccale, du pharynx (cavum exclu) et du larynx,” *Presse Med.*, vol. 37, no. 9, pp. 1229–1240, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.lpm.2008.03.010.
- [20] institut national du Cancer, “Alcool et cancer,” vol. 2, no. 4, p. 7, Dec. 2011, [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014296466900508>.
- [21] K. D. Shield *et al.*, “New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption,” *Addiction*, vol. 113, no. 2, pp. 247–256, Feb. 2018, doi: 10.1111/add.14009.
- [22] C. Hill, “Alcool et risque de cancer,” *Gérontologie et société*, vol. 26 / n° 10, no. 2, p. 59, 2003.
- [23] P. Sautier, “Alcool et risque de cancer,” *éduc'alcool*, p. 12, 2018, doi: 978-2-924784-45-7.
- [24] Y. A. Vano and S. M. Schneider, “Alimentation et cancer: Quelles évidences, quelles recommandations ?,” *Oncologie*, vol. 11, no. 4, pp. 191–199, 2009, doi: 10.1007/s10269-009-1058-9.
- [25] C. A. Maino Vieytes, H. M. Taha, A. A. Burton-Obanla, K. G. Douglas, and A. E. Arthur, “Carbohydrate Nutrition and the Risk of Cancer,” *Curr. Nutr. Rep.*, vol. 8, no. 3, pp. 230–239, 2019, doi: 10.1007/s13668-019-0264-3.
- [26] T. Sugimura, “Food and cancer,” *Toxicology*, vol. 181–182, pp. 17–21, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0300-483X(02)00250-0.
- [27] A. Diallo *et al.*, “Red and processed meat intake and cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort study,” *Int. J. Cancer*, vol. 142, no. 2, pp. 230–237, Jan. 2018, doi: 10.1002/ijc.31046.
- [28] unité cancer Environnement, “Aflatoxines et risque de cancer _ Cancer et environnement.” 2020.
- [29] C. Carles, C. Verdun-Esquer, I. Leclerc, and I. Baldi, “Les cancers professionnels : risques et prévention,” *Bull. Cancer*, vol. 106, no. 7–8, pp. 665–677, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.10.010.
- [30] A. Gompel, “Hormones et cancers du sein,” *Presse Med.*, vol. 48, no. 10, pp. 1085–1091, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.021.
- [31] H. Rochefort *et al.*, “CHAPITRE 1. Les cancers hormonodépendants,” in *Hormones, santé publique et environnement*, EDP Sciences, 2020, pp. 11–66.
- [32] B. Lauby-Secretan, L. Dossus, C. Marant-Micallef, and M. His, “Obesity and Cancer,” *Bull. Cancer*, vol. 106, no. 7–8, pp. 635–646, 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.04.008.
- [33] D. Stoppa-Lyonnet, M. H. Stern, N. Soufir, and G. Lenoir, “Prédispositions génétiques aux cancers: Actualités et perspectives en 2010,” *Pathol. Biol.*, vol. 58, no. 5, pp. 324–330, 2010, doi: 10.1016/j.patbio.2010.02.004.

- [34] N. J. Sathianathan, B. R. Konety, J. Crook, F. Saad, and N. Lawrentschuk, "Landmarks in prostate cancer," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 15, no. 10, pp. 627–642, 2018, doi: 10.1038/s41585-018-0060-7.
- [35] R. A. depinho, "The age of cancer immunotherapy," *insight Rev. Artic. Nat.*, vol. 408, no. 1, 2000.
- [36] N. tubiana-mathieu, "Cancer et Sujets Agés." pp. 1–44, 2008.
- [37] ANEPC.J. Calot, S. Limat, C. Fernandez and G. Aulagner, *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. 2020.
- [38] K. Deffar, "Mécanismes de l'oncogénèse," p. 82, 2016.
- [39] S. Grégory, "Cancer : les mécanismes biologiques - 01/03/2012," *Futur. Sci.*, pp. 1–21, 2012.
- [40] N. C. N. INSTITUTE, "Cancer Classification _ SEER Training," *institut national de cancer*, 2008. <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>.
- [41] N. C. Institute, "Cancer Types by Site _ SEER Training," *institut national de cancer*, 2008. <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/site.html>.
- [42] et taleb khalid A. Ankouz Amal, Elbouhadouti Hicham, Lamrani Jihane, Bouassria Abdesslam, Louchi Abdelatif, "Une tumeur neuroectodermique primitive périphérique à localisation gastrique primaire_ à propos d'un nouveau cas," *Pan Afr. Med. J.*, 2010, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3120986/>.
- [43] D. TOUAITIA, "Les tumeurs embryonnaires," UNIVERSITE BADJI MOKHTAR DE ANNABA, 2020.
- [44] J.-M. Riedinger, N. Eche, J. Basuyau, and M. Pichon, *CAHIER DE FORMATION Biologie médicale Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides*. 2005.
- [45] B. D. E. Bassins and C. Pendant, "Mémoire En Vue de l' Obtention du Diplôme de Master," 2016.
- [46] P. SEBAHOUN, *Biologie médicale Les lymphomes*. paris: adrien redossa, 2010.
- [47] M. Thiziri and K. Ouerdia, "Thème Myélome multiple : Aspects immunologiques , cohorte de 91 patients Remerciements," 2016.
- [48] J.-F. E. J.-F. Mosnier, A. Lavergne, "Généralités sur les tumeurs (Chapitre 7)," no. Chapitre 7, 2005, pp. 1–16.
- [49] S. canadienne du Cancer, "Classification histologique du cancer -," *Société canadienne du cancer*, 2021. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/stage-and-grade/grading/?region=pe>.
- [50] A. Carbone, "Cancer Classification at the Crossroads," 2020.
- [51] R. D. R. A. Saprà., "TNM Classification - StatPearls - NCBI Bookshelf," *StatPearls NCBI*, 2021, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>.
- [52] J. F. HERON, "La classification des cancers," université de Caen - France, 2003.

