



جمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Analyse Protéomique et Santé*

Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers digestifs (pancréas, foie, voie biliaires)

Présenté et soutenu par :

Le : 02/07/2015

- MAHCENE AHLEM
- BOUDIAR CHAHRA

Jury d'évaluation :

Président du jury :	MERAIHI .Z	(Professeur - UFM Constantine).
Rapporteur :	BENNAMOUN .L	(MAA- UFM Constantine).
Examineur :	NOUADRI .T	(MCA- UFM Constantine).
Co-Rapporteur :	BENNAMIRA. F	(MAA, HURMU Constantine)

Année universitaire
2014 – 2015

Remerciements

*En préambule à ce mémoire, Nous souhaitons adresser nos remerciements
plus sincères à Dieu de nous accordé des connaissances de la science, et de nous avoir aidés
à réaliser ce travail.*

*Nous tenons toute d'abord à remercier chaleureusement notre encadreur
ne Bennamoun L , maitre-assistant à l'Université des Frères Mentouri Constantine pour avoir
suivi et dirigé ce travail. Son aide, ses conseils, ses orientations, sa gentilles.*

*Vous remercions Mme Meraihi Z. Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine
pour avoir acceptée d'être la présidente du ce jury.*

*Nous remercions s'adresse également Mr NOUADRI T. Docteur à l'Université des Frères
Mentouri Constantine qui a accepté de juger et d'examiner ce travail.*

*Vous tenons à exprimer nos remerciements également à Mme Bennamira F. Maitre assistant
cheffe d'unité de l'laboratoire de Biochimie, pour sa collaboration à ce travail.*

*Vous vifs remerciements vont à toute l'équipe de laboratoire de Biochimie : Docteur younes,
Ammar.....*

Nous vifs remerciements vont à toute l'équipe de laboratoire de l'Anapathologie,

Docteur Madoui, Chef d'unité de laboratoire de l'Anapathologie

Vous vifs remerciements vont à tous les services, de Médecine Interne, Chirurgie, gastrologie

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

Dédicace

Je dédie cordialement ce modeste travail à :

Notre encadreur Mme Bennamoune leila

Mes chers parents : SAID ET SALIMA

*Mes sœurs : HANNENE et ses enfants MOUAATAZ BELAH, MOUAATASEM
BELH, MOUHAMED ISLAM et MERIEM, AMIRA et sa fille MAREIA*

Mes frères: TAREK et sa femme ILHEM et leurs fils MOUHAMED YOUSSEF

SAMI et sa femme DALLAL et leurs fils ADEM BEHA EDDIN

Mon frère BILLEL

Et à toutes les personnes qui m'aiment

Boudiar Chahra

Je dédie ce modeste mémoire

Ce mémoire est dédié :

*A mes parents FATIMA et Abd el Madjid, qui m'ont toujours poussé et
motivé dans mes études.*

A mes sœurs : AMINA, DJIHAD et sa fille MARAM

A mes frères : TAREK, AYOUB.

A toutes les personnes qui connaissent AHLEM.

*Que Dieu le puissant m'éclaire le bon chemin de ma vie et tout ce qui me semble
flou et sombre*

Merci A Tous.....

Mahcene Ahlem

Liste des tableaux

Tableaux 1 : Classification des marqueurs tumoraux circulants	16
Tableaux 2 : Tumeurs digestives et marqueurs associés.....	18
Tableaux 3 : Principales indications des principaux marqueurs tumoraux sériques.....	20
Tableaux 4 : Matériels et réactifs utilisés.	29
Tableaux 5 : La méthode du calcul de la spécificité et la sensibilité.....	36
Tableaux 6 : Les pourcentages de la sensibilité des marqueurs tumoraux	41

