



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique  
جامعة البليدة 1  
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biotechnologies & Agro-Ecologie

### *Mémoire*

*En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique*

### *Option*

*Biotechnologie et Pathologie Moléculaire*

### *Thème*

**Intérêt du dosage des marqueurs tumoraux des antigènes :  
carcino embryonnaire (ACE) et carbohydate (CA19.9) dans  
Le diagnostic et le suivi des patients atteints du cancer colorectal**

*Présenté par Melle Khobzaoui Achouak et Melle Habbachi Asmaa*

*Devant le Jury :*

<i>Mme Djazouli Alim FZ</i>	<i>PROFESSEUR</i>	<i>USDB1</i>	<i>Président (e)</i>
<i>Mme Guessaibia N</i>	<i>MCA</i>	<i>USDB1</i>	<i>Examineur (ice)</i>
<i>Pr Bouchedoub Y</i>	<i>PROFESSEUR</i>	<i>CAC, Blida</i>	<i>Promoteur (ice)</i>
<i>Mme Benazouz F</i>	<i>MAA</i>	<i>USDB1</i>	<i>Co-Promoteur (ice)</i>

*Session 2021 / 2022*

## **Remerciements**

*Nous remercions tout d'abord Dieu le tout puissant qui nous a donné la force, la patience et La volonté pour réaliser ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements à notre promoteur monsieur BOUCHEDOUB, chef service et professeur au niveau de laboratoire d'analyses service anti Cancer à l'hôpital Frantz Fanon Blida de nous avoir accueilli et encadré durant notre stage, pour son aide et son suivi, et ses discussions qui nous avons beaucoup aidé au cours de nos recherches.*

*Nous vifs remerciements à notre Co-promotrice madame BENAZOUC, pour leur patience, disponibilité, sa gentillesse et surtout ses judicieux conseils.*

*Nos remerciements s'adressent également avec plus grande gratitude Madame DJAZOULI ALIM, qui a accepté de présider le jury de ce mémoire. Nous remercions également Madame GUESSAIBI Ad' avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinatrice.*

*Nos sentiments de profonde gratitude vont à nos enseignants qui tout au long des années d'études nous ont transmis leur savoir sans réserve.*

*Un grand merci aux parents car ce travail représente un petit fruit de leur souffrance et qui sans eux nous ne pouvons traverser ses longues années d'étude et de travail.*

*Nous joignons ces remerciements à toute l'équipe du laboratoire de service anti cancer de l'hôpital Franz fanon blida ; Rahmani Imen, Bahria Bouchra, Hemma Rym, Khelaf Yasmine, Lemdani Fouzia.*

*Enfin, dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements à tous nos proches, nos amis et nos collègues pour leur soutien et leur encouragement.*

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Liste des abréviations

## RESUME

## Introduction.....01

## Chapitre 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

### I. Rappels structuraux du colon et du rectum.....02

1. Aspect Anatomie du côlon et du rectum.....02
2. Histologie.....03
3. Physiologie.....04

### II. Cancer colorectal.....05

1. Définition et Généralités du Cancer colorectal.....05
2. Classification TNM de cancer colorectal.....06
3. Les stades de cancer colorectal.....06
4. Symptômes de cancer colorectal.....07
5. Facteurs de risques.....07
6. Pathogénèses.....08

#### 6.1 Mécanismes moléculaires de l'initiation des cellules cancéreuses.....09

- 6.1.1 Instabilité chromosomique ou voie suppressible.....09
- 6.1.2 Instabilité micro satellitaire.....09
- 6.1.3 Instabilité épigénétique.....09

#### 6.2 Les différentes voies de signalisations de développement de cancer colorectale...09

- 6.2.1 Voies P53.....09
- 6.2.2 Voie Wnt/APC/ $\beta$ -caténine.....10
- 6.2.3 Voie RAS/MAPK.....10
- 6.2.4 Voies TGF $\beta$ /Smad.....11

#### 7. Dépistage.....11

#### 8. Diagnostic.....11

#### 9. Traitement.....13

##### 9.1 Chirurgie.....13

##### 9.2 Chimiothérapie.....13

##### 9.3 Radiothérapie.....13

##### 9.4 Thérapies ciblées.....13

<b>III. Les marqueurs tumoraux.....</b>	<b>14</b>
1. Définition.....	14
2. Histoire.....	14
3. Classification des marqueurs circulantes.....	14
4. Le marqueur idéal.....	15
5. Antigène carcino-embryonnaire ACE.....	15
6. Carbohydate antigène CA 19.9.....	16
<b>Chapitre 2 : MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>17</b>
<b>I.Patients.....</b>	<b>17</b>
1.Critères d'inclusion.....	17
2.Critères d'exclusion.....	17
<b>II.Matériel.....</b>	<b>17</b>
1. Matériel biologique.....	17
2. Matériel non biologique.....	17
<b>III. Méthodes.....</b>	<b>17</b>
1. Anamnèse.....	17
2. Prélèvement et conservation des échantillons.....	18
<b>IV. Principe de dosage des marqueurs tumoraux étudiés.....</b>	<b>19</b>
1. Les étapes de technique ECL.....	19
2. Mode d'opérateur.....	20
<b>V. Analyses statistiques.....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 3 : RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>22</b>
<b>I. Données épidémiologiques.....</b>	<b>21</b>
1. Répartition nos patients en fonction du sexe.....	21
2. Répartition nos patients selon les tranches d'âge.....	22
<b>II. Statut général des patients.....</b>	<b>23</b>
1. Répartition de nos patients selon wilaya d'origine .....	23
2. Répartition nos patients selon le service.....	24
3. Répartition nos patients en fonction du symptôme.....	25
4. Répartition nos patients selon la localisation de tumeur.....	26
5. Répartition de localisation de la tumeur selon le sexe.....	27
6. Répartition nos patients selon les antécédents familiales.....	28
7. Répartition nos patients selon les facteurs de risque.....	29
<b>III. Marqueurs tumoraux.....</b>	<b>31</b>
1. Taux des marqueurs tumoraux selon le sexe.....	31
2. Répartition d'ACE et CA19.9 selon les traitements thérapeutiques.....	32
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>37</b>

<b>REFERENCES.....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>40</b>

## *Liste des abréviations*

**ACE** : Antigène carcino-embryonnaire

**AFP** : Alpha-Foetoprotéine

**APC** : Adenomatous Polyposis Coli

**ASCO**: American Society of clinical oncology

**CA19-9** : Carbohydre antigène 19-9

**CAC** : Centre de lutte contre le cancer

**CCR**: Cancer colorectal

**CG**: Cytosine-Guanine

**CPG**: Déoxycytidine Phosphate Déoxyguanosine

**ECL**: électro-chimiluminescence

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor

**GDP**: Guanosine Diphosphate

**GSK3 $\beta$** : Glycogène synthase kinase-3 Béta

**GTP**: Guanosine Triphosphate

**HRAS**: Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene

**HRAS**: Harvey Rat Sarcome Viral Oncogène homologue

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique nucléaire

**MDM2** : Murine Double Minute 2

**MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin

**MMR** : Mismatch Repair

**MSI** : Microsatellite instability

**MT** : Marqueurs tumoraux

**PI3K**: Phosphatidylinositol 3-kinase

**SMAD**: Suppressor of Mothers against Decapentagénic

**TGFβ** :Transphorming Growth Factor beta

**TGFβ**:Transforming Growth Factor beta

**TNM**: Tumor node metastas

**TP53**: Tumor protein p53

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

**WNT**:Wingless Integration Site

**Wnt**: Wingless-related MMTV integration site

*Liste des tableaux*

**Tableau I :** Classification TNM du cancer colorectal.....06

**Tableau II:** les différents facteurs de risque de cancer colorectal.....06

**Tableau III:**Diagnostic du cancer colorectal.....12

**Tableau IV:**Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants.....15

**Tableau V :** Répartition de taux des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 selon le sexe..31

## *Liste des figures*

<b>Figure 01</b> : anatomie du colon-rectum.....	02
<b>Figure 02</b> : les différentes couches de la paroi colorectale.....	03
<b>Figure 03</b> : Les figures montrent, en coloscopie, l'aspect d'un colon normal (A) et comment se présente un polype colique pédiculé (B).....	05
<b>Figure 04</b> : Les différents stades de développement des cancers du côlon.....	05
<b>Figure 05</b> : Séries typiques de mutations acquises au cours du développement d'un cancer colorectal .....	08
<b>Figure 06</b> : Voie Wnt/APC/ $\beta$ -caténine. Caténine.....	10
<b>Figure 07</b> : Voie de signalisation de RAS.....	11
<b>Figure 08</b> : Méthode électrochimiluminescence par sandwich.....	21
<b>Figure09</b> : Répartition des patients atteints d'un CCR selon le sexe.....	21
<b>Figure 10</b> : répartition des patients atteints d'un CCR selon la tranche d'âge. ....	22
<b>Figure 11</b> : répartition nos patients selon wilayad'origine .....	23
<b>Figure 12</b> : Répartition nos patients selon le service.....	24
<b>Figure 13</b> : répartition nos patients selon les signes cliniques.....	25
<b>Figure 14</b> : Répartition nos patients selon la localisation de la tumeur.....	26
<b>Figure 15</b> :Répartitionlocalisation de la tumeur selon le sexe.....	27
<b>Figure 16</b> : Répartition nos patients selon les antécédents familiales.....	28
<b>Figure 17</b> : répartition nos patients selon les facteurs de risque.....	29
<b>Figure 18</b> : Répartition de CA19.9 selon les traitements thérapeutiques.....	31
<b>Figure 19</b> : Répartition d'ACE selon les traitements thérapeutiques.....	32

## **Résumé**

Le cancer colorectal représente un réel problème de santé, c'est le troisième cancer diagnostiqué dans le monde, dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et l'alcool.

Les marqueurs tumoraux sont des marqueurs de présence de nombreuses tumeurs, leurs sensibilités et leurs spécificités sont variables.

Notre travail repose sur une étude de 40 patients atteints de cancer colorectal soit de 11 femmes et 29 hommes aux niveaux de laboratoire Centre de lutte contre le cancer à Franz Fanon wilaya de Blida.

Notre étude se concentre sur le dosage des marqueurs tumoraux Antigène carcino-embryonnaire et Carbohydre antigen 19-9 afin de déterminer leur intérêt dans le diagnostic, pronostic et le suivi des patients traités par les traitements thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie) et la chirurgie. Nous avons utilisé la technique électrochimiluminescence par l'automate Cobas e 411 qui est basée sur la méthode sandwich.

Les résultats obtenus révèlent une prédominance masculine soit 74% avec un sex-ratio de 2,8, la tranche d'âge la plus touchée est plus de 50 ans. Par ailleurs, nos résultats obtenus montrent que le taux d'Antigène carcino-embryonnaire et le Carbohydre antigen 19-9 ont des valeurs positives moins de la négative chez les malades qui ont en post traitement thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie) de cela la réponse des marqueurs tumoraux a été corrélée à l'efficacité des traitements. De plus, l'indication du marqueur tumoral est limitée dans le diagnostic et le dépistage des tumeurs colorectales. Son intérêt réside surtout dans le suivi des patients après intervention à des fins curatives ou sous traitement pour en évaluer l'efficacité. Un taux normal des marqueurs n'élimine pas la présence d'un cancer mais une augmentation de ce taux en cours de surveillance signifie la présence d'une récurrence de la maladie.

L'Antigène carcino-embryonnaire et le Carbohydre antigen 19-9 permettent de suivre l'évolution des cancers colorectaux. Ils constituent les meilleurs marqueurs pour évaluer le pronostic, l'efficacité thérapeutique et pour dépister les récurrences de façon précoce.

**Mots clé :** Cancer colorectal, marqueurs tumoraux, Antigène carcino-embryonnaire, Carbohydre antigen 19-9.

## Abstract

Colorectal cancer represents a real health problem, it is the third cancer diagnosed in the world, the frequency of which is gradually increasing. The risks of this pathology are linked to several factors including age, sex, heredity, diet, smoking and alcohol.

Tumor markers are markers of the presence of numerous tumors, their sensitivities and specificities are variable.

Our work is based on a study of 40 patients with colorectal cancer, 11 women and 29 men at the laboratory levels Center for the fight against cancer in Franz fanon wilaya de Blida.

Our study focuses on the dosage of tumor markers Antigène carcino-embryonnaire and Carbohydrate antigen 19-9 in order to determine their interest in the diagnosis, prognosis and follow-up of patients treated with therapeutic treatments (chemotherapy, radiotherapy) and surgery. We used the electrochemiluminescence technique by the Cobas e 411 automaton which is based on the sandwich method.

The results obtained reveal a male predominance of 74% with a Sex-ratio of 2.8, the most affected age group is over 50 years old. In addition, our results obtained show that the level of Antigène carcino-embryonnaire and Carbohydrate antigen 19-9 have positive values less than negative in patients who have post therapeutic treatment (chemotherapy, radiotherapy) of this the response of tumor markers has been correlated to the effectiveness of treatments. In addition, the indication of the tumor marker is limited in the diagnosis and screening of colorectal tumors. Its interest lies above all in the follow-up of patients after intervention for curative purposes or under treatment to assess its effectiveness. A normal level of markers does not rule out the presence of cancer, but an increase in this level during monitoring means the presence of a recurrence of the disease.

The Antigène carcino-embryonnaire and the Carbohydrate antigen 19-9 make it possible to follow the evolution of colorectal cancers. They are the best markers for assessing prognosis, therapeutic efficacy and for detecting recurrences early.

**Keywords:** Colorectal cancer, tumor markers, Antigène carcino-embryonnaire, Carbohydrate antigen 19-9.

## المخلص

يمثل سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية حقيقية، فهو ثالث سرطان يتم تشخيصه في العالم، ويتزايد انتشاره تدريجياً. ترتبط مخاطر هذه الحالة المرضية بعدة عوامل منها العمر والجنس والوراثة والنظام الغذائي والتدخين والكحول.

علامات الورم هي علامات على وجود العديد من الأورام، وتتنوع حساسيتها وخصوصياتها. يعتمد عملنا على دراسة أجريت على 40 مريضاً بسرطان القولون والمستقيم، أي 11 امرأة و29 رجلاً في المستويات المختبرية بمركز مكافحة السرطان في مستشفى فرنسا فانون بولاية البليدة.

تركز دراستنا على جرعة دلالاتالورم Antigène carcino-embryonnaire و Carbohydrate antigen 19-9 من أجل تحديد مدى اهتمامهم بالتشخيص ومتابعة المرضى المعالجين بالعلاجات الكيميائية (العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي) والجراحة. استخدمنا تقنية اللعاب الكهربائي بواسطة آلة Cobas e 411 والتي تعتمد على طريقة الساندويتش.

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها غلبة للذكور بنسبة 74٪ بنسبة الجنس 2.8، والفئة العمرية الأكثر تضرراً هي فوق 50 سنة. بالإضافة إلى ذلك، تظهر النتائج التي حصلنا عليها أن مستوى Antigène carcino-embryonnaire و Carbohydrate antigen 19-9 لهما قيم إيجابية أقل من سلبية في المرضى الذين خضعوا للعلاج (العلاج الكيميائي، العلاج الإشعاعي)، وقد ارتبطت استجابة علامات الورم بفعالية العلاج. بالإضافة إلى ذلك، فإن دلالة علامة الورم محدودة في تشخيص وفحص أورام القولون والمستقيم. يكمن اهتمامها قبل كل شيء في متابعة المرضى بعد التدخل للأغراض العلاجية أو تحت العلاج لتقييم فعاليته. لا يستبعد المستوى الطبيعي للعلامات وجود السرطان، لكن الزيادة في هذا المستوى أثناء المراقبة تعني وجود تكرار للمرض. يتيح كل من Antigène carcino-embryonnaire و Carbohydrate antigen 19-9 متابعة تطور سرطانات القولون والمستقيم. إنها أفضل العلامات لتقييم الإنذار والفعالية العلاجية واكتشاف التكرار مبكراً.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان القولون 19.9 antigen Carbohydrate، Antigène carcino-embryonnaire.

والمستقيم، دلالاتالأورام،

# **INTRODUCTION**

Le cancer colorectal (CCR) est une sorte de tumeur du tube digestif . Selon les statistiques mondiales sur le cancer, le cancer colorectal s'est classé troisième en termes d'incidence et deuxième en termes de mortalité dans le monde en 2020.C'est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et le troisième chez les hommes(Evelien et al,2019). Chez les femmes, l'incidence et la mortalité sont environ 25 % plus faibles que chez les hommes. De même, dans le rapport sur les statistiques du cancer en Chine de 2015, il a été constaté qu'au cours de la dernière décennie, l'incidence et la mortalité du cancer colorectal dans la population ont augmenté au fil du temps (Chen et al,2016). Sans aucun doute, la détection et le diagnostic précoces des tumeurs peuvent atteindre l'objectif d'un traitement précoce et améliorer considérablement le taux de guérison (Wei et al,2020) . Traditionnellement, la coloscopie et le diagnostic pathologique sont couramment utilisés pour diagnostiquer le cancer colorectal(CC Moreno et al,2016) . Cependant, de nombreuses études ont montré que la coloscopie et l'examen pathologique sont coûteux et invasifs. Il est donc particulièrement important d'explorer des marqueurs diagnostiques peu coûteux et moins traumatisants ( Mahasneh et al,2017).

La progression d'un néoplasie signifie la présence de certains marqueurs tumoraux (MT) ; on les trouve se forme d'enzymes, d'autres protéines ou peptides de faible poids moléculaire sécrétés par des tumeurs dans différents milieux biologiques. Comme ils peuvent aussi d'antigènes carbohydrates exprimer à la surface de la cellule cancéreuse.