- [53] C. Diserens, L. Duboux, and A. Didier, “Les facteurs favorisant l’autogestion des symptômes chez les femmes atteintes de cancer du sein pour une meilleure prise en charge infirmière.” 2018.
- [54] J.-F. Morère, *Le cancer du sein collection oncologie pratique*, 1st ed. Springer, Paris, 2007.
- [55] K. M. Anes, “Randomisation Mendélienne des facteurs de risque de survenu de cancer du sein d’une population de Ouargla,” UNIVERSITE de TLEMCEM, 2016.
- [56] S. Desjardin, “Analyse De Gènes Candidats Au Cancer Du Sein Impliqués Dans Les Interactions Avec BRCA1 ET BRCA2,” Université LAVA LQUEBEC, 2010.
- [57] O. M. de la Santé, “Cancer du sein,” *Organisation Mondiale de la Santé*, 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- [58] I. N. D. C. (INCa), “Les traitements des cancers du sein, Guide,” 2013.
- [59] VIDAL, “Les symptômes et l’évolution du cancer du sein - VIDAL,” *Certifiée PAR l’ACPM/OJD*, 2020. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/symptomes-evolution.html#:~:text=Lorsque le cancer du sein est invasif et en l,du côté du sein atteint>.
- [60] I. N. DU CANCER, “Cancers du sein/Du diagnostic au suivi,” 2016. [Online]. Available: <file:///C:/Users/Sarah/Downloads/Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf>.
- [61] L. C. Aude, “RÔLE DU PHARMACIEN D’OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE,” université de BOURGOGNE, 2016.
- [62] N. Frusch, L. Bosquée, and R. Louis, “Le cancer du poumon: Epidémiologie et facteurs étiologiques,” *Rev. Med. Liege*, vol. 62, no. 9, pp. 548–553, 2007, [Online]. Available: [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/11777/1/Le cancer pulmonaire_Frusch_07_RevMedLg.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/11777/1/Le%20cancer%20pulmonaire_Frusch_07_RevMedLg.pdf).
- [63] L. contre le Cancer, “Cancer du poumon _ Ligue contre le Cancer,” *ligue contre le cancer*, 2020. https://www.ligue-cancer.net/article/54_cancer-du-poumon.
- [64] A. MANSUET-LUPO, “THESE DE DOCTORAT « Influence des caractéristiques morphologiques et mutationnelles des carcinomes pulmonaires sur leur environnement immunitaire et leur pronostic »,” Université PARIS DESCARTES, 2014.
- [65] E. N. ROCKS, G. Science Direct, “Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer,” *1*, 2007.
- [66] G. PAMART, “Etude préliminaire de la réponse osseuse scannographique et métabolique des patients avec cancer du poumon non à petites cellules avec altération moléculaire et métastases osseuses traités par thérapie ciblée,” Université de LILLE, 2015.
- [67] VIDAL, “Les symptômes et l’évolution du cancer du poumon -,” *VIDAL*, 2020. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon/symptomes.html>.

- [68] M. Flodrops, M. Flodrops, and M. Flodrops, “Nouveaux marqueurs dans la progression du cancer colorectal To cite this version : HAL Id : tel-02416042 Nouveaux marqueurs dans la progression du cancer colorectal,” 2019.
- [69] H. A. de S. HAS, “Dépistage et prévention du cancer colorectal actualisation de référentiel de pratiques de l’examen périodique de santé(EPS),” 2013. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf.
- [70] E. J. Kuipers *et al.*, “Colorectal cancer,” Macmillan Publishers Limited, 2015.
- [71] F. A. pour la recherche sur le Cancer, “Cancer colorectal _ les symptômes et le diagnostic _ Fondation ARC pour la recherche sur le cancer,” *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*, 2021. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-colorectal/symptomes-diagnostic-cancer>.
- [72] S. Parente, “Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse,” UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1, 2010.
- [73] Haute Autorité de Santé, “Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et l’ antigène spécifique prostatique (PSA) de,” 2012.
- [74] S. Bracarda *et al.*, “Cancer of the prostate,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 56, no. 3, pp. 379–396, 2005, doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.010.
- [75] P. AUBERDIAC, “Apport de l’IRM dans la delineation de la prostate en radiothérapie,” Université de LIMOGES, 2009.
- [76] M. E. Aymar, “LES TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA PROSTATE METASTATIQUES RESISTANTS A LA CASTRATION ET LA PLACE DU DICHLORURE DE RADIUM- 223,” Université de LILLE, 2018.
- [77] S. EL FAKIRI, “Le Cancer de l’Estomac Etat des lieux : à propos d’une série de 50 cas au service de chirurgie viscérale à l’Hôpital Militaire Avicenne,” UNIVERSITE CADI AYYAD MARRAKECH, 2013.
- [78] H. A. de S. et I. N. du C. HAS, “Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l’Estomac Guide médecin,” 2011. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_estomac_web.pdf.
- [79] M. EL RHRIB, “Le cancer de l’estomac Apropos de 24 CAS,” Université CADI AYYAD MARRAKECH, 2007.
- [80] M. Bouchra, “Remerciements,” 2016.
- [81] P. C. Bréchet and D. général de l’Institut Pasteur, “La lettre de l’ Institut Pasteur Les cancers d’ origine infectieuse,” 2017. [Online]. Available: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip97_mai_2017_cancers_origine_infectieuse1.pdf.
- [82] P. Kumar and R. V. S. Pawaiya, “Advances in cancer diagnostics,” *Brazilian J. Vet. Pathol.*, vol. 3, no. 2, pp. 142–153, 2010, doi: 10.1002/1097-0142(19900201)65:3+3.0.CO;2-2.