Liste des figures

Figure 1: Anatomie de l'appareil digestif	2
Figure 2 : Anatomie et situation de pancréas chez l'homme.....	4
Figure 3: Anatomie du foie	7
Figure 4: Anatomie des voies biliaires	11
Figure 5 : Concept de marqueur tumoral	14
Figure 6 : Les principaux marqueurs tumoraux et les organes qui les produisent.....	17
Figure 7 : Histogramme de distribution sans recouvrement des concentrations d'un paramètre mesurées chez des patients sains et malades	19
Figure 8: Histogramme de distribution avec recouvrement des concentrations de marqueurs tumoraux mesurées chez des patients sains et malades	19
Figure 9: Structure de L'ACE.....	21
Figure 10: Structure primaire de CA 19.9	23
Figure 11: Structure de l'alpha foetoprotéine (AFP)	25
Figure 12 : Réaction immunologique et émission du signal lumineux.....	31
Figure13: Les pathologies cancéreuses rencontrées chez la population étudiée.....	37
Figure 14 : Répartition des pathologies cancéreuses étudiées selon le sexe.....	37
Figure 15 : Répartition des pathologies digestive cancéreuses selon les tranches d'âge.....	39
Figure 16 : Moyenne et écart-type d'âge de deux sexes.....	39
Figure 17 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui atteignent d'un carcinome hépatocellulaire.....	44
Figure 18 : Analyse statistique des résultats des marqueurs tumoraux [AFP, CA19-9, ACE] au carcinome hépatocellulaire (Nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).....	44

Figure 19 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont des métastases hépatiques.....	46
Figure 20: Analyse statistique des résultats de marqueurs tumoraux [AFP, CA19-9, ACE] à la métastase hépatique (nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).....	46
Figure 21 : les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont un cancer des voies biliaires.....	48
Figure 22: Analyse statistique des résultats de marqueurs tumoraux [AFP, CA19-9, ACE] au cancer des voies biliaires (Nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).....	48
Figure 23 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont un cancer de la tête du pancréas.....	50
Figure 24 : Analyse statistique des résultats de marqueurs tumoraux [AFP, CA19-9, ACE] au cancer de la tête du pancréas (Nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).....	50
Figure 25 : Expression immunohistochimique de cytokératine 7 dans le foie normal et pathologique	52

Liste des abréviations

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire.	KDa: Kilo Dalton.
AcM : Anticorps Monoclonaux	LDH: Lactate Deshydrogénase.
ACTH: Corticotrophine.	NSE : Enolase Neuro Spécifique.
ADH: Hormone antidiurétique.	OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
AFP : Alpha-foetoprotéine.	PAL : Phosphatase Alcaline.
CA19-9 : Carbohydate antigen 19.9.	PAP : Phosphatase Acide Prostatique.
CA72-4: Carbohydate antigen 72.4.	PSA: Prostate Specific Antigen.
CA125: Carbohydate antigen 125.	PTH: Parathormone.
CgA: Chromogranine A.	r: coefficient de corrélation linéaire.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire.	SCC: Squamous cell carcinoma.
CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie.	Sp: Spécificité.
CT: Calcitonine.	Se: Sensibilité.
C-kit7 :Cytokérratine.	TATI: Tumor Associated Trypsin Inhibitor.
Cyfra21-1: Cytokérratine-21-Fragment.	Tg: Thyroglobuline.
FN : Faux Négatif	TPA : Antigène Polypeptidique Tissulaire.
FP : Faux Positif.	Tbs : tri-buffered saline.
GH: Hormone de croissance.	TSH: Thyréostimuline.
GT : Gamma glutamyl transférase.	VIP: Vasoactive Intestinal Polypeptide.5-
HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope.	HIAA: Acide 5 Hydroxy Indole Acétique.
HVC : Hépatite Virale C.	VN : Vrais Négatif.
5-HT: Serotonine ou 5-Hydroxytryptamine.	VP : Vrais Positif.

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	----------

1. Revue Bibliographique

1. Les cancers digestifs

1.1. Rappel anatomique de l'appareil digestif.....	3
1.1.1. Les cancers digestifs	3
1.2. Le pancréas.....	3
1.2.1. Anatomie du pancréas.....	5
1.2.2. Physiologie du pancréas.....	5
1.2.3. Cancer du pancréas.....	5
1.3. Le foie.....	8
1.3.1. Anatomie du foie.....	8
1.3.2. Physiologie du foie.....	8
1.3.3. Cancer du foie.....	8
1.4. Généralités sur les voies biliaires.....	12
1.4.1. Anatomie des voies biliaires.....	12
1.4.2. Physiologie des voies biliaires.....	12
1.4.3. Cancer des voies biliaires.....	13