Le développement des nouvelles techniques de dosage rapide avec l'emploi (utilisation) des anticorps monoclonaux a permis de mettre en évidence de très nombreux marqueurs tumoraux sériques d'un grand intérêt pour le diagnostic, la surveillance thérapeutique, l'évolution de la maladie et le pronostic des différents cancers(Prost et al,2002).

A fortiori, disposer d'un marqueur qui permettrait de poser l'indication d'une résection chirurgicale ou d'un traitement radio-chimio thérapeutique sur sa seule valeur positive ou négative serait une situation idéale ( Lévy et al,2006).

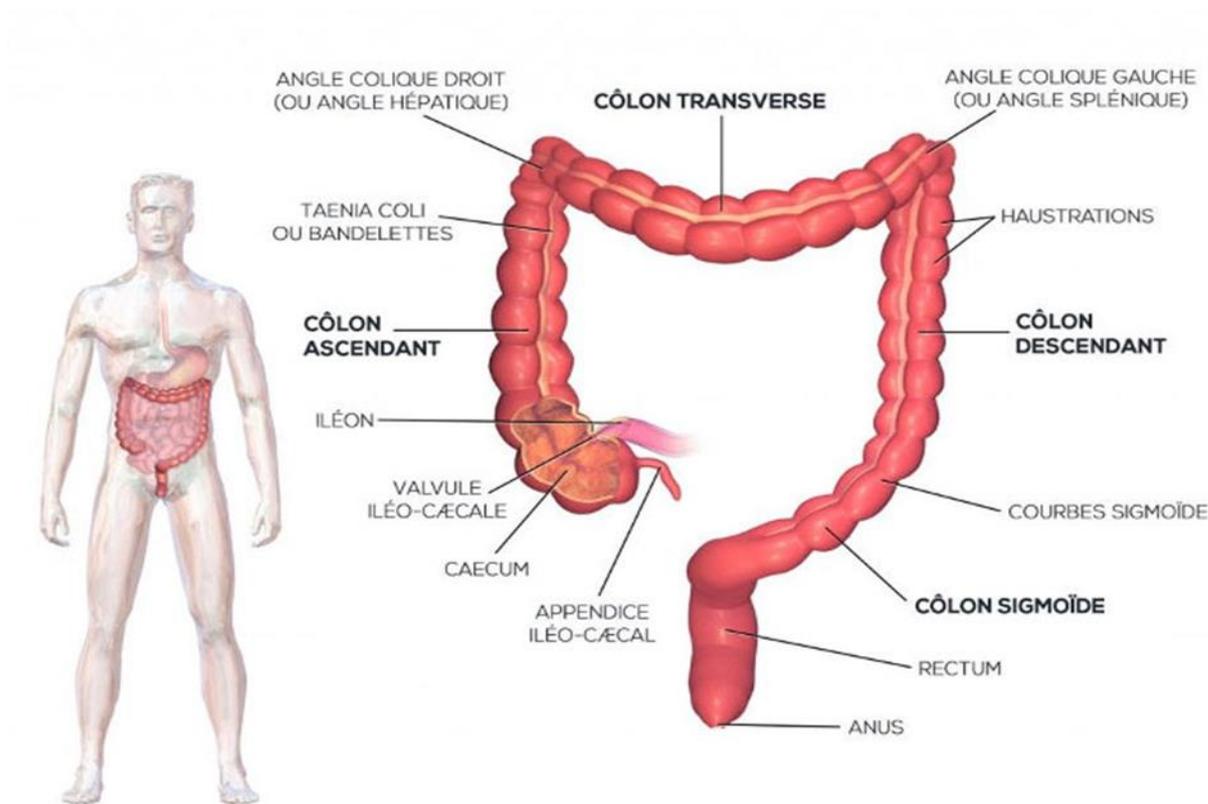
Afin de déterminer l'intérêt des MT (ACE, CA19.9) qui sont utilisés en oncologie digestive et précisément dans les CCR, nous avons exploré biologiquement 40 patients atteints de CCR, ont utilisé la technique électro-chimiluminescence (ECL) pour le dosage des marqueurs tumoraux l'antigène carbohydrate (CA19.9) et antigène carcino embryonnaire (ACE).Nous avons tracé comme objectif d'indiquer le rôle principal des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 dans le diagnostic et le pronostic et le suivi thérapeutique des patients atteints de cancer colorectal.

# I. Rappels structuraux du colon et du rectum

## 1. Aspect Anatomie du colon et du rectum

Le colon est un des segments du gros intestin, comprenant plusieurs parties distinctes appelées : Colon ascendant : il fait suite au caecum et remonte à droite jusqu'en Dessous du foie, ou il forme « l'Angle colique droit » ou « Angle Hépatique ». Colon transverse il va de l'angle colique droit à l'angle colique gauche Selon un trajet transversal légèrement oblique, en arrière et à gauche. Au Niveau du pôle inférieur de la rate il se coude selon un angle aigue appelé « Angle colique gauche » ou « Angle splénique ». Colon descendant il commence à l'angle colique gauche, il forme une Plicature qui peut faire obstacle au passage du contenu intestinal. Colon sigmoïde il fait suite au colon descendant et se situe dans la fosse iliaque gauche il pénètre dans le petit bassin en formant un S. Le colon Sigmoïde se trouve péristonisé et ancré dans la paroi abdominale par le Biais d'un mésocolon pourtant le nom de mésocolon sigmoïde (Sy hung et Bourouina, 2008).

Tandis que le rectum appartient aussi au petit bassin il comprend la partie terminale du tube digestif, il prolonge le colon sigmoïde, il est situé devant le sacrum; et il se spécifie par sa région renflée appelée ampoule rectale. Il est composé par deux parties, une partie supérieure qui fait immédiatement suite au colon sigmoïde et une partie sous-jacente le canal anal (Sy hung et Bourouina, 2008).

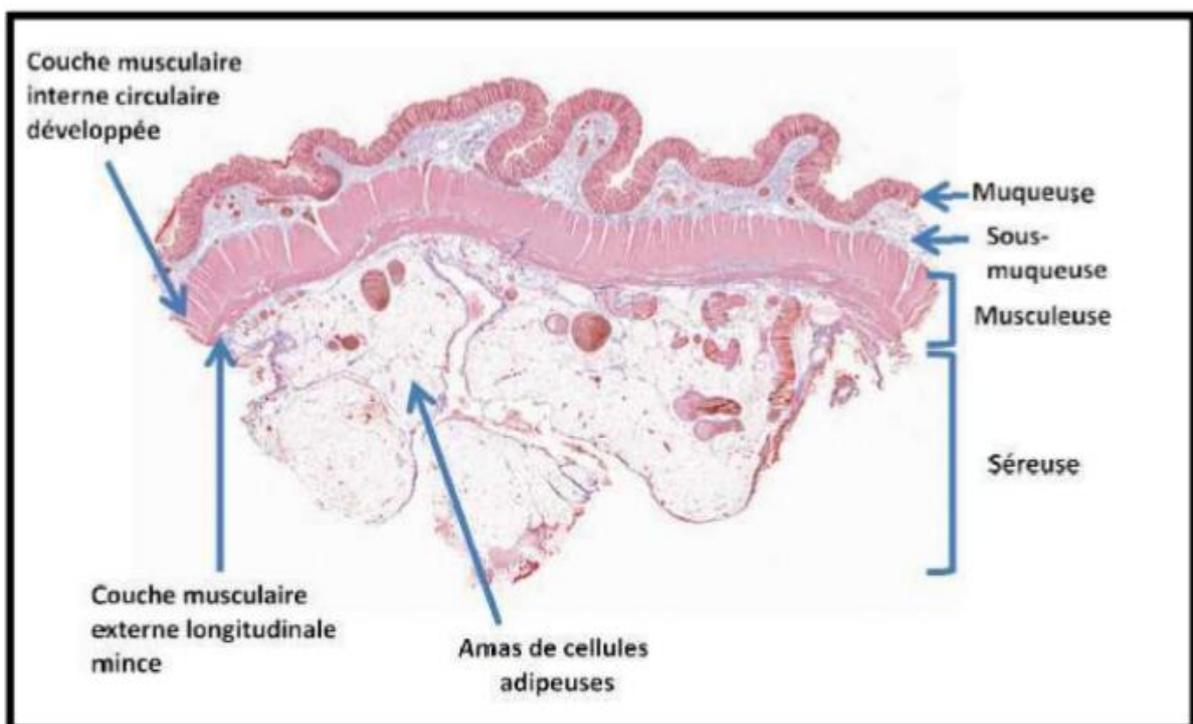


**Figure 01** : anatomie du colon-rectum (Sy hung et Bourouina, 2008).

## 2. Histologie du colon et du rectum

Les parois colique et rectale sont constituées de quatre couches :

- la couche muqueuse, comportant un épithélium de revêtement (rentrant dans la muqueuse en forme des cryptes dites « de Lieberkühn »), le chorion et une couche dite musculaire muqueuse (fine couche de tissus musculaires lisses).
- la couche sous-muqueuse, constituée d'un tissu conjonctif vascularisé et d'un réseau de nerfs sympathiques, le plexus nerveux de Meissner ou « plexus sous-muqueux de Meissner » ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse.
- la couche musculuse, qui comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, sont retrouvés des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach.
- la couche sous-séreuse ou mésorectum :
  - o Au niveau du côlon, la couche sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé de la séreuse (péritoine) en périphérie, Au niveau du moyen et du bas rectum, il n'existe pas à proprement parler de couche séreuse (pas de péritoine). Le tissu adipeux péri-rectal au-delà de la musculuse est nommé mésorectum.(Chevalier,2021).



**Figure02** :les différentes couches de la paroi colorectale(Renate ,2008).

### 3. Physiologie

La dégradation des aliments ne se poursuit pas dans le gros intestin, il reste néanmoins une digestion limitée de résidus par les bactéries intestinales (exemple de la cellulose). Comparée à la physiologie des autres viscères, celle du caecum et du côlon sigmoïde est relativement simple. Voici leurs principaux rôles :

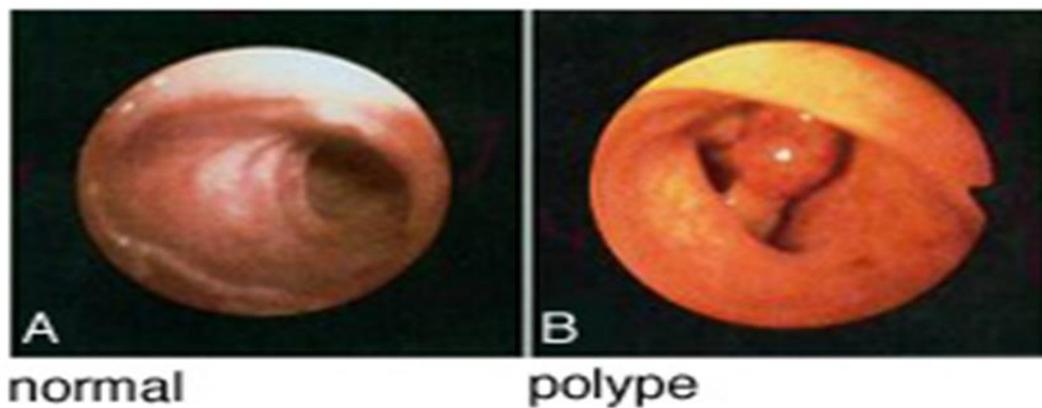
- Absorption d'eau et d'électrolytes ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ ), et sécrétion de  $\text{K}^+$  et de  $\text{HCO}_3^-$ . Ce rôle prédomine dans le caecum.
- Dégradation, par fermentation, des glucides non absorbés par l'intestin, avec formation de gaz. Ce rôle prédomine également dans le caecum.
- Dégradation des protéines et des cellules desquamées (putréfaction). Ce rôle prédomine à partir de la moitié du côlon transverse, côlon sigmoïde compris.
- Stockage et évacuation des déchets de l'alimentation.(Pierre ,2009).

## II. Cancer colorectal

### 1. Définition et Généralités du Cancer colorectal

Le cancer colorectal est une pathologie caractériser par la présence d'une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum sont des cellules qui se développent de manière incontrôlée et se propagent à l'échelle locale ou à des sites distants ( Aicha,2020).Il fait suite dans 60 % à 80 % des cas à une tumeur bénigne, appelée polype adénomateux ou adénome sont celles qui restent dans leur emplacement primaire sans envahir d'autres sites du corps (métastases)(Aicha , 2020). Les polypes intestinaux sont considérés comme précancéreuse et sont retiré immédiatement pour éviter qu'ils ne deviennent malins. (Tarini,2018).

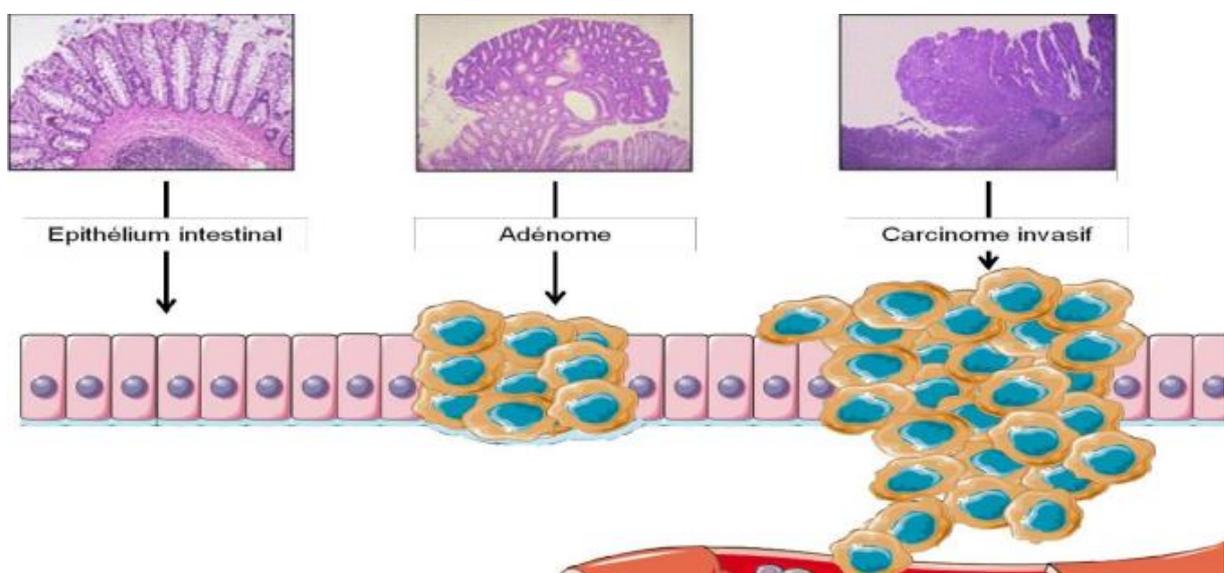
Plus de 90% des tumeurs du côlon et du rectum sont des adénocarcinomes et presque toutes trouvent leur origine dans un adénome bénin ou un polype ; c'est ce que l'on appelle la séquence adénome-carcinome. Une altération du matériel génétique (ADN dénaturé) provoquerait successivement des polypes, des cancers et finalement des métastases. (Puddu et al,2006).Environ 60 % des cancers touchent le côlon et 40 % le rectum. Dans leur grande majorité (70 %), les tumeurs du côlon se développent sur la dernière partie du côlon : le sigmoïde.



**Figure 03 :** Les figures montrent, en coloscopie, l'aspect d'un colon normal (A) et comment se présente un polype colique pédiculé (B)

Suivant son évolution, on distingue différents stades d'adénocarcinome :

- on parle de cancer **in situ** lorsque la tumeur, peu évoluée, reste localisée au niveau de la muqueuse interne de la paroi intestinale ;
- on parle de cancer invasif lorsque la tumeur a progressé vers la couche sous-muqueuse.
- en l'absence de traitement, la tumeur peut continuer se développer localement et à progresser et à se disséminer vers les ganglions lymphatiques qui drainent la région (extension ganglionnaire) et, à terme, des organes à distance (foie, poumon...) : on parle alors de cancer métastasé.( Michel,2019). Elles vont finir par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ». Par ailleurs, certaines cellules tumorales peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer à travers les systèmes sanguin ou lymphatique pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme (fig.04). On parle de métastase.



**Figure 04 :**Les différents stades de développement des cancers du côlon(Michel,2019).

## 2. Classification TNM de cancer colorectal

Les facteurs de pronostic comme le degré d'envahissement tumoral trans pariétal et ganglionnaire, et la présence ou non de métastases sont intégrés dans une classification qui facilite la décision thérapeutique. La classification utilisée est la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) qui s'applique uniquement aux carcinomes. Il s'agit d'une classification internationale qui permet de définir le stade du cancer. Elle se base sur trois critères que sont la taille et profondeur de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou non de métastases (Chevalier, 2021).

### Classification TNM/AJCC du cancer colorectal :

**Tableau I:** Classification TNM du cancer colorectal (Chevalier, 2021).

T : Tumeur primitive	T0 : pas de tumeur primitive Tis : intra-épithéliale ou intra muqueuse T1 : sous –muqueuse T2 : musculuse T3 : sous séreuse T4 a: Pénétration du péritoine viscéral T4b : envahissement d'un organe de voisinage
N : Adénopathies régionales	N0 : pas de métastase N1a :1 ganglion envahi N1b :2-3 ganglions envahis N1c : dépôt tumoraux dans la sous-séreuse N2 :4-6 ganglions envahis
M : Métastases à distance	M0 : pas de métastase M1a : métastase a distance M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique M1c : métastase atteignant le péritoine

### 3. Les stades de cancer colorectal

- Les stade 0 :la tumeur touche uniquement la couche muqueuse de la paroi intestinale.
- Les stade 1 :la tumeur s'est étendue dans les couches sous-muqueuses et muqueuses.
- Les stades les plus précoces de la maladie et ceux qui ont le meilleur pronostic sont :les stade 0 et 1.