- [83] B. Mohammed and B. Asma, "Profils épidémiologique, clinique, para-clinique et anatomopathologique du cancer de l'estomac dans la wilaya de Jijel," p. 41, 2018.
- [84] C. SIHAM and M. HAMIDA, "ETUDE EPEDEMIOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL DANS LA WILAYA DE BOUIRA ET RECHERCHE DE QUELQUES FACTEURS DE RISQUES," 2017.
- [85] institut national de Cancer, "Cancers du sein/Du diagnostic au suivi," *Med Sci Vol. 23, Number 6-7.*, p. 15, 2016.
- [86] Institut National du Cancer, "Cancers Broncho-Pulmonaires - Du diagnostic au suivi," p. 24, 2016, [Online]. Available: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-broncho-pulmonaires-Du-diagnostic-au-suivi>.
- [87] "diagnostic du cancer - Hématologie et oncologie - Édition professionnelle du Manuel MSD." [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hematologie-et-oncologie/anemies-causees-par-un-trouble-de-l-erythropeese/anemie-des-maladies-chroniques>.
- [88] "Cancer du poumon _ Diagnostic - LeCancer." [Online]. Available: <https://lecancer.fr/dossiers/le-cancer-ce-qu-il-faut-savoir/les-differents-types-de-cancer/cancer-du-poumon/cancer-du-poumon-diagnostic/>.
- [89] C. F. des Urologues, "Item 307 : Tumeurs De La Prostate," *UMVF - Univ. Médicale Virtuelle Francoph. Item*, vol. 307, no. Item 156, pp. 1–5, 2014.
- [90] B.-H. Abdelkarim, A. Walid, D. Abderrahmane, Y. M. El-amine, and S. Mohammed, "Etude Descriptive Rétrospective Des cas de cancer du sein pris en charge au niveau du service de gynéco-obstétrique," pp. 1–73, 2014.
- [91] collège des enseignant de Pneumologie, "Item 306 (ex item 157) – Tumeurs du poumon , primitives et secondaires," vol. 306, pp. 1–8, 2018.
- [92] "Échographie interventionnelle." <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/imagerie-medicale/interet-et-difficultes-de-lechographie-interventionnelle>.
- [93] "pathologie tumorale." [Online]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.2.4.3.html>.
- [94] "Examen anatomopathologique," *Méga Guide STAGES IFSI*. pp. 126–128, 2015, doi: 10.1016/b978-2-294-74529-4.00029-x.
- [95] A. Lavergne-slove, "anatomie et cytologie pathologique," vol. 2, 2016.
- [96] M.C.Rousselet, D. Hénin, and P. Josset, "Historique - Généralités – Introduction (Chapitre 1)," no. Chapitre 1, pp. 1–34, 2005.
- [97] J. Bruneau and N. Brousse, "Le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'anatomie et cytologie pathologiques," *Rev. du Prat.*, vol. 64, no. 2, pp. 265–271, 2014.
- [98] O. Ahlem, "role du pharmacien dans l'éducation thérapeutique des patients cancéreux traités par la capécitabine en ambulatoire.," vol. 1, no. 1, p. 99, 2019.

- [99] T. Advisor, “Fiche info,” *Trip Advis.*, pp. 2–3, 2016, [Online]. Available: https://fr.tripadvisor.be/PressCenter-c4-Fact_Sheet.html%5Cr.
- [100] Institut National du Cancer, “immunothérapie : mode d’action -thérapies ciblées et immunothérapie spécifique,” 2017. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>.
- [101] T. A. S. of C. ASCO, “Tumor Marker Tests,” *Cancer.Net Editorial Board*, 2020. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/tumor-marker-tests>.
- [102] M. B. GRENIER, “LES BIOMARQUEURS SANGUINS EN ONCOLOGIE ET LEUR INFLUENCE DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT,” UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1, 2020.
- [103] J. LEMAIRE, “Dosage des marqueurs tumoraux en soins de santé primaires : pratiques et besoins des médecins généralistes de la région Nord-Pas- de-Calais,” Université de Lille 2, 2015.
- [104] “Biomarqueurs, tumeur - MeSH - NCBI,” 2016. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=biological+tumor+marker>.
- [105] “marqueur idéal.”
- [106] J. Derégnaucourt, A. Paris-Hamelin, and A. Vaisman, “Les marqueurs tumoraux et leurs applications,” *Trait d’Union*, vol. 3, no. 1, pp. 26–30, 1988, doi: 10.1016/S0980-9090(88)80006-5.
- [107] A. S. Gauchez, “Marqueurs biologiques pour le suivi des cancers,” *Med. Nucl.*, vol. 37, no. 5, pp. 203–208, 2013, doi: 10.1016/j.mednuc.2013.03.040.
- [108] D. M. NDOYE and D. F. DIALLO, “MARQUEURS BIOCHIMIQUES : MARQUEURS TUMORAUX.”
- [109] F. Hadjarab, K. Bouzid, C. Pierre, and M. Curie, “Marqueurs tumoraux : Utilité en cancérologie et en pratique clinique,” *el hakim*, vol. IV, pp. 40–48, 2019.
- [110] G. Luo *et al.*, “Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter,” *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer*, vol. 1875, no. 2, p. 188409, 2021, doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188409.
- [111] A. Tsen, M. Barbara, and L. Rosenkranz, “Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology,” *Pancreatology*, vol. 18, no. 8, pp. 862–867, 2018, doi: 10.1016/j.pan.2018.09.004.
- [112] S. Scarà, P. Bottoni, and R. Scatena, “CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 867, pp. 247–260, 2015, doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_15.
- [113] T. Malati, “Tumor markers: An overview,” *Indian J. Clin. Biochem.*, vol. 22, no. 2, pp. 17–31, 2007, doi: 10.1007/BF02913308.
- [114] A. Mahcine and C. Boudiar, “Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers

- digestifs (pancréas, foie, voie biliaire),” 2015.
- [115] P. Lévy, “A déno ca r c inome d u p a n c r é a s : le do s a ge d u Ca 19-9 a - t -il u n i n t é r ê t ? I n t r o d u c t i o n,” *FMC HGE*, 2007.
- [116] M. Bernardeau-Mozer and S. Chaussade, “Place des marqueurs en cancérologie digestive,” *Fmc Hge*, pp. 77–86, 2004, [Online]. Available: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/place-des-marqueurs-seriques-en-cancerologie-digestive/#:~:text=Les marqueurs sériques n'ont,plutôt vers une origine digestive.>
- [117] H. Ouattara, “PROFIL BIOCHIMIQUE DU MARQUEUR TUMORAL CA15-3 DU MALI ; A PROPOS DE 30 CAS DIRECTEUR DE THESE : MEMBRES : Professeur Bacarou Kamaté Professeur Moussa Abdoulaye Ouattara,” pp. 1–80, 2018.
- [118] K. Stéphan, “INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ,” 2016.
- [119] S. Nath and P. Mukherjee, “MUC1: A multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression,” *Trends Mol. Med.*, vol. 20, no. 6, pp. 332–342, 2014, doi: 10.1016/j.molmed.2014.02.007.
- [120] M. J. Duffy, “CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 36, no. 5, pp. 579–586, 1999, doi: 10.1177/000456329903600503.
- [121] J. M. Riedinger, “Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l’ACE et le CA 15-3 ?,” *Med. Nucl.*, vol. 34, no. 1, pp. 44–51, 2010, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.11.006.
- [122] M. Espié, “les marqueurs tumoraux dans le cancer du sein,” *la Lett. du réseau*, 2014.
- [123] M. J. Duffy, D. Evoy, and E. W. McDermott, “CA 15-3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 411, no. 23–24, pp. 1869–1874, 2010, doi: 10.1016/j.cca.2010.08.039.
- [124] M. J. Duffy, S. Shering, F. Sherry, E. McDermott, and N. O’Higgins, “CA 15-3: A prognostic marker in breast cancer,” *Int. J. Biol. Markers*, vol. 15, no. 4, pp. 330–333, 2000, doi: 10.1177/172460080001500410.
- [125] B. JEAN, “INTÉRÊT DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN,” Université de NANTES, 2004.
- [126] J. L. Marshall, “Cancer therapeutic targets,” *Cancer Ther. Targets*, vol. 1–2, pp. 1–1105, 2017, doi: 10.1007/978-1-4419-0717-2.
- [127] F. Feo, *Preneoplastic Lesions*. 2011.
- [128] R. Boissier, “L’antigène spécifique de la prostate ou PSA,” *Prog. en Urol.*, vol. 21, no. 11, pp. 798–800, 2011, doi: 10.1016/j.purol.2011.09.004.
- [129] J. M. Hannoun-Levi, A. Ginot, and J. Thariat, “L’antigène spécifique de prostate : modalités d’utilisation et interprétation,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 12, no. 8, pp. 848–855, 2008, doi: 10.1016/j.canrad.2008.04.007.