2. Les Marqueurs Tumoraux

2.1. Histoire des marqueurs tumoraux.....	15
2.2. Définition.....	15
2.3. Le marqueur idéal.....	15
2.4. Classification des marqueurs tumoraux circulants	16
2.5. Localisation des marqueurs tumoraux.....	18
2.6. Intérêt théorique des marqueurs tumoraux.....	18

2.7. Seuil de décision	18
2.8. Spécificité et Sensibilité.....	20

20

3. Les marqueurs tumoraux étudiés

3.1. L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)	20
3.2. Antigène Carbohydate 19.9 (CA19.9)	24
3.3. Alpha foeto-protéine (AFP)	26

2. Matériel et Méthodes

Introduction.....	28
1. Échantillonnage.....	28
2. Matériel et Méthodes.....	29
2.1. Matériel	29
2.2. Méthode de dosage des différents marqueurs tumoraux.....	30
2.3. Méthode d'immunohistochimie.....	32
2.4. analyses et résultats	35

3. Résultats et Discussion

3.1. Les pathologies cancéreuses rencontrées chez la population étudiée	38
3.2. Répartition des pathologies cancéreuses étudiées selon le sexe.....	38
3.3. Répartition des pathologies digestives cancéreuses selon l'âge.....	40
3.4. Sensibilité des marqueurs tumoraux.....	42
3.5. Répartition du taux des marqueurs tumoraux selon le type de pathologie	45
3.5.1. Les marqueurs tumoraux et carcinome hépatocellulaire.....	45
3.5.2. Les marqueurs tumoraux et métastases hépatiques.....	47

3.5.3. Les marqueurs tumoraux et le cancer des voies biliaires.....	49
3.5.4. Les marqueurs tumoraux et le cancer de la tête du pancréas.....	51
3.6. Etude immunohistochimique.....	53

Conclusion

Abstract

Résumé en arabe

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Les cancers digestifs représentent un problème majeur de santé publique par leur fréquence et leur gravité. Les cancers du tube digestif représentent 20% des cancers diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale ce sont des affections relativement fréquentes et de mauvais pronostic, en raison du retard de leur diagnostic. (Diarra et al., 2012).

L'Algérie est parmi les premiers pays de l'Afrique et du monde arabe qui détiennent un chiffre record des personnes atteints de cancer. En effet, elle enregistre annuellement 30.000 nouveaux cas de différents types de cancer, soit une augmentation de 50% (Mihoubi, 2009).

Les marqueurs tumoraux sont des molécules qui reflètent la présence ou la progression d'une tumeur, il peut s'agir d'enzymes, d'autres protéines ou peptides de faible poids moléculaire sécrétés par les tumeurs dans différents milieux biologiques. Comme il peut s'agir aussi d'antigènes (antigène carbohydre) exprimés à la surface de la cellule cancéreuse et qui peuvent être libérés et détectés dans la circulation.

Durant ces 20 dernières années, le développement de nouvelles techniques de dosage rapide avec l'emploi d'anticorps monoclonaux a permis de mettre en évidence de très nombreux marqueurs tumoraux sériques. Ceux-ci ont suscité initialement un grand espoir pour le diagnostic, la surveillance thérapeutique, l'évolution de la maladie et le pronostic des différents cancers, notamment des cancers digestifs. Ils ont alors connu une utilisation clinique parfois excessive. Mais très vite, apparaissent des marqueurs tumoraux avec une spécificité et une sensibilité suffisantes pour apporter un bénéfice clinique aux patients (Prost et al; 2002).

Notre étude a pour objectif de déterminer l'intérêt des marqueurs tumoraux (ACE, CA19.9, AFP) chez les patients atteint de cancers digestifs dans le diagnostic.

Par ailleurs, pour confirmer le diagnostic de cancer une étude immunohistochimique a été notamment appliquée. Cette dernière est devenue très performante en pratique courante et particulièrement en pathologie digestive.