- Les stade 2 : correspondent aux tumeurs qui ont traversé toutes les couches de la paroi intestinale, sans avoir touché d'autres organes.
- Les stade 3 :des cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions lymphatiques voisins.
- Les stade 4 :les cellules cancéreuses ont été disséminées à distance pour former des métastases

#### **4. Les symptômes de cancer colorectal**

Le cancer colorectal reste longtemps asymptomatique, lorsque les symptômes apparaissent la maladie est déjà à un stade avancé.

- des douleurs abdominales liées à la contraction de l'intestin, évoluant par crises de deux ou trois jours et accompagnées parfois de bruits abdominaux.
- des troubles du transit intestinal (constipation brutale ou diarrhée prolongée, voire alternance des deux).
- la présence de sang dans les selles passant le plus souvent inaperçue ou étant reliée à tort à la présence d'hémorroïdes.
- une anémie (taux d'hémoglobine dans le sang inférieur à la normale).
- un amaigrissement inexpliqué, une altération de l'état de santé général et/ou une légère fièvre persistante.
- pour le cancer du rectum, des saignements du rectum (Michel, 2019).

#### **5. Facteurs de risque**

Plusieurs facteurs de risque héréditaires et environnementaux jouent un rôle dans le développement du cancer colorectal. Sont indiqués dans le tableau suivant :

Les différents facteurs de risque de cancer colorectal:

**Tableau II:** les différents facteurs de risque de cancer colorectal.

Facteurs modifiables (environnementaux)	Facteurs non modifiables (héréditaires)
<p><b>Le tabagisme :</b> Les adénomes avancés et les polypes néoplasiques se reproduisent beaucoup plus fréquemment chez les fumeurs (Botteri et al, 2008).</p> <p><b>La consommation excessive d'alcool</b> (Cai S et al)</p> <p><b>L'augmentation du poids corporel</b></p> <p><b>La consommation de viande rouge.</b></p> <p><b>Le diabète de type 2</b></p> <p><b>L'obésité et l'inactivité physique</b></p> <p><b>L'infection par des espèces bactériennes spécifiques</b> (DS Chan et al, 2011).</p>	<p><b>Age et sexe :</b> augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans, plus rapidement chez l'homme que chez la femme.</p> <p><b>Des antécédents familiaux positifs</b> semblent avoir un rôle chez environ 10 à 20 % de tous les patients atteints de cancer colorectal (RE Schoen et al, 2015)</p> <p><b>Antécédents personnels</b> les patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire et ceux ayant des antécédents de cancer colorectal ou d'adénomes.</p> <p><b>Syndrome de Lynch (sans polypose)</b> causé par un dysfonctionnement de la réparation des mésappariements de l'ADN système, appelée instabilité microsatellite (MSI)</p> <p><b>Polypose adénomateuses familiale (PAF) :</b> causée par des changements (mutations) dans le gène APC qu'une personne hérite de ses parents. (Syngal, et al, 2014)</p>

## 6. Pathogénèse

La cellule d'origine de la majorité des cancers colorectaux est actuellement supposée être une cellule souche ou une cellule de type cellule souche. Ces cellules souches cancéreuses sont le résultat d'une accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques qui inactivent les gènes suppresseurs de tumeurs et activent les oncogènes (Medema, 2013). Les cellules souches cancéreuses résident à la base des cryptes du côlon et sont essentielles à l'initiation et au maintien d'une tumeur (Nassar et al, 2016). L'étude des mécanismes de régulation qui contrôlent la croissance de ces cellules souches cancéreuses est un domaine d'investigation prometteur pour d'éventuels agents thérapeutiques et traitements préventifs (Sousae, 2017). L'accumulation des mutations qui affectent 3 types de gènes (les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes réparateurs de l'ADN) conduisent à la cancérisation des cellules.

- Les proto-oncogènes sont des gènes impliqués dans la division cellulaire. Ils synthétisent des protéines qui stimulent le cycle cellulaire. Le gène RAS (Rat ayant développé un sarcome, cancer du tissu conjonctif) est un proto oncogène. 30% des cancers sont liés à une mutation de RAS qui devient hyperactif.
- Les mutations les transforment en oncogènes (gènes à l'origine des tumeurs).
- Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des freins à la division cellulaire. P53 est un gène suppresseur de cancer, c'est « l'ange gardien de nos cellules ». 50% des cancers sont liés à une mutation de p53.



**Figure 05:** Séries typiques de mutations acquises au cours du développement d'un cancer colorectal (PARHAM,2003)

## 6.1 Mécanismes moléculaires de l'initiation des cellules cancéreuses

### 6.1.1 Instabilité chromosomique ou voie suppressible :

L'instabilité chromosomique est la voie de développement des CCR la plus fréquente 85 % des CCR. Elle est caractérisée notamment par la perte de matériel chromosomique, entraînant l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur, identifiés, tels APC sur le bras chromosomique 5q, ou TP53 sur le bras 17p (aussi les gènes SMAD4 et SMAD 2 sur le chromosome 18q et le proto oncogènes K-RAS localisé sur le bras court du chromosome 12 (Lamoril et al,2006).

### 6.1.2 Instabilité micro satellitaire :

Cette voie, également appelée voie MSI (Microsatellite Instability), concernerait quant à elle 15 à 20% des tumeurs colorectales et la quasi-totalité des CCR survenant dans le contexte du syndrome de Lynch. Certains CCR sont ainsi liés à une instabilité des gènes MMR (MismatchRepair), ou gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. Les gènes MMR codent des protéines chargées de corriger les erreurs faites par l'ADN polymérase au cours de la réplication, particulièrement fréquentes au niveau des séquences répétées. Des altérations de ces gènes entraînent donc un défaut de réparation des mutations sur les séquences microsatellites conduisant à une expression anormale des gènes qu'elles régulent(Lamoril et al,2006).

### **6.1.3 Instabilité épigénétique :**

Dans le cas du CCR, l'instabilité épigénétique passe majoritairement par des modifications de la méthylation du génome. Les modifications de la méthylation de l'ADN se produisent sur les cytosines appartenant aux groupements CG (Cytosine-Guanine) ou dinucléotides CpG (Déoxycytidine phosphate déoxyguanosine). Ces séquences sont retrouvées en grand nombre au niveau des îlots CpG qui sont très souvent situés au niveau des promoteurs de gènes (Mármol et al, 2017).

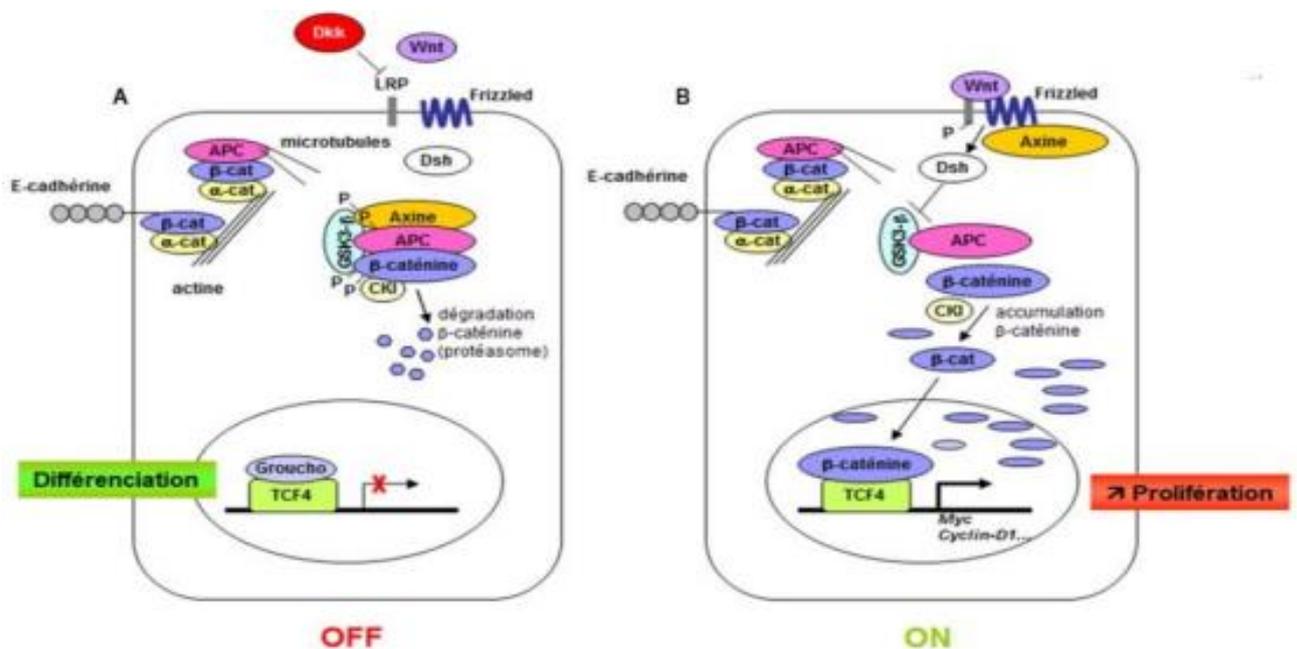
## **6.2 Les différentes voies de signalisations de développement de cancer colorectale**

### **6.2.1 Voies P53 :**

Une des conséquences de la réplication anarchique des cellules cancéreuses est l'apparition de dommages à l'ADN ou de défauts de la division cellulaire. Si elles ne sont pas réparées correctement, ces erreurs déclenchent l'apoptose par le biais de p53, peu exprimée dans la cellule saine puisque dégradée sous l'impulsion de l'ubiquitine ligase MDM2. Lors d'un stress MDM2 est inhibé. Après avoir été la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles, p53 active la transcription de gènes cibles qui ont pour but dans un premier temps l'arrêt du cycle cellulaire puis la mort cellulaire programmée (p21, Puma, Noxa, Bax, etc.) (Stéphanie et al, 2011).

### **6.2.2 Voie Wnt/APC/ $\beta$ -caténine :**

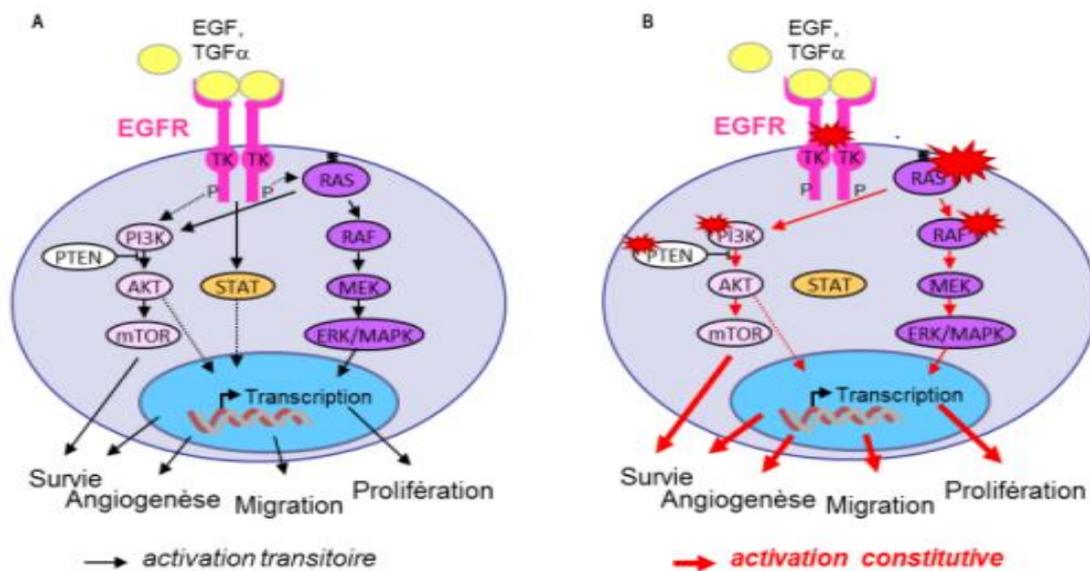
$\beta$ -caténine et APC sont des éléments importants de la Wnt/ $\beta$ -caténine dite « canonique », lors de la fixation du ligand Wnt aux récepteurs de surface Frizzled (Flz) et LRP. La voie Wnt est généralement dérégulée, elle est anormalement activée suite à l'inhibition de l'activité de phosphorylation de la GSK3 $\beta$  par la protéine DSH, le complexe de phosphorylation est dissocié, et l'excès de  $\beta$ -caténine cytoplasmique est transloqué dans le noyau, où il s'associe aux facteurs de transcription de la famille TCF/LEF et permet l'activation transcriptionnelle des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire notamment l'oncogène c-Myc (Bressy, 2013).



**Figure 06:**Voie Wnt/APC/ /β-caténine. Caténine(Marchis et al,2017).

### 6.2.3 VoieRAS/MAPK :

La famille des proto-oncogènes RAS comprend trois gènes bien caractérisés HRAS, NRAS et KRAS. L'activation des protéines RAS survient lors du remplacement du GDP par le GTP et, inversement, leur inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP par des protéines de régulation telles que les GAP (GTPase-ActivatingProteins), ainsi que par l'activité GTPase intrinsèque de la protéine RAS elle-même. Les protéines RAS activent les protéines de la famille RAF1, constituée des sérine-thréonine-kinases ARAF, BRAF et CRAF. L'activation de la protéine RAS se fait par la présence d'une mutation faux-sens de KRAS.La présence de telles mutations au niveau tumoral est responsable d'une activation acquise de la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR, et totalement indépendante de la fixation du ligand à ce dernier, ce qui confère aux cellules tumorales une résistance aux anticorps antiEGFR dans les cancers colorectaux. Les gènes NRAS et HRAS sont beaucoup moins souvent mutés (Ding et al, 2017).



**Figure 07 :**Voie de signalisation de RAS (Shia et al, 2005).

#### 6.2.4 Vois TGFβ/Smad :

Afin de stopper la prolifération cellulaire, la cellule stimule la voie du TGFβ (transforming growth factor b) par action autocrine. La fixation du TGFβ à la sous-unité II du récepteur permet la formation d'un complexe hétérodimérique avec la sous-unité I et sa phosphorylation. Une fois activée, cette dernière phosphoryle les facteurs de transcription Smad2 et Smad3, leur permettant de se complexer à Smad4. Les complexes ainsi formés sont transloqués dans le noyau où ils activent la transcription de gènes cibles impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et l'angiogenèse. Près d'un tiers des CCR possède des mutations de la sous-unité II du récepteur du TGFβ inactivant la transduction du signal. On peut également trouver des mutations inactivatrices des composants en aval de cette voie comme Smad4 (20 % des CCR) (Stéphanie et al, 2011).

### 7. Dépistage

Le dépistage du cancer colorectal se base principalement sur la possibilité d'identifier au niveau du colon et du rectum la présence de cancers à un stade précoce et la présence de polypes adénomateux qui constituent de véritables états précancéreux. L'apparition du cancer lui-même peut effectivement être prévenue par la détection et l'exérèse des adénomes au niveau colorectal ; Toutefois, 20% à 30% des adénomes sont plats ou enfoncés, ce qui les rend plus difficile à détecter et à enlever (Mariya et al ,2006).

### 8. Diagnostic

Le diagnostic de cancer est une épreuve difficile pour les malades. En premier lieu, un examen clinique et un interrogatoire permettent d'évaluer l'état général du patient ( Michel, 2015).

**Tableau II:** les différents facteurs de risque de cancer colorectal.

Examen	Description
Coloscopie	Examen de l'intérieur du côlon, à l'aide d'un instrument spécial (endoscope). Un tube souple muni d'une caméra vidéo et d'une pince permettant d'effectuer des prélèvements. La coloscopie est réalisée par un gastroentérologue, généralement sous anesthésie générale.
Examen clinique	Réalisé par tout médecin en charge du patient (gastroentérologue, médecin généraliste, etc.) qui consiste à palper différentes parties de l'abdomen.
Toucher rectal	Permet de diagnostiquer un cancer du rectum s'il est situé à moins de 8 cm de l'anus. Consiste à palper l'intérieur du rectum avec l'index. Il peut être réalisé par un médecin généraliste, un gastroentérologue ou un chirurgien
Examen anatomopathologique	Analyse de tissus ou de cellules prélevés lors d'une biopsie ou retirés lors d'une chirurgie. Cette analyse est faite au microscope, par un pathologiste.
Analyses de sang	<p>Plusieurs analyses de sang sont réalisées avant de commencer les traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La quantité et la qualité des différentes cellules sanguines (on parle de numération formule sanguine ou encore d'hémoграмme)</li> <li>- Le taux de certaines substances chimiques présentes (composition biochimique du sang)</li> <li>- Le taux d'un marqueur tumoral appelé ACE (substance sécrétée par certaines tumeurs)</li> </ul>
Coloscanner	Méthode d'imagerie complémentaire pour le diagnostic des polypes et du cancer colorectal (par exemple, après une coloscopie incomplète ou inadéquate).
L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	C'est une technique d'investigation qui permet d'obtenir des coupes anatomiques de l'intestin dans les trois plans de l'espace. La région du thorax, de l'abdomen et la région pelvienne sont également observées

## **9. Traitement**

Tous les patients porteurs des maladies inflammatoires (MICI), syndrome de lynch, des polypes, antécédents familiaux doivent bénéficier des examens pour une présence charge précoce.