- [130] E. De Lamirande, "Semenogelin, the main protein of the human semen coagulum, regulates sperm function," *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 33, no. 1, pp. 60–68, 2007, doi: 10.1055/s-2006-958463.
- [131] A. Benchikh El Fegoun and A. Villers, "Les formes moléculaires du PSA," *Progrès en Urol.*, vol. 17, no. 2, pp. 165–171, 2007, doi: 10.1016/s1166-7087(07)92255-1.
- [132] G. A. MOUDJARI Lydia, "L'intérêt du dosage du PSA dans certaines manifestations cliniques de la prostate (Hypertrophie bénigne et cancer) et sa corrélation avec la testostérone Pr," Université M'hamed Bougara Boumerdes, 2016.
- [133] C. Egrot, "PSA et dépistage du cancer de la prostate : enjeux , controverses et perspectives . Le PPSAwatch ® : un POC test prometteur," 2018.
- [134] Haute Autorité de Santé, "Référentiel de pratiques: Détection précoce du cancer de la prostate," *Actual. du référentiel Prat. l'examen périodique santé*, 2013, [Online]. Available: http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_005/co/Module_HBP_2.html.
- [135] L. Nogueira, R. Corradi, and J. A. Eastham, "Prostatic specific antigen for Prostate Cancer detection," *Int. Braz J Urol*, vol. 35, no. 5, pp. 521–529, 2009, doi: 10.1590/S1677-55382009000500003.
- [136] M. Deborah V. Spencer, "Prostate Specific Antigen Testing: An Update," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2013.
- [137] A. Sarivalasis, M. L. Amram, and P. Y. Dietrich, "Marqueurs tumoraux: Quelle utilité en pratique clinique?," 2013. [Online]. Available: https://www.revmed.ch/view/477847/3987591/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2013-20s_sa06_art06.pdf.
- [138] T. Brett, "Prostate specific antigen," *Aust. Fam. Physician*, vol. 40, no. 7, pp. 497–500, 2011, doi: 10.1177/1084822315617142.
- [139] M. Wilbaux, "Applications de la modélisation à l'analyse des cinétiques des marqueurs tumoraux sériques," L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1, 2015.
- [140] S. Amani, E. T. El, and A. Maroua, "Le cancer colorectal : Etude épidémiologique et dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9," 2018.
- [141] M. F. Pichon, "Role of tumoral markers in the biological behaviour of solid tumours," *Immuno-Analyse Biol. Spec.*, vol. 19, no. 5 SPEC. ISS., pp. 241–249, 2004, doi: 10.1016/j.immbio.2004.07.007.
- [142] A. MEDJDOUB, "Facteurs de risque et étude de quelques marqueurs biologiques circulants dans le cancer du sein dans l'Ouest Algérien.," 2013.
- [143] 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. Spec.*, vol. 8, no. 4, pp. 218–220, 1993, doi: 10.1016/S0923-2532(05)80003-1.
- [144] B. Landi, "Les marqueurs tumoraux des cancers digestifs," 2004.

- [145] N. Eche, “Markers of digestive cancers: Colon, rectum, pancreas, liver,” *Immuno-Analyse Biol. Spec.*, vol. 19, no. 5 SPEC. ISS., pp. 279–285, 2004, doi: 10.1016/j.immbio.2004.07.005.
- [146] A. Gireada, I. Balescu, N. Bacalbasa, C. Balalau, M. C. T. Dimitriu, and D. Navolan, “The role of CA125 in diagnosis and follow-up of the patients with ovarian cancer,” *Gineco.eu*, vol. 12, no. 1, pp. 25–28, 2016, doi: 10.18643/gie.u.2016.25.
- [147] G. CARCENAC, “intérêt dans le suivi des tumeurs épithéliales ovariennes en cours de chimiothérapie adjuvante,” Université de LIMOGES, 2002.
- [148] P. Charkhchi, C. Cybulski, J. Gronwald, F. O. Wong, S. A. Narod, and M. R. Akbari, “CA125 and Ovarian Cancer: Comprehensive review,” *Shipp. World Shipbuild.*, vol. 208, no. 4233, pp. 46–48, 2007, doi: 10.1190/1.9781560802662.ch1.
- [149] A. A. Terentiev and N. T. Moldogazieva, “Alpha-fetoprotein: A renaissance,” *Tumor Biol.*, vol. 34, no. 4, pp. 2075–2091, 2013, doi: 10.1007/s13277-013-0904-y.
- [150] M. Lydia and G. Amel, “L’ intérêt du dosage du PSA dans certaines manifestations cliniques de la prostate (Hypertrophie bénigne et cancer) et sa corrélation avec la testostérone,” 2016.
- [151] R. Sapin, “Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 69, no. 5, pp. 415–425, 2008, doi: 10.1016/j.ando.2008.04.002.
- [152] K. Even, “Développement d’outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein,” p. 279, 2012, [Online]. Available: <http://www.theses.fr/2012AIXM4019>.
- [153] M. E. Koivunen and R. L. Krogsrud, “Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories,” *Lab. Med.*, vol. 37, no. 8, pp. 490–497, 2006, doi: 10.1309/MV9RM1FDLWAUWQ3F.
- [154] “ELISA Types de test - Berthold Technologies GmbH & Co.” [Online]. Available: <https://www.berthold.com/fr-fr/bio-analyses/applications/elisa/elisa-types-de-test/>.
- [155] R. Lafont, “Techniques immunologiques.” <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html#haut>.
- [156] W. R. G. Baeyens *et al.*, “Chemiluminescence-based detection: principles and analytical applications in flowing streams and in immunoassays,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 17, no. 6–7, pp. 941–953, 1998, doi: 10.1016/S0731-7085(98)00062-4.
- [157] M. Leban *et al.*, “REVUES GÉNÉRALES ET ANALYSES PROSPECTIVES L ’ avenir des marqueurs tumoraux : l ’ exploitation de leur cinétique . Étude CNBH 2004 — 2006 , de la rédaction d ’ un cahier des charges aux essais des logiciels existants Kinetics of tumor markers : Good tools,” 2008, doi: 10.1016/j.immbio.2008.02.007.
- [158] L. Vialle, “Laboratoire Vialle - UTILISATION DE LA CINÉTIQUE DES MARQUEURS TUMORAUX,” *Laboratoire Vialle 10 000 BIO n° 77*, 2007. <https://www.labovialle.com/archives/50-articles-parus-en-2007/76-utilisation-de-la-cinetique-des-marqueurs-tumoraux>.