Revue Bibliographique

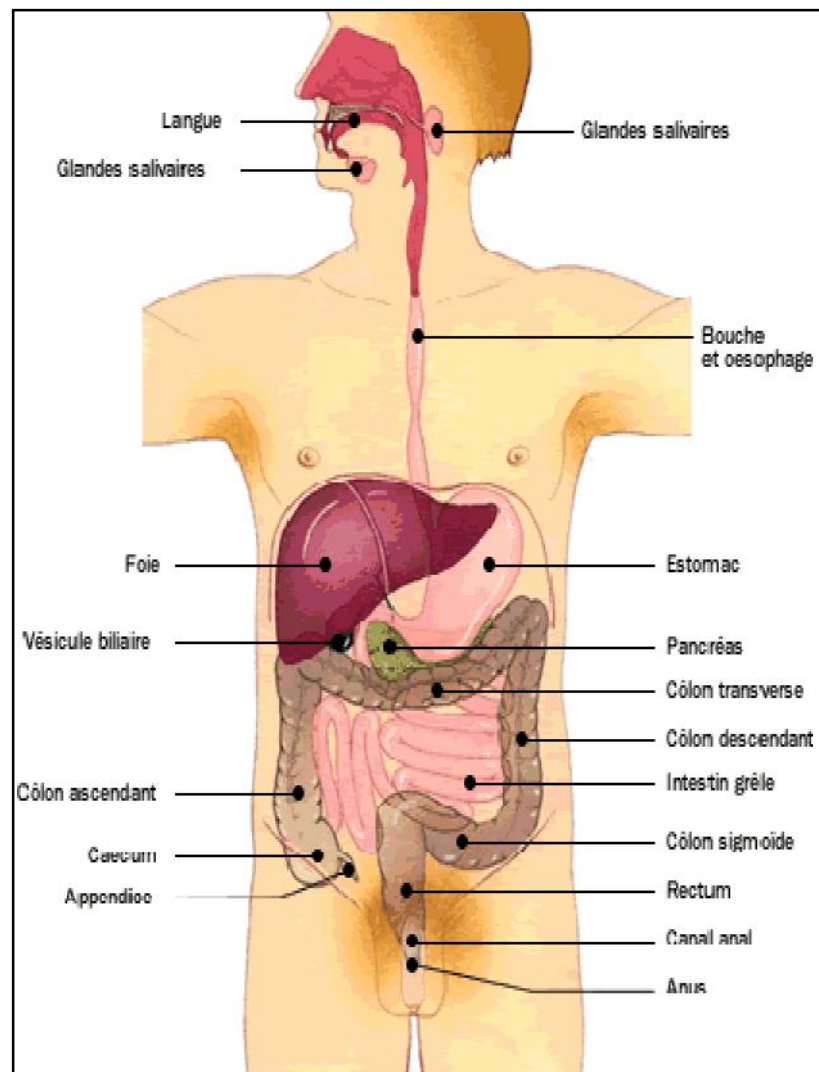


Figure1: Anatomie de l'appareil digestif (Brand et al; 2010).

1. Les cancers digestifs

1. 1. Rappel anatomique de l'appareil digestif

L'appareil digestif est l'ensemble des organes qui assurent la transformation et l'assimilation des aliments, source unique d'énergie et de matière indispensable au fonctionnement du corps.

En divise les organes du système digestif en 2 grands groupes :

- Les organes du tube digestif (la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin).
- Les organes digestifs annexes (les glandes salivaires, les dents, le pancréas, le foie et la vésicule biliaire) concourent chacun a leur manière a la dégradation des aliments (figure1) (Eliane, 2008).

1.1. 1.Les cancers digestifs

Le cancer est une maladie chronique multifactorielle. De nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux (l'alimentation, le tabac, les rayonnement solaire) peuvent concourir au développement de cancer et agir à différentes phases de la cancérogenèse (Smith et al., 2003 ; Hamrita et al., 2011).

Dans le monde, le cancer est un cause majeure de décès à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012 (World Cancer Report. 2014). Les cancers digestifs sont très fréquents et touchent les deux sexes indifféremment ; ils affectent principalement le tube digestif (le colon, le rectum, l'estomac et beaucoup moins l'intestin grêle et l'œsophage) ainsi que les glandes qui lui sont associées : pancréas, foie et vésicule biliaire.