### **9.1 La chirurgie :**

La chirurgie représente le principal traitement du CCR. L'intervention consiste en l'exérèse du segment colique portant la tumeur, mais peut également concerner les ganglions locaux potentiellement atteints par des micrométastases. S'il s'agit d'un cancer rectal, le chirurgien réalise l'ablation du rectum en préservant si possible le sphincter. L'ablation du mésorectum, zone graisseuse située autour du rectum qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs du rectum, diminue le risque de rechute. Dans certains cas une colostomie peut être nécessaire. La chirurgie est la seule thérapie qui permet de traiter le cancer en dehors de la résection endoscopique réservée à des tumeurs débutantes. Elle enlève la tumeur et les ganglions (Christel, 2010).

### **9.2 La Chimiothérapie :**

La chimiothérapie correspond à un traitement médicamenteux agissant de manière non spécifique sur les mécanismes de la division cellulaire, la survie cellulaire, l'angiogenèse et l'invasion. Elle peut avoir lieu avant la chirurgie ce qui aura pour effet de réduire la masse tumorale, ce que l'on appellera thérapie néo-adjuvante. Administrée après intervention chirurgicale, une thérapie dite adjuvante sera administrée pour les cancers les plus avancés (présence de métastases) (Mesange et al, 2014).

### **9.3 La radiothérapie :**

Est un traitement localisé qui a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses par des rayonnements ionisants (Rayon X) ou des particules de haute énergie. Dans le cancer du rectum la radiothérapie ou la chimiothérapie sont recommandées avant l'opération. L'avantage principale de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence locale du cancer, elle diminue le réapparaisse au même endroit (Dem et al, 2000).

### **9.4 Thérapies ciblées :**

Le Bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie, est indiqué en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. En cas de cancer colorectal métastatique le Cetuximab est indiqué en deuxième ou troisième ligne de traitement, deux nouvelles thérapies ciblées ont été approuvées, l'aflibercept ciblant également le VEGF, et le Sorafenib qui, en plus de cibler aussi l'angiogenèse, est un inhibiteur de plusieurs kinases impliquées dans la prolifération cellulaire (Marzi, 2014).

### **III. Les marqueurs tumoraux**

#### **1. Définition**

Un marqueur tumoral peut se définir par une substance qui n'est synthétisée que par des cellules tumorales (malignes ou bénignes) et non par du tissu normal. (Vincent et al,2006).

Les marqueurs tumoraux sont considérés comme des indicateurs biochimiques dans le sérum de la présence des cellules néoplasiques dans l'organisme. Toutefois, leur manque de sensibilité et de spécificité rend leur dosage comme outil de dépistage d'un cancer injustifié, sous peine d'entraîner des examens inutiles et onéreux(J Yango et al,2008).

#### **2. Histoire des marqueurs tumoraux**

Les marqueurs tumoraux ne sont pas de connaissance récente. Dès 1848 était découverte au cours du myélome une protéine urinaire qui précipitait lors du chauffage à 40° et se redissolvait au-delà de 70° : il s'agissait de la protéine de Bence-Jones correspondant à l'élimination de chaînes légères produites en excès par les plasmocytes tumoraux. En 1936 étaient découvertes les phosphatases acides prostatiques, puis en 1940 les phosphatases alcalines. La découverte de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) date de 1956, celle de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) de 1965. En 1975 est apparue la technique des anticorps monoclonaux (AcM) permettant la caractérisation de nombreux marqueurs tumoraux et le développement de leur dosage. En 1985 a été décrit pour la première fois l'intérêt pronostique de l'amplification ou de l'hyper expression de certains oncogènes. Le développement récent de la protéomique laisse envisager pour un avenir proche l'isolement et l'identification de nouveaux marqueurs tumoraux pour lesquels le développement d'AcM spécifiques permettra un dosage simple et fiable. (Jean et al,2005)

#### **3. Classification des marqueurs tumoraux circulants**

La classification présentée dans le tableau ne concerne que les marqueurs biologiques circulants, libérés par la tumeur ou par les tissus sains environnants. Elle a l'avantage de prendre en compte un grand nombre des marqueurs tumoraux actuellement disponibles sans toutefois être exhaustive.

**Tableau III:** Classification des principaux MT circulants(Jean-Marc et al 2005).

<b>1 - Glycoprotéines membranaires ou sécrétées</b>
Mucines : CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CA 125 Molécules d'adhésion : ACE Transporteurs : AFP
<b>2 - Enzymes et dérivés</b>
PAP, PSA, NSE, SCC
<b>3 - Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)</b>
hCG et chaînes $\beta$ libres, Tg, CT, PTH, CgA Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, V.I.P., somatostatine Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA
<b>4 - Molécules du cytosquelette</b>
Cyfra 21-1, TPA, TPS, TATI.
<b>5 - Glycosaminoglycanes</b>
Acide hyaluronique
<b>6 - Immunoglobulines monoclonales</b>

Le

#### marqueur idéal

Pour un marqueur idéal, il doit être :

- Produit uniquement par la cellule cancéreuse et de façon très précoce.
- Être facilement accessible.
- Avoir une concentration qui reflète la masse tumorale et sa cinétique.
- Prévoir son évolution et prédire son extension.
- Permettre d'évaluer l'efficacité du traitement et de surveiller les populations à risque.
- Avoir un dosage fiable, sensible, facile, suffisamment rapide et peu coûteux.

La plupart des marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques d'un organe. Seule peut être décrite une relative spécificité selon les types histologiques (EL Alaoui Nadjib S,2009).

#### 4. Antigène Carcino-Embryonnaire ACE

Antigène carcino embryonnaire découvert en 1965 par Gold et Freeman (immunisation de lapins avec des extraits de cancer du côlon Identifié dans les tissus embryonnaires) sa famille des Antigènes Oncofoetaux : exprimés au cours du développement embryonnaire et dans les tissus néoplasiques chez l'adulte.L'ACE est un glycoprotéine d 'envirent 180 kDa jouant un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire. L'ACE est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration, il est synthétisé essentiellement par le tube digestif chez le fœtus normal durant les 6 premiers mois de la gestation est peut-être retrouvé au pôle apical des cellules épithéliales. Dans le cancer colorectal (CCR), l'ACE est surexprimé et on

peut alors le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule (Marie-Hélène Schlageter,2018). Ça valeurs usuelles Chez l'adulte : < 4.3 ng/m.

L'ACE peut être le meilleur biomarqueur pour le diagnostic différentiel des tumeurs malignes, la surveillance de la maladie et l'évaluation de l'efficacité, par rapport aux autres marqueurs, car les taux sériques d'ACE sont un facteur pronostique important et un indicateur de l'effet thérapeutique et de la récurrence chez les patients atteints de CCR. L'ACE est le marqueur de CCR le plus largement utilisé. L'ACE a une bonne spécificité et sensibilité pour le dépistage du CCR et est un outil précieux pour évaluer le pronostic des patients atteints de CCR (Hai Luo et al,2020).

### **5. Antigène carbohydre CA19.9**

Le Ca 19.9 a été isolé pour la première fois par Koprowski et al. En utilisant un antigène issu d'une lignée cellulaire de cancer colique. Cet antigène associé aux tumeurs et défini par un anticorps monoclonal, est un ganglioside contenant un radical sialyllacto-N-fucopentaose. Cet antigène est le même que celui du groupe sanguin Lewis a. Il est synthétisé par le pancréas humain normal ainsi que par les épithélial biliaire, gastrique, colique, œsophagien, endométrial et salivaire. L'épitope du Ca 19.9 est fixé sur un antigène du groupe Lewis a puis est exprimé à la surface des cellules. Ceci a une conséquence importante. Chez les sujets négatifs pour le groupe Lewis (Lewis a-, b-), le taux de Ca 19.9 sérique est nul (B. Abdelkader El Hakim et al).

Le CA 19.9 est considéré comme le marqueur sérologique le plus spécifique et le plus sensible d'adénocarcinome pancréatique. Des niveaux élevés de CA 19.9 sont associés à un mauvais pronostic (B. Abdelkader El Hakim et al).

# **Matériel et méthodes**

Dans le but de répondre de notre problématique qui est basé sur l'étude de l'intérêt des marqueurs tumoraux ACE et CA 19.9 dans le diagnostic et le pronostic et le suivi thérapeutique des patients atteints de cancer colorectal.

Nous avons réalisé une étude au niveau de laboratoire central du centre de lutte contre le cancer (CAC) de la wilaya de Blida hôpital Franz Fanon durant une période de cinq mois (du moins février 2022 au moins juin 2022). Il s'agit de 40 patients (29 hommes et 11 femmes) dont l'âge varie entre 40 et 98 ans qui ont bénéficié d'une anamnèse afin d'établir les paramètres cliniques et les facteurs de risques aussi bien qu'un dosage des marqueurs antigène carcino-embryonnaire ACE et antigène carbohydre CA19.9.

## **I. Patients**

### **1. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude l'ensemble de patients atteints de cancer colorectal quel que soit leur sexe et leur âge, au moment du diagnostic.

### **2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu tous les patients dans le diagnostic de CCR n'est pas encore confirmé.

## **II. Matériel**

### **1. Matériel biologique :**

Le sang : nous avons pris juste le sérum qui est recueilli après centrifugation du sang prélevé sur tube sec sans anticoagulant.

### **2. Matériel non biologique :**

L'ensemble des réactifs et d'appareillages utilisés (Automate Cobas e411 Roche, centrifugeuses (THERMO SCIENTIFIC CENTRIFUGEUSE SL 8/8R)) pour réaliser notre étude (voir annexe).

## **III. Méthodes**

Dans notre étude nous allons prendre 40 échantillons de nos patients qui sont atteints de CCR, leur prélèvement fait au niveau de laboratoire CAC.

Le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 est réalisé par l'automate cobas e 411 électrochimiluminescence.

### **1. Anamnèse :**

On a utilisé la fiche de renseignement établie par le laboratoire pour interpellier les patients qu'ils sont atteints par un cancer colorectal.

A ce stade, les informations les plus importantes concernant chaque patient inclus dans cette étude sont enregistrées ;Nom et prénom, le sexe, l'âge, origine, les antécédents personnels, familiaux, chirurgicaux, caractéristique de la symptomatologie, les habitudes toxiques (alcool, tabac ...), renseignement clinique, les éventuels traitements en cours.

## **2. Prélèvement et conservation des échantillons :**

Le recrutement des patients a été réalisé au niveau de l'unité de prélèvement au laboratoire CAC Franz fanon de blida. Les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction veineuse préconisée pour le dosage des marqueurs tumoraux CA19-9 et ACE. Faut qu'on Choix de l'aiguille du prélèvement (aiguille simple en cas d'un prélèvement sur veine normale), puis la Mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse qui est recueilli stérilement sur un tube sec sans anti-coagulant (bouchon rouge) quantité de 6 à 10 ml, La quantité de sang à prélever doit être suffisante pour effectuer l'analyse. En dernier il faut que l'identifier le tube (nom, prénom du sujet prélevé, type et lieu du prélèvement).

Pour tous les MT dosés dans le sang, il est inutile d'être le patient à jeun avant le prélèvement. Il est en revanche important de ne pas fumer dans les 24 heures précédant le prélèvement car le tabac augmente le taux sanguin de la plupart des marqueurs tumoraux.

Nos échantillons ont été centrifugés le plus rapidement possible à 3000 tours/min pendant 03 minutes, après la centrifugation ont récupéré le sérum par la micropipette, On enlève la fibrine si on a trouvé (elle n'apparaît qu'au moment de la coagulation) puis le surnageant (sérum) transvasé dans des cupules en plastiques.

Les échantillons conservés dans une sérothèque à 4°C au cas où ils étaient analysés dans les 24 heures qui suivaient le prélèvement, et congelés à -20°C si le dosage devait être différé au-delà de 24 heures, leurs stabilités ayant été vérifiées à cette température. Ont été évités Les cycles de congélation-décongélation.



**Figure 08** : méthode de l'obtention du sérum.

#### IV. Principe de dosage des marqueurs tumoraux étudiés

Le dosage a été effectué par la technique électro-chimiluminescence sur l'analyseur Cobas e 411 par s'appuyant sur les critères du consensus international :

• CA19.9 < 39 U/ ml • ACE < 4.3 ng/ml

- Electrochimiluminescence ECL :ou chimiluminescence électrogénérée est un phénomène d'émission de lumière déclenché par une réaction électrochimique initiale. Cette réaction de transfère d'électrons se produisant directement à la surface d'une électrode induit une cascade de réaction chimique.
- **Procédures de dosage:** Le dosage est basé sur la quantification précise d'une réaction Ag-AC.
- La réaction est effectuée par la méthode non compétitifs ou immunométriques (sandwich).
- **Dosages sandwich :** L'analyte est reconnu par au moins deux anticorps (AC monoclonaux) dont l'un est marqué (traceur) et l'autre est fixé sur une phase solide. Après séparation des fractions libre et liée, le signal émis par le traceur lié à la phase solide est mesuré. Il augmente avec la concentration de l'analyte.

##### 1. Les étapes de technique ECL :

- ✓ Mettre les sérums préparés dans des racks échantillons de l'automate.
- ✓ Rentrer la liste des paramètres à doser dans l'ordinateur de l'automate.
- ✓ Confirmer que les réactifs sont en quantité suffisante.

## **2. Mode d'opérateur :**

Les marqueurs tumoraux et les échantillons sont présents dans les étalons de l'automate.

1 ère incubation : 10 ul d'échantillons, en présence d'un anticorps monoclonal Anti-CA 19-9 et polyclonal anti- ACE spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal spécifique marqué au ruthénium. Il se produit alors une réaction de type « sandwich ».

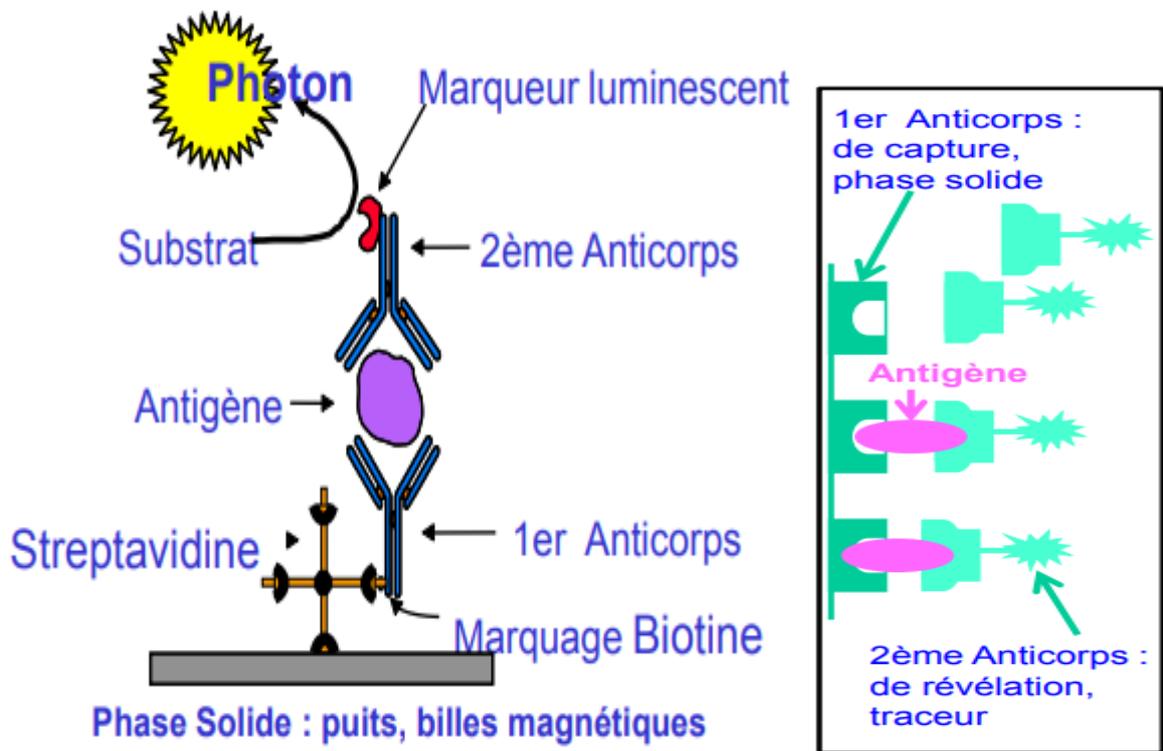
2 ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence, mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus se forme des valeurs à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points et une courbe de référence mémorisée dans les codes-barres du réactif.

La durée totale du cycle analytique est de 18 minutes. La sensibilité fonctionnelle est importante avec une limite de détection inférieure à 0,06 ng/ml. La sensibilité analytique est de 0,02 ng/ml.