- [159] J. Riedinger and N. Eche, “Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation Biochimie,” in *Biochimie .COLLOQUE DU SNBH 2005*, SPECTRA BI., Toulouse, 2005, pp. 1–6.
- [160] D. F. D. du Roure, “Marqueurs tumoraux. Notion de valeurs usuelles :,” *DOCPLAYER*, 2011. <https://docplayer.fr/7056973-Marqueurs-tumoraux-notion-de-valeurs-usuelles.html>.
- [161] M. F. Pichon, N. Eche, J. P. Basuyau, and J. M. Riedinger, “Surveillance biologique en cancérologie : problèmes rencontrés avec les dosages de marqueurs tumoraux,” *Immuno-Analyse Biol. Spec.*, vol. 22, no. 1, pp. 34–40, 2007, doi: 10.1016/j.immbio.2006.11.004.
- [162] H. Delacour, “La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique,” vol. 63, no. 2, pp. 145–154, 2005, [Online]. Available: <https://www.reseau-naissance.fr/data/mediashare/t3/pr3xql3uzbdbgvdkpemed657ohvpki-org.pdf>.
- [163] Société canadienne du cancer, “Stress - Société canadienne du cancer,” 2021. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-a-risk-factor/stress/?region=on>.
- [164] A. Zanut *et al.*, “Insights into the mechanism of coreactant electrochemiluminescence facilitating enhanced bioanalytical performance,” *Nat. Commun.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1038/s41467-020-16476-2.
- [165] J. Wu and H. X. Ju, “Clinical immunoassays and immunosensing,” *Compr. Sampl. Sample Prep.*, vol. 3, pp. 143–167, 2012, doi: 10.1016/B978-0-12-381373-2.00071-5.
- [166] F. Du, Y. Chen, C. Meng, B. Lou, W. Zhang, and G. Xu, “Recent advances in electrochemiluminescence immunoassay based on multiple-signal strategy,” *Curr. Opin. Electrochem.*, vol. 28, p. 100725, 2021, doi: 10.1016/j.coelec.2021.100725.
- [167] M. M. Richter, “ELECTROCHEMILUMINESCENCE,” in *Optical Biosensors*, vol. 2, Elsevier, 2008, pp. 317–384.
- [168] National Institutes of Health National Cancer Institute, “Risk Factors: Age - National Cancer Institute,” *Cancer Causes and Prevention*, 2021. .
- [169] V. N. Anisimov, “Biology of aging and cancer,” *Cancer Control*, vol. 14, no. 1, pp. 23–31, 2007, doi: 10.1177/107327480701400104.
- [170] O. M. de la Santé, “age oms,” 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [171] 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]. Available: <http://gco.iarc.fr/>.
- [172] G. Edgren, L. Liang, H. O. Adami, and E. T. Chang, “Enigmatic sex disparities in cancer incidence,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 27, no. 3, pp. 187–196, 2012, doi: 10.1007/s10654-011-9647-5.
- [173] R. A. Mahumud, K. Alam, J. Dunn, and J. Gow, “The burden of chronic diseases

- among Australian cancer patients: Evidence from a longitudinal exploration, 2007-2017,” *PLoS One*, vol. 15, no. 2, pp. 2007–2017, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0228744.
- [174] K. S. Ogle, G. M. Swanson, N. Woods, and F. Azzouz, “Cancer and comorbidity: Redefining chronic diseases,” *Cancer*, vol. 88, no. 3, pp. 653–663, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000201)88:3<653::AID-CNCR24>3.0.CO;2-1.
- [175] A. W. Smith *et al.*, “Cancer, comorbidities, and health-related quality of life of older adults,” *Health Care Financ. Rev.*, vol. 29, no. 4, pp. 41–56, 2008.
- [176] M. Sogaard, R. W. Thomsen, K. S. Bossen, H. T. Sorensen, and M. Norgaard, “The impact of comorbidity on cancer survival: A review,” *Clin. Epidemiol.*, vol. 5, no. SUPP 1, pp. 3–29, 2013, doi: 10.2147/CLEP.S47150.
- [177] D. Sarfati *et al.*, “Identifying important comorbidity among cancer populations using administrative data: Prevalence and impact on survival,” *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. e47–e56, 2016, doi: 10.1111/ajco.12130.
- [178] M. Balic *et al.*, “Prevalence of comorbidity in cancer patients scheduled for systemic anticancer treatment in Austria: A cross-sectional multicentre observational study,” *Memo - Mag. Eur. Med. Oncol.*, vol. 12, no. 4, pp. 290–296, 2019, doi: 10.1007/s12254-019-00542-7.
- [179] T. Hasin *et al.*, “Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 68, no. 3, pp. 265–271, 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.053.
- [180] A. Banke *et al.*, “Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: A long-term follow-up study,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 18, no. 3, pp. 260–266, 2016, doi: 10.1002/ejhf.472.
- [181] A. Cuomo *et al.*, “Cancer Risk in the Heart Failure Population: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Implications,” *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 23, no. 1, 2021, doi: 10.1007/s11912-020-00990-z.
- [182] T. Stocks *et al.*, “Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project,” *Hypertension*, vol. 59, no. 4, pp. 802–810, 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.
- [183] H. B. El-Serag, H. Hampel, and F. Javadi, “The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 3, pp. 369–380, 2006, doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.007.
- [184] R. Huxley, A. Ansary-Moghaddam, A. Berrington De González, F. Barzi, and M. Woodward, “Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies,” *Br. J. Cancer*, vol. 92, no. 11, pp. 2076–2083, 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602619.
- [185] E. Friberg, N. Orsini, C. S. Mantzoros, and A. Wolk, “Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis,” *Diabetologia*, vol. 50, no. 7, pp. 1365–1374, 2007, doi: 10.1007/s00125-007-0681-5.
- [186] S. C. Larsson, C. S. Mantzoros, and A. Wolk, “Diabetes mellitus and risk of breast