En Algérie les cancers digestifs représentent environ 30% des cancers et occupent la troisième place chez l'homme, après celui du poumon et de la prostate et la 2^e chez la femme après le cancer du sein. L'incidence rapportée est de 60,2/100 000 chez l'homme avec un âge moyen de survenue de 59 ans et de 74,2/100 000 chez la femme avec 51 ans de survenue comme âge moyen (OMS, 2012).

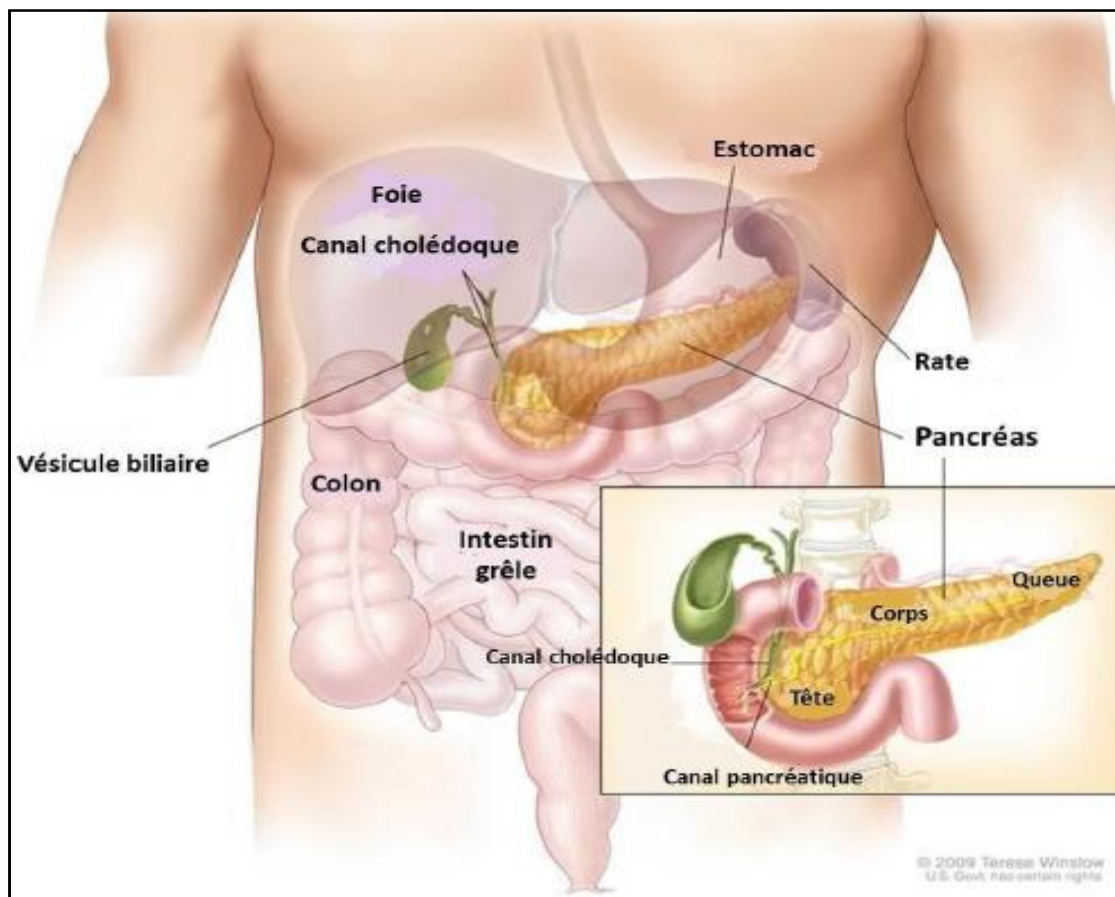


Figure2 : Anatomie et situation de pancréas chez l’homme (European Society, 2013).