**Figure 09:** Méthode électrochimiluminescence par sandwich.

## V. Analyses statistiques :

- Les données ont été recueillies manuellement sous forme de tableau, puis elles ont été saisies et traitées sur logiciel Microsoft Excel 2019 MSO (Version 2205 Build 16.0.15225.20028) 32 bits et SPSS® (statistical software program for Microsoft Windows) dans le but d'étudier les multiples corrélations qui caractérisent les différentes variables.
- Sex-ratio :  
Types masculin/ types féminin

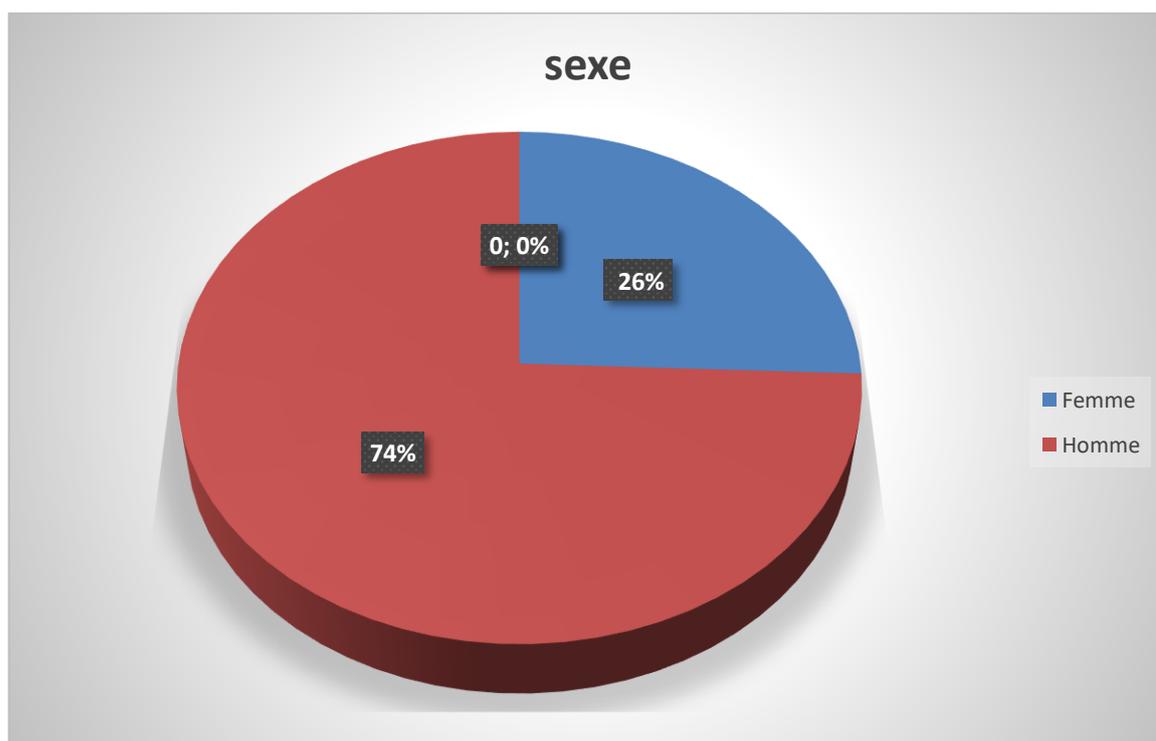
# **Résultats et discussion**

Notre population étudiée concerne 40 patients diagnostiqués et confirmés atteints d'un cancer colorectal et qui ont été en phase de contrôle post traitement (chirurgie/radiothérapie ou chimiothérapie).

Au niveau du laboratoire du CAC et grâce à la fiche de renseignement ont à prendre tout informations nécessaires à la sélection des patients, cependant cette description est basée sur les informations relatives à chaque patient.

## I. Données épidémiologiques

### 1. Répartition nos patients en fonction du sexe :



**Figure 10:** Répartition des patients atteints d'un CCR selon le sexe

D'après les résultats obtenus, On note une prédominance masculine (Fig) avec un nombre de 29 sexe masculin (74%) et 11 sexe féminin (26%). Le sex-ratio (masculin/féminin) est égale 2.8.

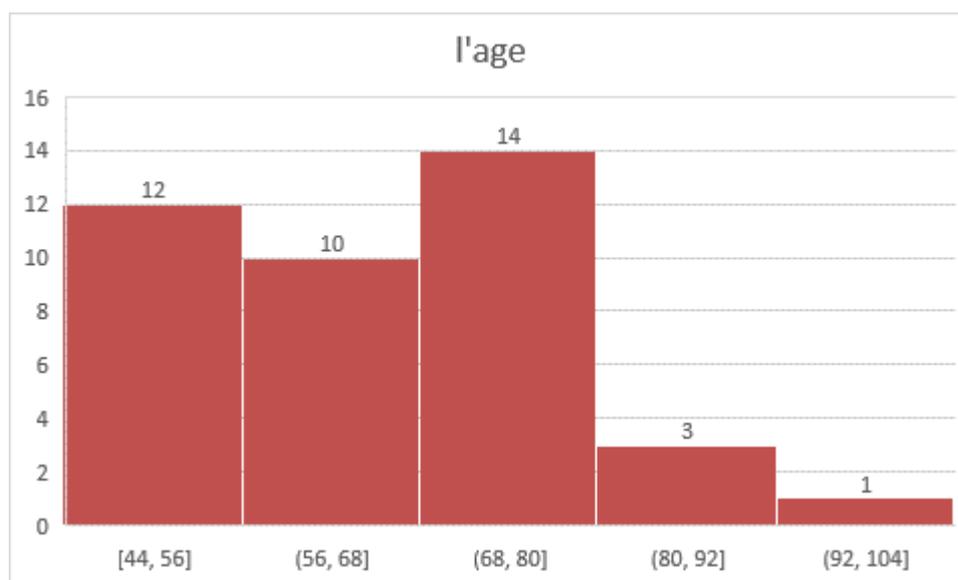
Notre résultat est en concordance avec l'étude transversale descriptive de (Ouedraogo et al,2019) qui a été conduite sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2017 menée dans deux hôpitaux régionaux du Burkina Faso et avec l'étude de (Imad et al,2019) dans la région de Casablanca. Ils ont obtenu que le cancer est plus prédisposé aux hommes qu'aux femmes.

Ouedraogo et al ils ont trouvé 70 patients de sexe masculin (60,3%) et 46 autres de sexe féminin (39,7). La sex-ratio était de 1.5.

Et dans l'étude de (Imad et al,2019) ils ont trouvé 54% d'homme et 46% de femmes avec sex-ratio est égal 1,17.

Selon (Ouedraogo et al,2019) et (Imad et al,2019). La dominance du sexe masculin est expliquée par plusieurs facteurs environnementaux tels que la consommation excessive de viande rouge, consommation importante de tabac et d'alcool chez les hommes.

## 2. Répartition nos patients selon les tranches d'âge :



**Figure 11:** répartition des patients atteints d'un CCR selon les tranches d'âge.

Dans cette partie la figure montre que la tranche d'âge (68,80] est la plus touchée par le cancer colorectal avec un nombre de 14 cas. Ensuite la tranche d'âge de [44,56] soit de 12 cas. Puis la tranche de (56,68] avec 10 cas et enfin la tranche d'âge (80,92] et (92,104] respectivement.

Le CCR est rare chez les sujets moins de 40 ans. Son incidence augmente avec l'âge.

Cette augmentation de fréquence avec l'âge expliquée par l'augmentation d'exposition aux facteurs de risque qui provoque la cancérogenèse.

D'après Les données d'épidémiologie descriptive de Legoux en 2001 ont permis de définir d'une manière générale la population à risque qui sont des sujets de plus de 50 ans.

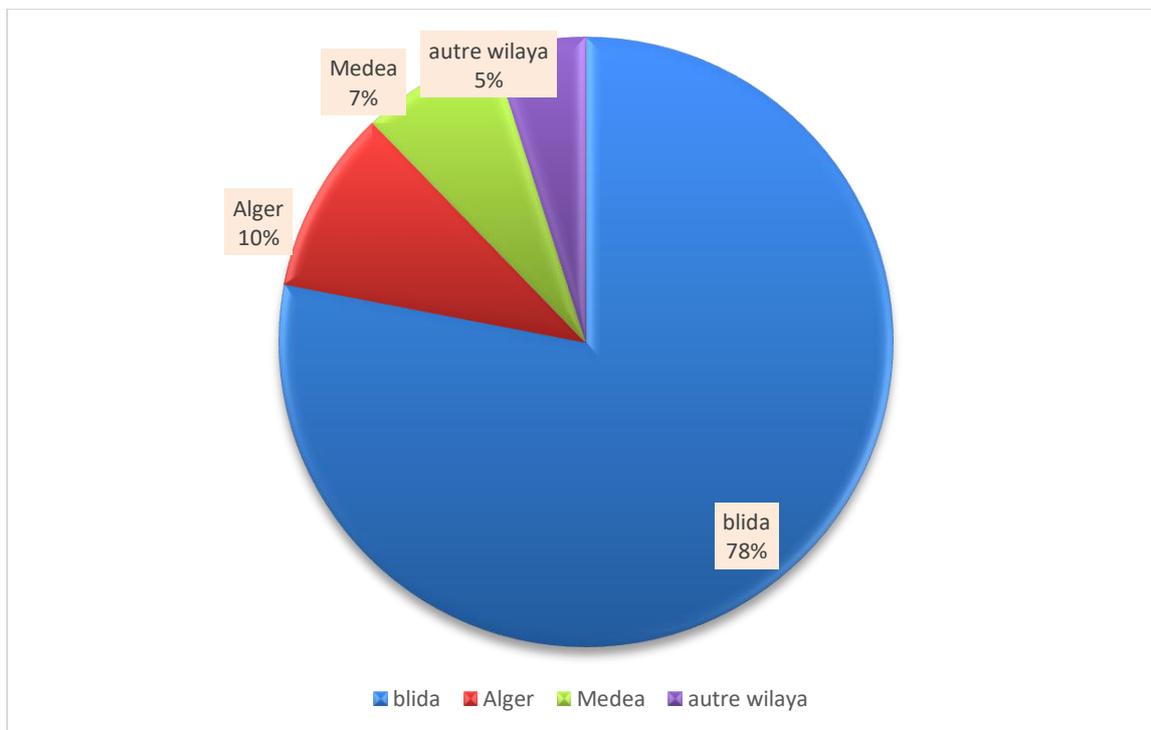
Ces observations sont identiques à celles obtenues par Imad et al.,2019, et nous concluons que l'avancement d'âge est un facteur de risque qui favorise l'apparition des CCR grâce à la durée

de la carcinogenèse des CCR qui se déroule au cours de plusieurs années et aussi le développement de cette pathologie qui est silencieuse.

À prédominance masculine, le vieillissement peut être dû à l'accumulation croissante avec le temps des facteurs cancérigènes et aussi la réduction des défenses de l'organisme, en particulier des défenses immunitaires, les maladies prédisposantes.

## II. Statut général des patients

### 1. Répartition de nos patients selon les wilaya d'origine :



**Figure 12:** répartition nos patients selon les wilaya d'origine.

Afin de déterminer la répartition selon les wilaya d'origine des patients atteints des CCR et identifié les principaux facteurs qui favorise l'apparition de ce cancer, nous avons compté les nombres de cas pour différentes wilaya.

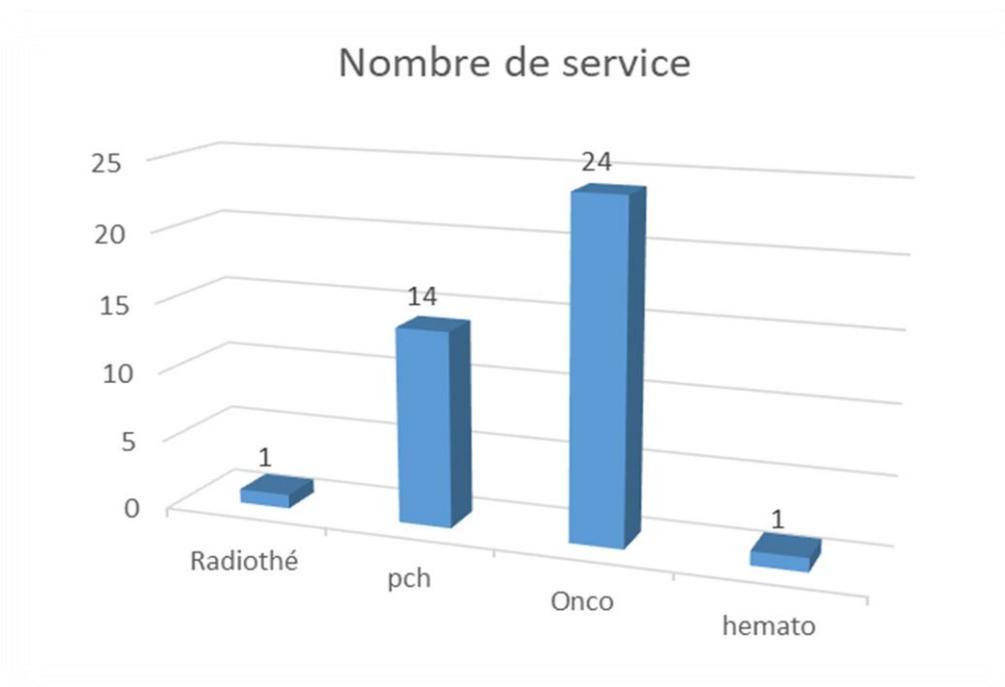
On remarque que la wilaya de blida regroupe le plus grand nombre des cas qui sont atteint de cancer colorectal avec 78%, puis la wilaya d'Alger soit de 10% suivant la wilaya de Médéa soit 7% et autre wilaya avec 5%.

La Répartition de nos patients selon les wilaya d'origine basée sur la résidence, Ce qui attire notre attention c'est la différence de répartition du cancer colorectal entre blida et autre wilaya ; car les habitants loin de blida préfèrent de faire le bilan biologique au moment de contrôle hors de blida à cause de longue distance et les conditions de transport sa coute un peu chère par a port les habitants de la wilaya. Aussi le CCR présente un taux plus élevé dans un milieu

urbain. Ceci est dû à la propagation de l'industrie, les habitudes alimentaires et le mode de vie dans ces derniers.

Cela est expliqué que ce centre anticancéreux et le seul centre dans la wilaya de blida qui prend en charge la pathologie de cancer.

## 2. Répartition nos patients selon le service :



**Figure 13:** Répartition nos patients selon le service.

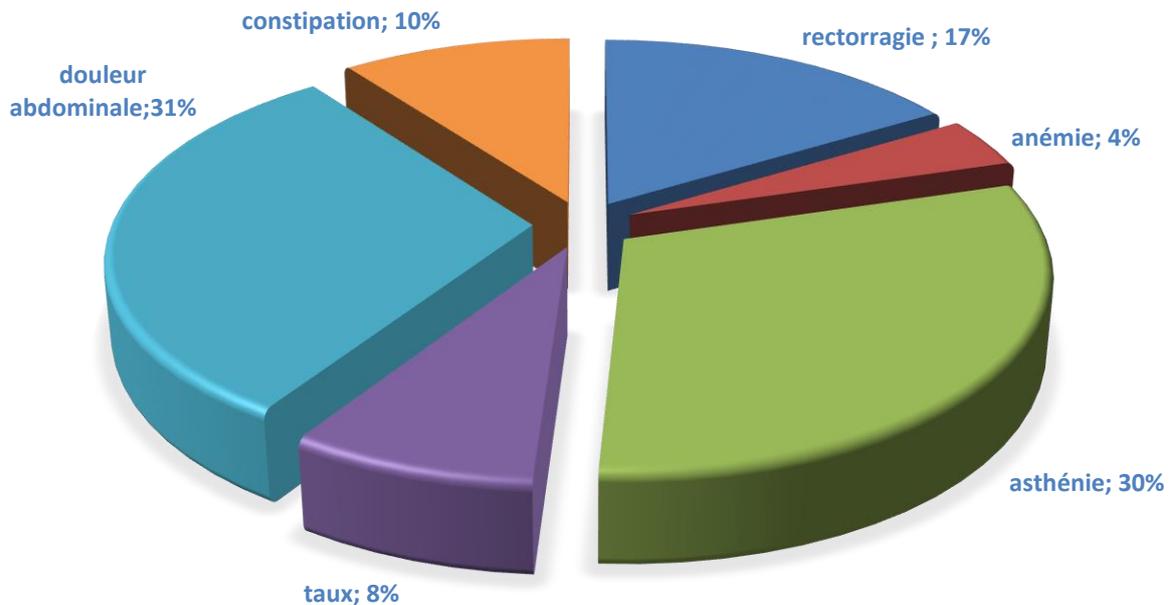
La figure 13 montre les différents services qui recrute nos patients.

Le service d'oncologie rassembler 24 patients et le service préchimiothérapie regroupe 14 patients au contraire de service hématologie et radiothérapie.

Les consultations des patients et les traitements thérapeutiques, la chirurgie sont tout déroulé au niveau de service d'oncologie, cela peut expliquer le grand nombre de recrutement de nos patients au niveau de ce service.