- cancer: A meta-analysis,” *Int. J. Cancer*, vol. 121, no. 4, pp. 856–862, 2007, doi: 10.1002/ijc.22717.
- [187] S. C. Larsson, N. Orsini, K. Brismar, and A. Wolk, “Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: A meta-analysis,” *Diabetologia*, vol. 49, no. 12, pp. 2819–2823, 2006, doi: 10.1007/s00125-006-0468-0.
- [188] S. C. Larsson, N. Orsini, and A. Wolk, “Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, no. 22, pp. 1679–1687, 2005, doi: 10.1093/jnci/dji375.
- [189] J. S. Kasper and E. Giovannucci, “A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 15, no. 11, pp. 2056–2062, 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0410.
- [190] R. Kaaks, “Plasma insuline, IGF-I et cancer du sein,” *Gynécologie Obs. Fertil.*, vol. 29, no. 3, pp. 185–191, 2001, doi: 10.1016/s1297-9589(00)00047-3.
- [191] K. Gariani, C. Tran, and J. Philippe, “Diabète et cancer: Une association pernicieuse,” *Rev. Med. Suisse*, vol. 6, no. 252, pp. 1193–1198, 2010.
- [192] () Association Lalla Salma de lutte contre le cancer, “Epidémiologie - Etudes des facteurs de risques,” *Plan Natl. prévention contrôle du cancer*, vol. 1, no., pp. 1–476, [Online]. Available: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/PNPCC_-_Vol_1_-_AXE_EPIDEMIOLOGIE_ETUDES_DES_FACTEURS_DE_RISQUES.pdf.
- [193] S. Simon, “How Family History Really Affects Your Cancer Risk.” 2017, [Online]. Available: <https://www.cancer.org/latest-news/how-family-history-really-affects-your-cancer-risk.html>.
- [194] M. Hamdichérif *et al.*, “Cancers liés au tabac dans la wilaya de Sétif (Algérie) : incidence, tendance, survie et prévention,” *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 57, no. 2009, p. S29, 2009, doi: 10.1016/j.respe.2009.02.101.
- [195] A. Ibrahim Khalil, K. Bendahhou, R. Saile, S. Afghar, H. Mestaghanmi, and A. Benider, “Antécédent familial et âge de survenue du cancer du sein chez les patientes triples-négatives ou non triples-négatives prises en charge au centre Mohammed VI pour le traitement des cancers,” *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 64, no. 2016, p. S150, 2016, doi: 10.1016/j.respe.2016.03.086.
- [196] P. D. P. Pharoah, N. E. Day, S. Duffy, D. F. Easton, and B. A. J. Ponder, “Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis,” *Int. J. Cancer*, vol. 71, no. 5, pp. 800–809, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970529)71:5<800::AID-IJC18>3.0.CO;2-B.
- [197] F. Coussy *et al.*, “Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 39, no. 5, pp. 296–301, 2011, doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.10.018.
- [198] L. A. et Coll, “Laboratoire Vialle - INTERET DU DOSAGE DU CA 125 DANS LE BILAN D’EXTENSION DU CANCER DU SEIN,” *laboratoire vialle*, 2018. <https://labovialle.com/archives/327-articles-parus-en-2019/722-interet-du-dosage-du-ca-125-dans-le-bilan-d-extension-du-cancer-du-sein>.

- [199] A. Medjdoub, Z. Tahari, T. Sahraoui, F. Z. Tahari, L. Belhabri, and F. Z. El Kebir, "Intérêt clinique du dosage CA15-3 dans la surveillance du cancer du sein : à propos de 112 cas de l'Ouest algérien," *J. Africain du Cancer*, vol. 5, no. 1, pp. 32–36, 2013, doi: 10.1007/s12558-012-0246-5.
- [200] L. Dalenc, "Le CA 15-3 : quel intérêt dans le bilan d'extension systématique ?," vol. 1, pp. 314–319.
- [201] J.-M. Riedinger, "Méthodes biologiques d'évaluation de l'efficacité des traitements des cancers du sein métastatiques : intérêt des marqueurs tumoraux circulants sériques et de l'étude de leur cinétique," *Cancer du sein en Situat. métastatique*, pp. 53–58, 2010, doi: 10.1007/978-2-8178-0076-9_6.
- [202] J. J. Fennell, E. C. COVENEY, J. G. GERAGHTY, F. SHERRY, E. W. McDERMOTT, and M. J. Duff, N. J. O'HIGGINS, "The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management," *Int. J. Biol. Markers*, vol. 10, no. 1, pp. 35–41, 1995, doi: 10.1177/172460089501000107.
- [203] A. Laffont, V. Goussot, A. Berriolo-Riedinger, and J.-M. Riedinger, "John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - CA 125 assay in the extension assessment of newly diagnosed breast cancers_ why and how_," vol. 76, no. 5, pp. 553–61, doi: 10.1684/abc.2018.1368.
- [204] H. Grönberg, "Prostate cancer epidemiology," *Lancet*, vol. 361, no. 9360, pp. 859–864, 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12713-4.
- [205] Z. Moqaddem *et al.*, "EPIDEMIOLOGICAL AND GENETICAL PROFILE OF PROSTATE CANCER CASES IN TLEMCEN, WEST ALGERIA," *Acta Heal.*, vol. 4, no. 2, pp. 276–283, 2019.
- [206] A. Villers *et al.*, "Dépistage du cancer de la prostate Recommandations de l'Association française d'urologie (AFU) Screening of prostate cancer," *mise au point*, vol. XIII, no. 4, pp. 173–176, 2004.
- [207] F. Salmi and H. Jouhadi, "Étude Du Profil Épidémiologique Du Cancer De La Prostate Dans Une Population Marocaine," *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 66, p. S157, 2018, doi: 10.1016/j.respe.2018.03.103.
- [208] A. S. Whittemore *et al.*, "Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 141, no. 8, pp. 732–740, 1995, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117495.
- [209] E. D. Crawford, "Epidemiology of prostate cancer," *Urology*, vol. 62, no. 6 SUPPL. 1, pp. 3–12, 2003, doi: 10.1016/j.urology.2003.10.013.
- [210] J. W. W. Coebergh, M. L. G. Janssen-Heijnen, P. N. Post, and P. P. A. Razenberg, "Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 52, no. 12, pp. 1131–1136, 1999, doi: 10.1016/S0895-4356(99)00098-0.
- [211] O. Cussenot and G. Cancel-Tassin, "Update on genetic predisposition to prostate cancer," *Bull. Cancer*, vol. 102, no. 1, pp. 65–72, 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2014.12.007.