### 3. Répartition nos patients en fonction du symptôme :

#### LES SYMPTOMES



**Figure 14** : répartition nos patients selon les signes cliniques.

En remarque que les signes cliniques les plus fréquentes l'asthénie et les douleurs abdominale ;

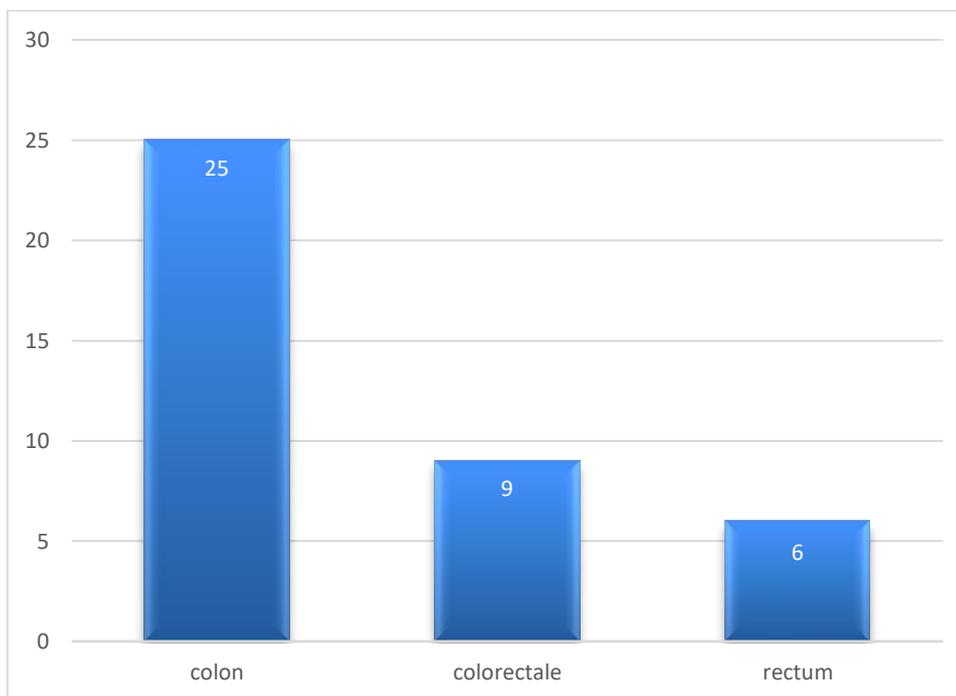
- ✓ 31% cas d'asthénie
- ✓ 30% cas des douleurs abdominale

Le diagnostic de cancer colorectal est porté devant principaux signes cliniques retrouvés dans notre Série, tels que les douleurs abdominales, l'asthénie et les Rectorragies, la constipation, la taux et l'anémie.

D'après l'études de Sumit R et ces collègues en 1999 les symptômes les plus courant était les douleurs abdominales soit de 52%, la modification des habitudes intestinales 51%, l'asthénie avec 58% et les rectorragie occultes 77% ; la majorité souffrait d'anémie 57%, des constipations avec 56% et aussi des symptômes proximaux comme les taux, vomissements, etc. Ces résultats de Sumit et ces camarades est similaire avec notre travail.

La durée médiane des symptômes du début au diagnostic était de 14 semaines, aucune association entre la durée globale des symptômes et le stade de la tumeur. L'âge, le sexe et la localisation proximale du cancer du patient n'étaient pas non plus associés à une durée plus longue des symptômes avant le diagnostic(Sumit R et al,1999).

#### 4. Répartition nos patients selon la localisation de tumeur :

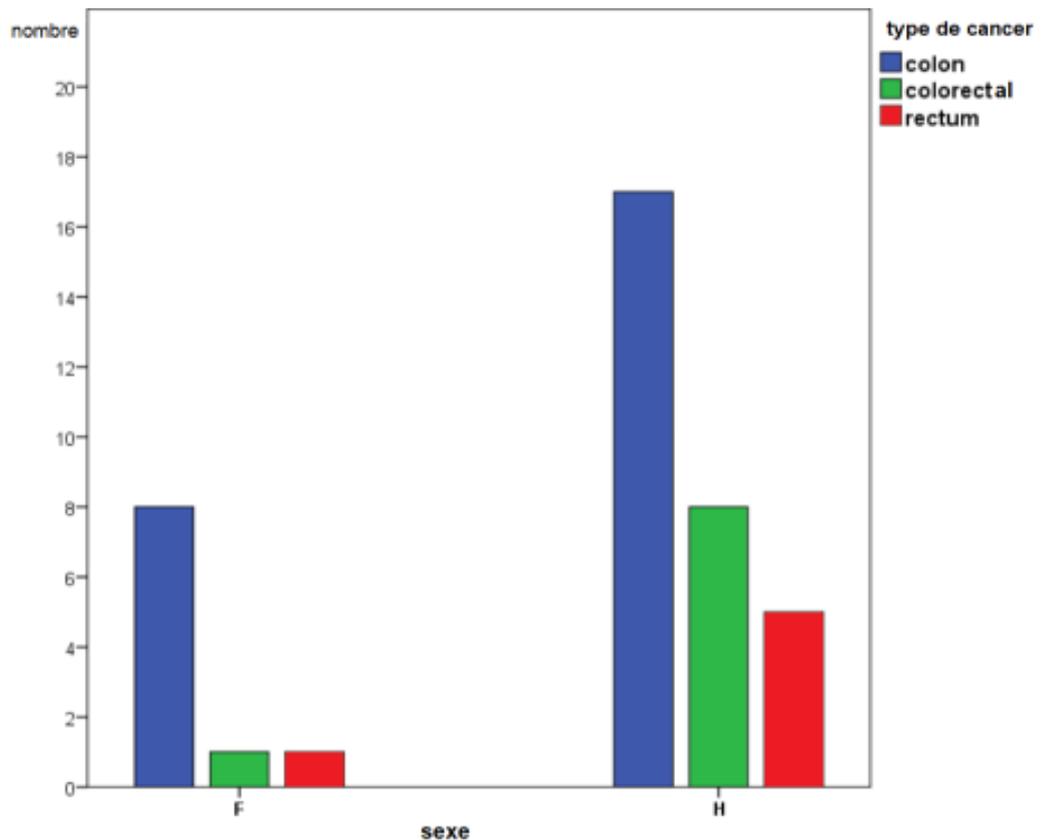


**Figure 15:** Répartition nos patients selon la localisation de la tumeur.

La répartition suivante est basée sur la localisation de cancer. On remarque que le cancer du côlon concernant de 25 patients c'est le plus fréquent que le colorectal avec 9 patients et le rectum soit de 6 patients.

Le cancer du côlon était le principale types du cancer digestifs, selon l'étude statistique de Siegel et al en 2014 dans l'Etats unis la localisation tumorale la plus fréquente est le colon proximale 42% suivi du rectum de 28 %. Ces résultats sont identiques avec notre étude.

## 5. Répartition de localisation de la tumeur selon le sexe :

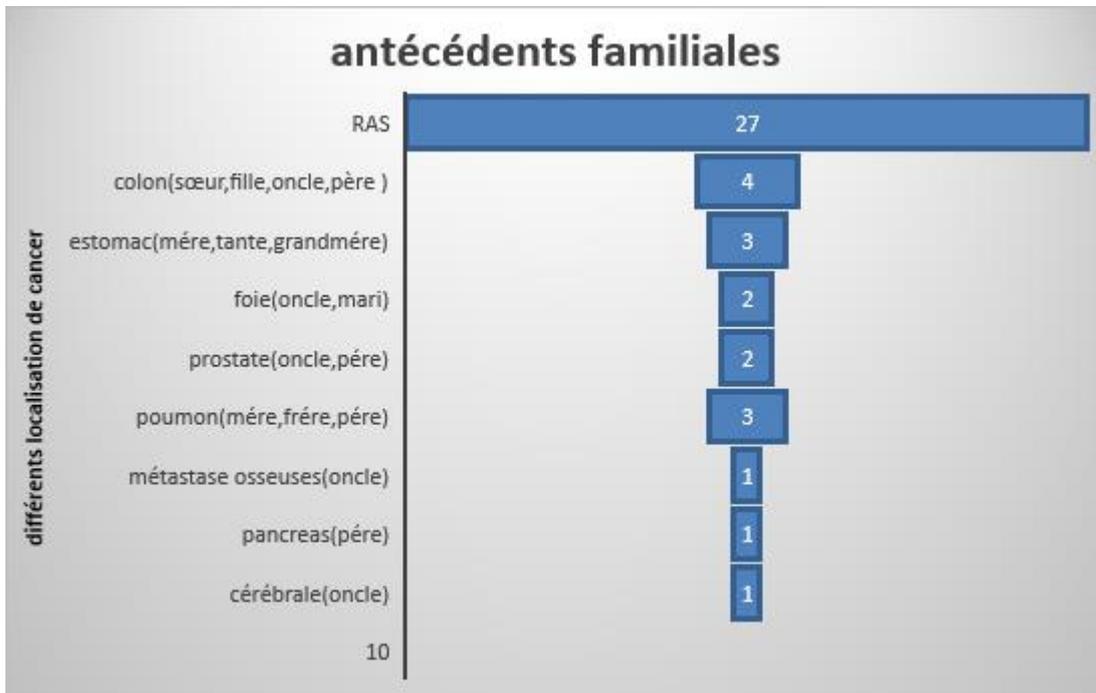


**Figure 16 :**Répartitionlocalisation de la tumeur selon le sexe.

Dans cette partie nous avons trouvé toujours l'existence de prédominance masculin et que le cancer du côlonété le plus répandu.

Donc y'a pas une corrélation entre le sexe et le types de cancer, car le sexe n'influence pas la localisation de cancer.

## 6. Répartition nos patients selon les antécédents familiales :



**Figure 17 :** Répartition nos patients selon les antécédents familiales.

Afin de connaître les types des facteurs de risque héréditaires non modifiables, nous avons obtenus dans notre résultats dans des différents famille 4 cas (père, oncle, fille et sœur) sont atteints par le cancer du côlon, 3 cas de cancer d'estomac (mère, tante et grand-mère), 2 cas atteints par le cancer du foie (oncle et un mari) et 2 cas atteints par le cancer du prostate (oncle et père) ensuite pour le cancer du poumon nous avons trouvée 3 personne touchée (mère, frère et le père) et enfin pour le cancer d'ose et de pancréas et le cérébrale nous avons noté 1 cas respectivement.

27 patients qui n'ont pas des antécédents familiaux, Donc la forme héréditaire de cancer colorectal est rare.

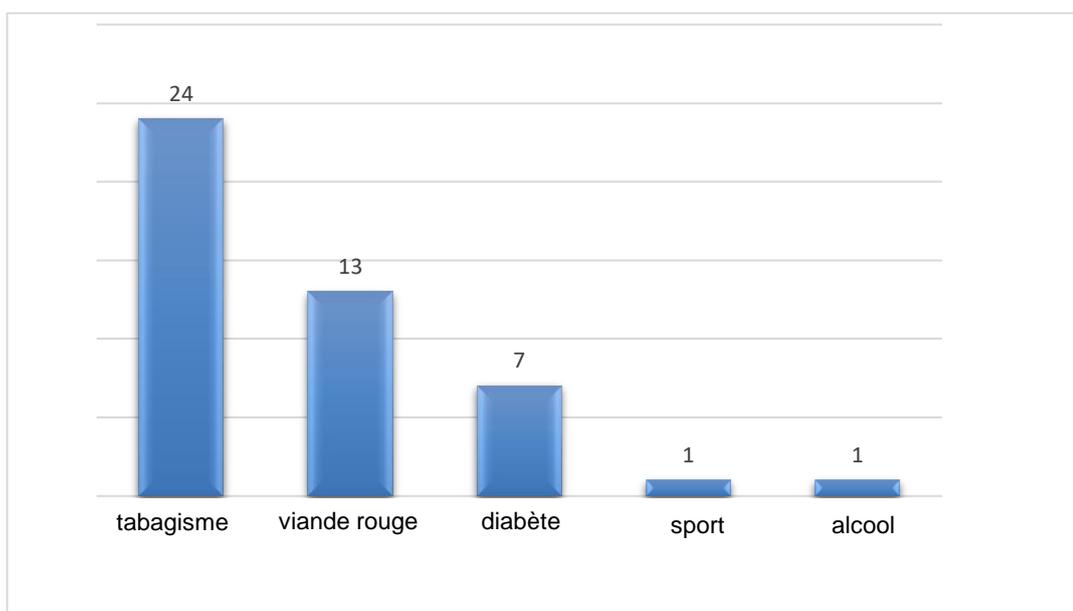
Près de 10 à 15 % des cancers colorectaux se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal, c'est-à-dire plusieurs cas de cancer du côlon ou du rectum dans la famille proche. Le risque d'être atteint de ce type de cancer est élevé lorsqu'un membre de la famille au premier degré a déjà eu un cancer colorectal. La raison de cette augmentation du risque n'est pas claire mais, dans certaines hypothèses, elle est attribuée à la présence d'un risque génétique non encore identifié

Selon ouedraoago et al ils ont note des antécédents familiaux de CCR chez 5,9% patients et des antécédents des maladies inflammatoires chronique de l'intestin chez 6% des patients.

En Europe, le cancer CCR du sujet jeune (40 -55 ans) est caractériser par son caractère est souvent héréditaire. Des antécédents familiaux sont retrouvés chez 25% des sujets jeune contre environ 17% chez les sujets âgés (ouedraoago et al,2019).

Par contre notre résultat n'est pas identique avec (Picard-Croguennec, M ,2018). Car il pense que Le principal facteur de risque de cancer colorectal est représenté par les antécédents familiaux au premier degré.

## 7. Répartition nos patients selon les facteurs de risque :



**Figure 18 :** répartition nos patients selon les facteurs de risque.

Parmi les facteurs de risque environnementaux qui a un effet important dans le développement de cancer colorectal. Nous avons trouvé :

24 cas des fumeurs ,13 cas qui consomme excessivement des viandes rouges,7 cas atteints de diabète et un seul personne consomme l'alcool et aussi un seul personne qui pratique le sport.

### **Alcool et CCR:**

Dans plusieurs études épidémiologiques, les hommes et les femmes qui consomment plus d'alcool se sont avérés soumis à un plus grand risque de cancer colorectal de 15 % pour chaque100 grammes d'augmentation des apports d'alcool dans les boissons selon Tang R et al,1999.

Et selon l'étude de Tomasz et al les différents mécanismes par lesquels l'alcool peut induire la carcinogénèse ils comprennent la protection d'espèce réactive de l'oxygène et d'azote. la production d'acétaldéhydes mutagène le 1<sup>er</sup> métabolite de l'éthanol, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs.

Dans cette partie notre résultat n'était pas concordant car on a trouvé qu'un seul patient qui consomme l'alcool et cela parce que le pays d'Algérie est musulman.

### **Tabac et CCR :**

Le tabac est le facteur de risque de cancer le mieux établi et le plus important, aussi bien par la force de l'association entre tabagisme et risque de cancer.

Cependant, plusieurs études ont démontré que les gros fumeurs ont un risque d'adénomes colorectaux un précurseur établi de cancer colorectal- de deux à trois fois plus élevé que les individus non-fumeurs (Will JC et al, 1998).

Pour expliquer nos résultats selon Tomasz et al et Will JC et al ; le fumé de tabac contient un mélange de milliers de produits chimiques dont plus de 60 sont des cancérogènes bien établis (par exemple N-nitrosamine, les hydrocarbures aromatiques, les aldéhydes et les métaux) connus pour endommager l'ADN et provoquer des mutations dans les cellules épithéliales colorectales.

### **Viande et CCR :**

La consommation de viande rouge montre une corrélation positive avec la survenue du CCR (Imad et al, 2019).

Finalement, selon Thun MJ et al le profil alimentaire riche en viandes rouges et viandes traitées, en acides gras saturés et trans-insaturés, en hydrates de carbone et en sucres raffinés a été trouvé en rapport avec le risque de cancer colorectal.

### **Diabète et CCR :**

D'après Tomasz et al les personnes atteintes de diabète de type 2 ont environ deux à trois fois plus de risques de développer un cancer colorectal par rapport à la population non diabétique, ils ont pensé que le développement du cancer colorectal est lié à une augmentation du cancer colorectal est lié à une augmentation de la concentration d'insuline.

## Sport et CCR :

On remarque que nos patients ne participent pas le sport ces résultat est semblable avec vulser en 2008, selon congrès de l'ASCO en 2007 il a été démontré que le risque de mortalité liée au cancer était diminué chez les patients traités qui pratiquaient une activité physique régulière comme une demi-heure de marche trois fois par semaine.

D'après tomasz et al sont estimée que les personnes physiquement inactives ont un risque jusqu'à 50% plus élevée de développer un CCR par rapport aux personnes les plus physiquement actives, il a été démontré que les exercices physiques réguliers améliorent la fonction du système immunitaire et réduisent l'inflammation et le stress, aident à réguler le niveau hormonal.

### III. Marqueurs tumoraux

#### 1. Taux des marqueurs tumoraux selon le sexe :

Nous avons regroupé nos données sous forme d'un tableau pour simplifier l'interprétation :

Valeurs des MT	ACE <4.3ng/ml		CA 19.9 <39µi/ml	
	<4.3ng/ml	>4.3ng/ml	<39µi/ml	>39µi/ml
Patients %				
Homme %	N=19 47,5%	N=10 25 %	N=19 47,5%	N=10 25%
Femme %	N=8 20%	N=3 7,5%	N=11 27,5%	N=0 0%

**Tableau**

**u V:** Répartition de taux des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 selon le sexe.

Le taux des ACE était inférieurs à la valeur normale chez 67,5% des malades et élevé chez 32,5%.

Nous avons également trouvé que 3 femmes ayant une valeur positive d'ACE (>4.3ng/ml) soit un pourcentage de 7.5% et 8 cas de valeur négative (<4.3ng/ml) soit 20%.

Chez l'homme il y'a 10 cas positive représente 25% et 19 cas leur résultats est négative soit 47.5%.

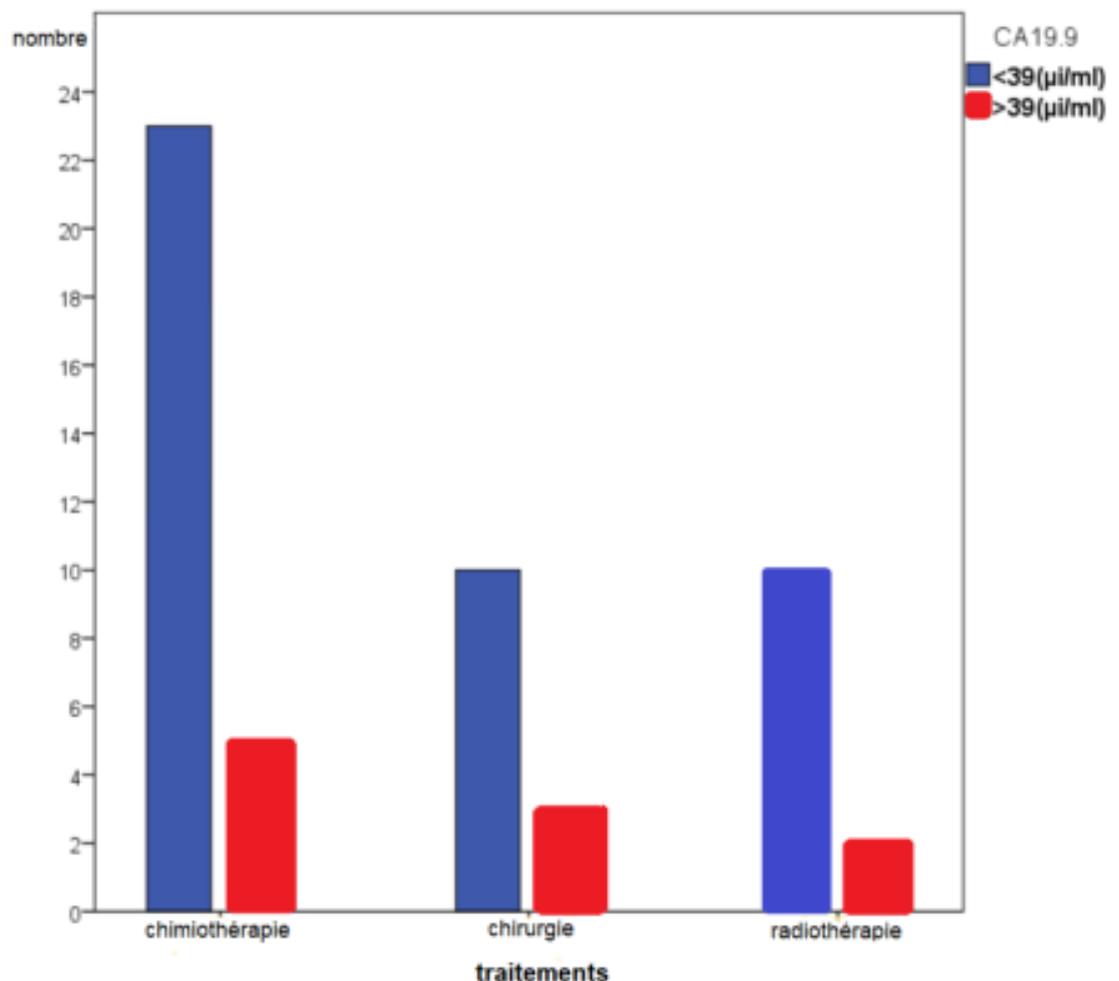
Alors que 75% présentent un taux inférieur de CA 19.9 et 25% de taux élevé.

Les concentrations de CA19-9 négatif Allant de 0 jusqu'à 39  $\mu\text{i/ml}$  compris 11 cas (27,5%) femmes et 19 hommes (47,5%), en revanche la valeur positive est celle qui est supérieure à 39 $\mu\text{i/ml}$  est représenté 10 cas chez les hommes soit 25% et aucun cas chez les femmes (Tbl.05).

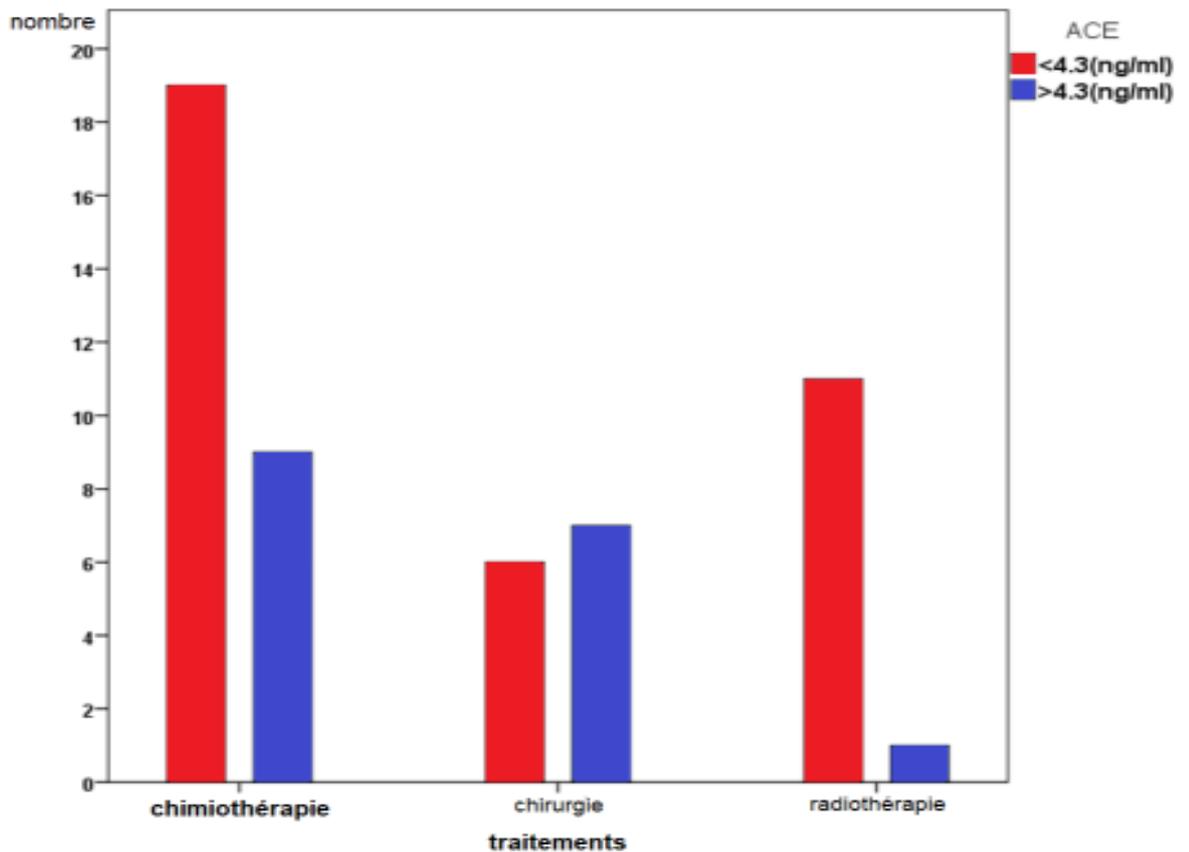
La valeur positive permet de calculer la sensibilité des marqueurs tumoraux dont le but est de diagnostiquer et de suivre le traitement des CCR.

La sensibilité égale le nombre des cas positif sur le nombre total des malades atteints des CCR, dans notre série la sensibilité de ration-ACE et de ration-CA19-9 est égal 0,325 et 0,25 successivement. En comparant nos résultats avec les conclusions de Yakabe (2010), nous avons constaté une similitude claire.

## 2. Répartition d'ACE et CA19.9 selon les traitements thérapeutiques :



**Figure 19:** Répartition de CA19.9 selon les traitements thérapeutiques.



**Figure 20 :** Répartition d'ACE selon les traitements thérapeutiques.

Des 40 patients sont des patients post-traitement, ils ont fait des dosages des marqueurs tumoraux Ca19-9 et ACE dans le cadre de la surveillance après la prise des traitements (la chimiothérapie, radiothérapie et la chirurgie) et ce, afin de déterminer l'efficacité ou non (la rechute) des traitements.

Le taux d'ACE et le CA 19.9 ont des valeurs positive moins de la négative chez les malades qui ont en post traitement thérapeutiques chimiothérapie, radiothérapie et aussi la chirurgie donc ont déduire que la réponse des marqueurs tumoraux a une corrélation avec l'efficacité des traitements.

Nos résultats ont discuté les nombres des valeurs principales positive et négative des marqueurs tumoraux sériques, la valeur négative d'ACE qui compris entre 0 et 4,3ng/ml, est représenté **32,5%** et la valeur positive qui est plus que 4,3 soit **67,5%**.

D'autre coté le nombre de résultats de CA19-9 négative allant de 0 à 39 est de **75%** et les positive qui est supérieur à39 présentent **25%** de taux.

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par Yakabe (2010).

Plusieurs études récentes ont pu examiner l'intérêt des marqueurs tumoraux sériques dans le diagnostic, le pronostic ou la surveillance des tumeurs colorectal.

Le CA 19-9 est en pathologie digestive le marqueur privilégié des cancers des voies biliaires et du pancréas. Dans les cancers colorectaux, sa structure mucinique en fait un marqueur complémentaire de l'antigène carcinoembryonnaire. Il est utilisable en cas de négativité de l'ACE. Son dosage est souvent associé à celui de l'ACE dans le suivi des chimiothérapies (Nache, 2004).

Trois méta-analyses placent le dosage de l'ACE au cours de la surveillance :

La méta analyse de Bruinvels montre qu'une augmentation de la survie à cinq ans est observée uniquement lorsque le dosage de l'ACE est inclus dans le programme de surveillance. La méta-analyse de Rosen montre qu'une surveillance intensive incluant le dosage de l'ACE permet d'augmenter la survie des patients en augmentant le taux de détection des récurrences à un stade où elles sont curables. La méta-analyse de Renehan montre qu'un suivi intensif réduit la mortalité de 9 à 13 % en permettant une détection plus précoce de toutes les récurrences et une augmentation du taux de détection des récurrences locales. La réduction de mortalité est plus prononcée dans les protocoles qui utilisent le scanner et le dosage de l'ACE.

D'autre étude de Eche montre que L'augmentation du marqueur est le premier signal de la rechute. Le dosage de l'ACE au cours de la surveillance a pour but de permettre que la détection des récurrences soit la plus précoce possible afin d'augmenter les chances d'opérer la récurrence.

Selon M Ducreux et Ph Rougier L'ACE a une faible valeur diagnostique car des taux élevés sont rencontrés lors de la survenue de divers cancers : cancers digestifs, cancers gynécologiques, cancer médullaire de la thyroïde, cancer bronchique primitif. Son élévation est d'autant plus fréquente et importante que ces tumeurs sont évoluées et/ou métastasées. L'ACE n'a donc pas d'intérêt pour le dépistage ou le diagnostic de ces cancers. En outre, l'ACE peut être modérément élevé (jusqu'à 2 à 3 fois la valeur normale) en l'absence de pathologie tumorale : tabagisme, hépatite alcoolique, cirrhose, pancréatite chronique, obstacle biliaire, entérocolite inflammatoire (faux positifs).

Il est généralement admis qu'une concentration sérique préopératoire de l'ACE supérieure à 5 µg par litre est d'un mauvais pronostic. Plusieurs études montrent qu'une concentration sérique de l'ACE supérieure à la valeur de référence permet d'identifier un sous-groupe de

mauvais pronostic chez les patients N0 ayant bénéficié d'une exérèse tumorale complète (n. eche, 2004).

D'après l'étude des auteurs M Ducreux et Ph Rougier dans le cancer du côlon et du rectum, l'ACE est le seul marqueur à doser ; il a un intérêt pronostique en préopératoire et surtout, son dosage au cours de la surveillance postopératoire permet de détecter des récurrences parfois accessibles à un traitement curatif. Le dosage du CA 19-9 est souvent redondant et devrait au suivi des patients présentant des métastases traitées et dont le taux d'ACE est normal.

Le rythme des dosages après résection doit être adapté au risque de récurrence, par exemple tous les 3 mois pendant les 2 à 3 ans qui suivent une gastrectomie, plus espacés ensuite car 80% des récurrences surviennent dans les 2 ans.

Jean-Marc Phelip et al ont examiné, quant à eux, la sensibilité de l'ACE pour la présence de métastases d'un adénocarcinome colorectal est estimée entre 50 % et 90 % et une spécificité de 80 %, néanmoins la sensibilité et la spécificité de CA 19.9 est beaucoup plus faible chez le CCR.

Selon Eche aucune étude n'a montré que le CA19-9 et l'ACE, ont une place dans le dépistage ou dans le diagnostic précoce même en présence de signes cliniques standards.

Ces études ont également montré que la réponse clinique à des traitements thérapeutiques a été automatiquement corrélée à la valeur des marqueurs tumoraux.

# **Conclusion**

Nous avons réalisé notre étude au niveau de laboratoire de l'hôpital Frans fanon blida qui a porté sur un échantillon de 40 patients(n=40) de cancer colorectal qui ont été en phase post traitement afin de déterminer l'intérêt des marqueurs tumoraux ACE et CA 19.9 dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des patients atteints de cancer colorectal.

Il ressort de notre travail :

- On a constaté que la survenue du cancer colorectal est plus importante chez les sujets plus de 50 ans.
- On a une prédominance masculine de survenue de CCR avec une atteinte plus importante du colon que du rectum.
- Le CCR est une pathologie de bon pronostic si elle est prise en charge précocement.
- L'ACE et le CA19-9 permettent de suivre l'évolution des cancers digestifs en particulier les cancers colorectaux. Ils constituent les meilleurs marqueurs pour évaluer le pronostic, l'efficacité thérapeutique et pour dépister les récives de façon précoce.
- La qualité du diagnostic d'un MT est définie par sa sensibilité et sa spécificité. Nos résultats montrent que la sensibilité de l'ACE est plus élevée que le CA19 9.

Un nombre important de cancer colorectal pourrait être évité si les connaissances que nous avons sur les facteurs de risque étaient utilisées pour identifier les patients haut risque afin de leur proposer des stratégies préventives adaptées.

# **Références Bibliographiques**

- A.Mahasneh , F. Al-Shaheri , E. Jamal, 2017.Biomarqueurs moléculaires pour un diagnostic précoce, un traitement efficace et un pronostic du cancer colorectal : mises à jour actuelles.Exp. Mol Pathol , 102 ( 3 ),p. 475 - 483
- Aicha patel,2020. benign vs malignant tumors .Jama oncology;6(9);pp1
- B. Abdelkader El Hakim, H. Bouaaza, A. Mouaici, S. Rekkache, N. Caid, A. BounedjarJuillet 2020. Le CA 19.9 est-il un prédicteur pronostique du cancer du pancréas avancé ou métastatique (AMPC)Annales d'oncologie Volume 31, Supplément 3. P-330
- Bressy, Christian 2013/05/22.Potentialization of anti-tumor virotherapy based on oncolytic adenovirus for the treatment of colon and kidney cancer.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, Van de Velde CJ, 1994. Follow-up of patients with colorectal cancer: a meta-analysis. Ann Surg;219,174–82.
- Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Consommation d'alcool et risque de décès par cancer colorectal : une méta-analyse. Eur J Cancer Préc ; 23 : 532–39.
- CC Moreno, PK Mittal, PS Sullivan, R. Rutherford, CA Staley, K. Cardona, NN Hawk, WT Dixon, H D Kitajima, J. Kang, WC Small, J. Oshinski, JR Votaw,2016. Diagnostic initial du cancer colorectal : coloscopie de dépistage, coloscopie diagnostique ou chirurgie urgente, et stade et taille de la tumeur lors de la présentation initiale, Clin Cancer colorectal,15 (1), p. 67 - 73
- Chevalier, Mathilde,2021.Le cancer colorectal : physiopathologie, traitements actuels et perspectives, conseils associés à l'officine. Thèse d'état de docteur en pharmacie. Université Clermont auvergne UFR de pharmacie. P148.
- Christel Rolling A.2010.Les traitements du cancer du côlon. Paris, p(10 ;13.15 ;16)
- D Nassar, C Blanpain,2016. Cellules souches cancéreuses : concepts de base et implications thérapeutiques. Ann RevPathol, 11, p. 47 – 76
- Dem A,kasseAA,DiopM,Gaye full MC,DouiA,DiopPs,Toure P, 2000.Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal,74 cases at the cancer institute of Dakar. Dakar med 45,65-69.
- Ding M, Wang X,2017. Antagonism between Hedgehog and Wnt signaling pathways regulates 127 tumorigenicity (Review). OncolLett.14(6):6327-33.
- DS Chan, R Lau, D Aune, *etal*, 2011.Viande rouge et transformée et incidence du cancer colorectal : méta-analyse d'études prospectives PLoS One, 6, Article e20456.
- E Botteri, S Iodice, V Bagnardi, S Raimondi, AB Lowenfels, P Maisonneuve ,2008. Tabagisme et cancer colorectal : une méta-analyse JAMA, 300, pages 2765 - 2778

- Eche, N.2004.marqueurs des cancers digestifs : colon-rectum, pancréas, foie. Immuno- Analyse et biologie specialisee,19 (5), p 279-285.
  - EL Alaoui Nadjib S,2009. Les antigènes carbohydrates et l'intérêt sémiologique du CA 19-9 (Etude au service de biochimie de l'HMMI meknes). Thèse du Doctorat en Pharmacie, université Mohammed V- Souiss, faculté médecine et pharmacie -Rabat, p153.
  - Evelien Dekker PhD Professeur Pieter J Tanis PhD Jasper LA Vleugels PhD, Pashtoon M Kasi MD Professeur Michael B Wallace MD,17 octobre 2019. Cancer colorectal. The Lancet, 394 (10207), p 1467-1480.
  - Hai Luo, Kexin Shen, Bo Li, Ruiqi Li, Zeming Wang, Zhongshi Xie. 2020.Signification clinique et valeur diagnostique des taux sériques de NSE, CEA, CA19-9, CA125 et CA242 chez cancer colorectal. Lettres d'oncologie 20 (1). P742-750.
    - <https://diagnostics.roche.com/ch/fr/products/instruments/cobas-e-411.html>
    - <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-colon-et-rectum/facteurs-de-risque/les-facteurs-environnementaux.html/>
    - <https://www.ihu-strasbourg.eu/en/info-patient/pathologies/pathologies-colorectales/anatomie-colon/>
  - Imad, F, E, Drissi, H, Tawfiq,N,Bendahhou, K, Jouti, N. T, Benider, A et Radallah, D.2019. Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca. Pan African Medical Journal,32 (56).
  - J Yango, T Pieters, E., Coche, &M Lambert,2008. Élévation du CA 19.9 sérique et bronchectasies. Revue Des Maladies Respiratoires, 25(1), 78–81.
  - Jean Marc Phelip, Léa Clavel, Leslie Rinaldi, 2013.les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. Hépatogastro ;20 (8) 641-648.
  - Jean-Marc Riedinge, Nicole ECHE, Jean-Pierre Basuyau, Marie-France Pichon,2005. Marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Centre Georges-François Leclerc. Dijon Cahier de formation Bioforma.p62-64
  - JP Medema, 2013. Cellules souches cancéreuses : les défis à venir. Nat CellBiol, 15, p. 338 – 344.
  - Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. 2006. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. Immuno-Anal Biol Spéc, 21(4) :211-22.
  - Legoux, J.L,2001. Etats précancéreux gastriques. Acta Endosc 31 (4),583-588.
- Les sites web :
- M Ducreux, Ph Rougier, 1993.que peut attendre le clinicien aujourd'hui du dosage de l'ACE et du CA19.9. Immunanal Bio Spéc (8),218-220.