- [212] H. Lilja, D. Ulmert, and A. J. Vickers, "Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 8, no. 4, pp. 268–278, 2008, doi: 10.1038/nrc2351.
- [213] P.-O. BOSSET and A. D. LA TAILLE, "TUMEURS DE LA PROSTATE." .
- [214] K. K. Kamaleshwaran, B. R. Mittal, C. N. B. Harisankar, A. Bhattacharya, S. K. Singh, and A. K. Mandal, "Predictive value of serum prostate specific antigen in detecting bone metastasis in prostate cancer patients using bone scintigraphy," *Indian J. Nucl. Med.*, vol. 27, no. 2, pp. 81–84, 2012, doi: 10.4103/0972-3919.110683.
- [215] J. M. Wolff, R. Bores, P. K. Jung, U. Buell, and G. Jakse, "Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer," *Urol. Int.*, vol. 56, no. 3, pp. 169–173, 1996, doi: 10.1159/000282834.
- [216] R. Villani, A. Roosendaal, P. Hämmerli, and C. E. Iselin, "PSA et IRM: comment s'en servir de façon raisonnable pour la détection du cancer de la prostate," *Urol. der Prax.*, vol. 22, no. 4, pp. 153–159, 2020, doi: 10.1007/s41973-020-00118-7.
- [217] S. J. Freedland *et al.*, "PSA in the New Millennium: A Powerful Predictor of Prostate Cancer Prognosis and Radical Prostatectomy Outcomes - Results from the SEARCH Database," *Eur. Urol.*, vol. 53, no. 4, pp. 758–766, 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2007.08.047.
- [218] L. Perron and N. Vandal, "DU QUÉBEC L ' incidence du cancer colorectal selon le sexe et le site anatomique Aperçu du cancer au Québec," pp. 1–2, 2006.
- [219] W. E. Naugler *et al.*, "Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production," *Science (80-.)*, vol. 317, no. 5834, pp. 121–124, 2007, doi: 10.1126/science.1140485.
- [220] ECN, "Item 155 – Tumeurs du pancréas," *Univ. Médicale Virtuelle Francoph. -*, pp. 1–9, 2009.
- [221] 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.
- [222] C. O. M. Jasirwan, A. Fahira, L. Siregar, and I. Loho, "The alpha-fetoprotein serum is still reliable as a biomarker for the surveillance of hepatocellular carcinoma in Indonesia," *BMC Gastroenterol.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s12876-020-01365-1.
- [223] Pecking A ; Bellet D., "Les marqueurs tumoraux," *Feuill. Biol.*, vol. 52, no. 302, pp. 45–55, 2011.
- [224] D. Bellet, "Utilisation raisonnée des marqueurs tumoraux," *EMC - Trait. médecine AKOS*, vol. 1, no. 1, pp. 1–5, 2006, doi: 10.1016/s1634-6939(06)75200-0.
- [225] N. Guo and Z. Peng, "Does serum CA125 have clinical value for follow-up monitoring of postoperative patients with epithelial ovarian cancer? Results of a 12-year study," *J. Ovarian Res.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s13048-017-0310-y.
- [226] G. Funston, W. Hamilton, G. Abel, E. J. Crosbie, B. Rous, and F. M. Walter, "The

diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study,” *PLoS Med.*, vol. 17, no. 10, pp. 1–18, 2020, doi: 10.1371/journal.pmed.1003295.

- [227] M. Masson, D., Le Boterff, C., Lacroix, H., Denis, M., Dabouis, G., Lustenberger, P., & Denis, “Auto-anticorps anti-p53 et marqueurs sériques, NSE et CYFRA 21-1, dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires,” *Immuno-Analyse Biol. Spécialisée*, vol. 16(1), no. 28–33, pp. 4–9, 2000, doi: 10.1016/s0923-2532(01)80006-5.
- [228] E. Cart-tanneur, “Place des marqueurs tumoraux dans les cancers de l’utérus et de l’ovaire,” *Eurofins biomnis*, 2015. <https://www.eurofins-biomnis.com/fr-int/biomnis-live/lumière-sur-international/place-marqueurs-tumoraux-cancers-de-luterus-de-lovaire/#>.