- M Shimokawa , Y Ohta , S Nishikori , *et al*,2017.Visualisation et ciblage des cellules souches humaines LGR5(+) du cancer du côlon Nature , 545.p. 187 – 192
- Marchis MLD, Tonelli F, Quaresmini D, Lovero D, Della-Morte D, Silvestris F, *et al*, 2017. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res*,37(7) :3357-66.
- Marie-Hélène Schlageter,21 mars 2018. Marqueurs tumoraux sériques dans le cancer du sein.Unité de Biologie.DIU Maladies du Sein Cellulaire Hôpital Saint-Louis 75010 Paris,p 44.
- Mariya Puddu, Jean Tafforeau2006, Cancer colorectal : état des connaissances en Belgique et apport d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé. 17 ed. Institut scientifique de Santé publique, 1999.
- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, PradillaDieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ,2017. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*;18(1).
- Marzi L,2014. Implication de p38 et p53 dans le mécanisme d'action du cetuximab dans le cancer colorectal. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier I, Français. NNT : 2014 MON 13525.
- Mesange P, Virginine P, Michele S *et al*, 2014. Intrinsic bevacizumab resistance is associated of autocrine VEGF signaling and hypoxia tolerance in colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 5 (13), 4709.
- Michel Ducreux,2019. Le cancer colorectal.Brochure de Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. p10.p46  
p 95.
- Parham.P,2003.Le système immunitaire ; page : 361 France : Groupe de Boeck.
- Picard-Croguennec, M ,2018. Le cancer colorectal,physiopathologie et principaux symptômes. *Actualités pharmaceutiques*, 57 (577), p 22-23.
- Pierre Pétillet,2009. Dysfonctions ostéopathiques du caecum et du côlon sigmoïde : répercussion de leur traitement sur le complexe articulaire occiput-atlas.Collège Ostéopathique Sutherland,
- Prost, L Solomon, P Verpillat,Décembre 2002. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse Utilisation pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. *Réanimation*,11 (8), p 608-617.
- Puddu, M, &Tafforeau, J,2006. Cancer colorectal. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique–ISSP.
- RE Schoen, A Razzak, KJ Yu, *et al*.2015. Antécédents familiaux et histoire naturelle du cancer colorectal : revue systématique *Genet Med*, 17, p : 702 – 712
- Renate I.r. 2008, 5 sept 2008.Histologie ; pages : 380-381-382-402-403 France : De Boeck Supérieur.

- Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer S, 2002. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*; 324:1–8.
- Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G, 1998. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* ;48, 1116– 26.
- S Syngal, RE Brand, JM Church, *et al*,2014.Estimation de l'héritabilité du cancer colorectal. *Hum Mol Genet*, 23, p. 3898 – 3905.
- S. Ouedraogo, T.W. Tapsoba, B. Bere, E. Ouangre, M. Zida,2019. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bull Cancer*.
- Shia J, Ki Young Chung, Kemeny N, Shah M, Gary S, Tse A, Fridman D, Kelsen D, Leonard B Saltz, 2005. Cetuximab Shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J C Onco*, 23 (9), 1803-1810.
- Siegel,R.Desantis , C, et Jemal ,A,2014. Colorectal cancer statistics.CA;A cancer journal for clinicians, 64 (2),104-117.
- Sousae Melo, AV Kurtova, JM Harnoss, *et al*,2017. Un rôle distinct pour les cellules souches Lgr5(+) dans le cancer du côlon primaire et métastatique *Nature*, 543, p. 676 - 680
- Stéphane Olivier, Anne-Marie Mir, Jean-Claude Michalski, Tony Lefebvre, 2011. Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *Médecine/sciences*, 27(5), 514–520.
- Sumit R, Majumdar, M.D, M.P.H, Robert H. Feletcher, M.D, 1999.how does colorectal cancer present. *AJC* -.94 (10), p 3040-3045.
- Sy hung n., bourouinar, 2008. Manuel d'anatomie et de physiologie ; page 46 France : Wolters Kluwer.
- Tang R, Wang JY, Lo SK, Hsieh LL,1999. Physicalactivity, water intake and risk of colorectal cancer in Taiwan: a hospital-based case-control study. *Int J Cancer*; 82: 484 – 9.
- Tarini Sinha, 2018Tumors benign and malignant. *canc therapy and oncolIntj* ;10(3);p3.
- Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM,*et al*, 1992. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst*; 84:1491-500.
- Tomasz S, Ruskowska, M, Danielewicz, A, Niedzwiedzka, E, 2021. A Review of colorectal cancer in terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*, 13 (9), 2025.
- Vincent Jouannaud, DermotO'Toole, Anne Couvelard, Marie Pierre Vullierme, Laurent Palazzo, Alain Aubert, Philippe Ponsot,Alain Sauvanet ,Frédérique Maire ,Olivia Hentic ,Pascal Hammel ,Philippe Ruzniewski, avril 2006. Histoire naturelle des tumeurs mucineuses papillaires

intra-canalaires du pancréas : risque actuariel de malignité. *Gastro-entérologie clinique et hépatologie*, 4 (4), p 460-468.

- Vulser, C, 2008. Douleur et cancer colorectal. *Psycho-oncologie*, 2 (3), p 153-157.
- W. Chen, R. Zheng, PD Baade, S. Zhang, H. Zeng, F. Bray, A. Jemal, XQ Yu, J. He, 2016. Statistiques sur le cancer en Chine, 2015. *CA Cancer J Clin*, 66 (2), p. 115 – 132
- W. Wei, H. Zeng, R. Zheng, S. Zhang, L. An, R. Chen, S. Wang, K. Sun, T. Matsuda, F. Bray, J. He, 2020. Enregistrement du cancer en Chine et son rôle dans la prévention et le contrôle du cancer, *Lancet Oncol*, 21 ( 7 ), pp. e342 - e349.
- Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE 1998. Colorectal cancer; another complication of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*; 147:816-25.
- Yakabe T, Yudji Nakafusa, Kenji Sumi, Atsushi M, Yoshihiko K, 2010. Clinical significance of CEA and CA19.9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 17 (9), p 2349-2356.

# **ANNEXES**

**Annexe 1 :**

Fiche de renseignement pour le dosage des marqueurs tumoraux

Nom :.....

Age : .....

Prénom:.....

Sexe :.....

Service :.....

Origine :.....

Pathologie suspectée ou confirmée :.....

.....

.....

Antécédents personnels :.....

• Autres maladies sous-jacentes :.....

Antécédents familiaux :.....

.....

Eventuel traitement en cours : .....

• Médical :.....

• Chirurgical :.....

• Radiologie :.....

• Consommation d'alcool : .....

• Statuts tabagisme : .....

• Consommation de viande rouge : .....

Paramètres à doser : -

-

-

-

Blida le : .....

## Annexe 2 :

### **Matériel Consommables non biologique :**

- Les réactifs
- Pipette
- Tubes à essai (sec) de 6 à 10 ml.
- Gants.
- Bavettes.
- Cuvette.
- Micropipettes plastiques.
- Cupules plastiques.
- Compresses.
- Micro-tubes à centrifuger.
- Aiguilles.
- Seringues graduées.
- Bouchons.
- Coton.

### **Les appareils utilisés :**

**L'automate cobas e 411 électrochimiluminescence** : le cobas e 411 est un analyseur automatisé, d'accès direct, multi-cellule destiné aux analyses immunologiques. Il est conçu à la fois pour les dosages in vitro quantitatifs et qualitatifs d'un grand nombre d'analytes (notamment les marqueurs de l'anémie et les marqueurs osseux, cardiaques et tumoraux, les soins intensifs, la fertilité/les hormones, les soins de grossesse et les maladies infectieuses) par utilisation de la technologie d'électrochimiluminescence (ECL).

Toutes les informations sur les réactifs, les calibrateurs et les contrôles du test peuvent être saisies automatiquement dans le logiciel grâce à l'utilisation de codes-barres et de codes-barres électroniques.

Ce processus entièrement automatisé commence par l'enregistrement d'échantillons des patients, à condition qu'ils soient en tubes étiquetés à code-barres - jusqu'à l'électrochimiluminescence détection et transmission des résultats. Transmission des données vers et depuis l'analyseur, évaluation des résultats, la documentation et le contrôle qualité sont effectués automatiquement par le logiciel.

- Analyseur immunologique entièrement automatique avec une capacité jusqu'à 88 tests / h. elle contient 18 canaux pour un 18 réactifs et 30 positions pour patient, les types des échantillons sont des plasma, sérum, urines et d'autres.
- Nécessite le temps le plus court pour obtenir le résultat final de tous les analyseurs immunologiques – entre 9 et 18 minutes. Ceci est dû à la méthode de mesure ECL, qui permet également une gamme de mesure plus large, une plus grande sensibilité et nécessite des quantités plus petites de sérum.



**Figure :**l'appareil cobase 411(Photo originale).



**Figure :** cobas e 411 (photo originale).



**Figure :** réactif et code barre (photo originale).

**Centrifugeuses (THERMO SCIENTIFIC CENTRIFUGEUSE SL 8/8R) :** cet appareil utiliser pour séparer les mélanges des substances de déférente densité. Un appareil de diagnostic in vitro.



**Figure :** centrifugeuses (Photo originale).

### Annexe 3 :

**Tableau 1 :**réactifs du dosage des marqueurs tumoraux :

	ACE	CA19.9
R1	Acanti-ACE-biotine (bouchons gris),1 flacons contenant 10 ml ; anticorps monoclonal (humain/souris) anti- ACE biotinyle 3 mg/l ; tampon phosphate 100mmol/l, Ph 6 ; Conservateur.	Acanti-CA19.9 -biotine (bouchons gris),1 flacons contenant 10 ml ; anticorps monoclonaux (souris) anti- CA19.9 marques à la biotine 3 mg/l ; tampon phosphate 100mmol/l, Ph 6,5 ; Conservateur.
R2	Acanti-ACE-Ru (bouchons noir),1 flacons contenant 10 ml ; anticorps monoclonal (souris) anti- ACE marque au ruthénium 4mg/l ; tampon phosphate 100mmol/l, Ph 6 ; Conservateur	Acanti-CA19.9-Ru (bouchons noir),1 flacons contenant 10 ml ; anticorps monoclonal (souris) anti- CA 19.9 marque au ruthénium4 mg/l ; tampon phosphate 100mmol/l, Ph 6,5 ; Conservateur
Microparticules	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 8 ml (bouchon transparent) ; microparticules tapissées de streptadivine 0,72 mg/ml ; conservateur	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) ; microparticules tapissées de streptadivine 0,72 mg/ml ; conservateur.

## Annexe 4 :

Tableau 2 : les renseignements obtenus par interrogatoire des malades.

Id	se	L'orig	L'ag	servi	antcd familiaux	asthé	eur abi	taux	onstipa	aném	ectorri	émorri	spo	abagi	ande r	diabè	alcod	ACE	CA 19	chim	RD TH	chirur	Colo	recti
1	F	blida	69	pch	RAS	P	A	P	P	A	P	A	A	A	A	A	A	1,81	4,51	P	A	A	A	P
2	F	Alger	53	Onco	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	103,8	<0,6	A	A	A	P	A
3	H	blida	73	onco	RAS	P	P	A	P	A	P	A	A	P	A	A	A	101,6	362,3	P	A	A	A	P
4	H	blida	81	pch	RAS	P	P	P	P	A	P	A	A	P	A	A	A	4,33	<0,6	A	A	A	P	P
5	F	blida	60	Onco	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	1,42	<0,6	A	A	A	P	A
6	F	blida	77	onco	RAS	P	P	P	P	P	A	A	A	A	A	A	A	2,47	<0,6	P	A	P	P	A
7	F	tipaza	54	onco	e foie) et sa fille)	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A	P	A	5,53	<0,6	A	A	P	P	A
8	H	blida	63	pch	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	P	A	A	A	37,92	33,91	P	A	P	P	A
9	H	medea	98	pch	RAS	P	A	A	P	P	P	P	A	P	A	P	A	1,73	6,86	A	A	A	A	P
10	F	blida	71	hemato	RAS	A	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A	1,28	1,62	P	A	A	P	A
11	H	Alger	56	Onco	e(prostate)mère	P	P	A	A	P	A	A	p	A	A	P	A	98,29	267,2	A	A	A	P	A
12	H	blida	44	pch	and mère (estom	P	p	A	P	A	P	A	A	p	P	A	A	2,64	<0,622	P	A	A	A	P
13	F	blida	62	Onco	RAS	P	P	A	A	A	P	A	A	A	A	A	A	3,52	3,15	P	A	P	P	A
14	F	tyaret	67	Onco	RAS	A	P	A	P	A	A	A	A	A	A	A	A	1,93	35,85	P	A	P	P	P
15	H	blida	45	Onco	RAS	A	P	P	A	A	A	A	A	P	P	A	A	2,52	16,8	P	A	P	P	A
16	H	blida	75	Onco	re (néo pulmona	P	P	A	A	A	A	A	A	P	P	A	P	630,05	>1000	A	A	A	P	A
17	H	blida	54	pch	RAS	P	P	A	P	A	A	A	A	A	P	P	A	2,55	15,11	P	P	A	P	P
18	H	blida	70	pch	eur (néo du colo	P	P	A	P	A	P	A	A	A	P	A	A	15,51	185,2	P	A	P	P	P
19	H	blida	64	Onco	re (ne du poumo	P	P	A	P	A	P	A	A	A	P	A	A	3,25	16,55	P	P	A	A	P
20	H	blida	70	Radiothé	RAS	P	P	A	A	A	P	A	A	P	P	A	A	3,28	45,88	A	P	P	P	P
21	H	blida	69	pch	mère (estomac)	P	P	A	A	A	A	A	A	A	P	A	A	>1000	>1000	P	A	A	P	A
22	H	blida	70	Onco	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	P	P	A	A	1,98	11,8	P	A	P	P	A
23	H	blida	64	pch	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	270,8	>1000	P	A	A	P	A
24	H	blida	74	Onco	RAS	P	P	A	P	A	P	A	A	P	A	A	A	1,15	45,81	P	A	A	A	P
25	H	blida	74	Onco	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	P	A	A	A	316	<0,6	A	A	A	P	A
26	F	blida	67	Onco	RAS	P	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A	8,09	<0,6	P	A	A	P	A
27	H	blida	55	Onco	RAS	A	A	A	A	A	A	A	A	P	A	A	A	2,43	17,3	P	P	A	P	A
28	H	blida	79	onco	RAS	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	1,16	10,36	P	P	A	P	A
29	H	blida	65	Onco	e (cancer cérébr	A	A	A	P	A	A	A	A	P	P	A	A	11	<0,6	P	P	A	P	A
30	H	blida	52	onco	RAS	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	1,8	10,6	P	P	A	P	A
31	H	blida	56	pch	e foie), père (canc	P	P	A	P	A	P	A	A	A	A	A	A	2,08	14,33	P	P	A	P	P
32	H	Alger	70	onco	( métastase osse	A	A	A	P	A	P	A	A	A	A	A	A	1,65	10,2	P	P	A	P	P
33	F	blida	63	pch	RAS	P	A	A	P	A	P	A	A	P	A	A	A	37,92	33,91	P	A	P	P	A
34	H	blida	81	pch	e (cancer colorec	P	P	A	P	A	P	A	A	A	P	A	A	2,38	2,15	P	P	A	P	P
35	H	blida	54	pch	RAS	A	P	A	A	A	A	A	A	P	P	P	A	1,34	11,5	P	P	P	P	A
36	H	blida	83	onco	e (cancer d'estom	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	2,29	3,14	A	A	A	P	A
37	H	blida	74	onco	RAS	P	P	A	A	A	A	A	A	P	A	A	A	49,66	<0,600	A	A	A	P	A
38	H	blida	53	onco	RAS	P	P	P	A	A	A	A	A	P	P	A	A	17,12	607,8	p	p	A	P	A
39	H	blida	61	pch	RAS	P	P	P	A	P	P	A	A	P	A	P	A	3,38	17,4	A	A	P	P	P
40	F	medea	47	onco	ère (neo du color	p	p	A	P	A	P	A	A	A	A	P	A	2,08	3,56	P	A	P	P	A