1.2. Le pancréas

1.2.1. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande digestive jaunâtre situé dans l'abdomen, derrière l'estomac. Il est composé de trois parties : la tête, le corps, et la queue (figure 2). Le pancréas participe à la synthèse de l'insuline, du glucagon, et des enzymes nécessaires à la digestion. Le pancréas constitué de deux types de tissus dont les fonctions sont différentes : le pancréas exocrine et le pancréas endocrine (Beat, 2007 ; Institut nationale du cancer, 2012).

1.2.2. La physiologie du pancréas

Le pancréas est une glande mixte elle est à la fois exocrine et endocrine donc deux types de cellules qui remplissent des fonctions différentes et qui sont indépendantes les unes des autres (Ligue suisse contre le cancer, 2009).

1.2.2.1. La fonction exocrine

Elle consiste à synthétiser des enzymes pancréatiques. Ces enzymes attaquent les aliments ingérés qui cheminent dans le tube digestif. Il existe trois principales enzymes : les amylases (hydrolyse les hydrates de carbone), les protéases (hydrolyse les protéines) et les lipases (hydrolyse les graisses) (Vincent, 2012).

1.2.2.2. La fonction endocrine

Seules 10 % des cellules du pancréas consiste à sécréter des hormones dans le sang par les îlots de langerhans, dont l'insuline sécréter par les cellules β , et le glucagon par les cellules α , hormones autogoniste qui régulent la glycémie. Les cellules δ secrètent la somatostatine qui régule la sécrétion de la vésicule biliaire, augmente la mobilité de l'intestin et inhibe la synthèse de glucagon et d'insuline. Les cellules ϵ secrètent, le polypeptide pancréatique à un rôle dans un mécanisme d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine (Vincent, 2012).

1.2.3. Cancer du pancréas

La plupart des cancers du pancréas se développent à partir des cellules exocrines représentent près de 90 % des cellules du pancréas; c'est pourquoi on parle de tumeurs exocrines dont la forme la plus fréquente est l'adénocarcinome pancréatique canalaire. Près

de 75 % des cancers du pancréas exocrine se développent au niveau de la tête du pancréas, de 15 à 20 % au niveau du corps et de 5 à 10 % au niveau de la queue . Par ailleurs les autres tumeurs

malignes sont représentées par les cancers acinaires, le carcinome endocrine, les lymphomes, les métastases (rein,sein, poumon et mélanome) (Michaud et al., 2010).

1.2.3.1. Les différents types de cancer du pancréas

Les cancers du pancréas sont regroupés en deux types des cellules (Hezel et al., 2006). Chaque type de cellule peut donner lieu a un type différent de tumeur. Ces tumeurs du pancréas peuvent être bénigne ou maligne, solide ou kystique développée à partir du tissu exocrine ou endocrine .

1.2.3.2. Epidémiologie

L'incidence mondiale du cancer du pancréas est d'environ 300 000 nouveaux cas par an. En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3,2/105 habitants pour les hommes et 1,7/105 habitants pour les femmes. L'incidence du cancer du pancréas est plus élevée, chez les hommes, que chez les femmes. Deux tiers des cas sont diagnostiqués, après 65 ans (Oukkal et al., 2012).

1.2.3.3. Les facteurs de risque

Le cancer du pancréas n'est pas attribuable a une cause unique, mais plusieurs facteurs semblent accroître le risque:

- Âge: plus de 80% des cas font partie de la tranche d'âge de 60 à 80 ans (Magnani, 2012).
- Sexe: Le cancer du pancréas est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (Magnani, 2012).
- Le tabagisme: Le tabac est responsable de 21 % des décès (Lynch, 2009).
- L'Alcool: Une consommation excessive et régulière d'alcool favorisant le développement d'une inflammation chronique locale appelée pancréatite (Unité cancer et environnement, 2014).
- Régime alimentaire pauvre en fruits, en légumes et en fibres (Andre et al., 2014).
- L'obésité: La surcharge pondérale est associée à une augmentation de risque du cancer pancréatique (Unité cancer et environnement, 2014).
- Antécédents familiaux de cancer (Grover L, 2010).
- Le diabète : Au moment du diagnostic de cancer du pancréas, un diabète est présent chez 40% à 60% des patients (Elena, 2012).
- Facteur génétique: Dans de rares cas (5%) (Grover L, 2010)

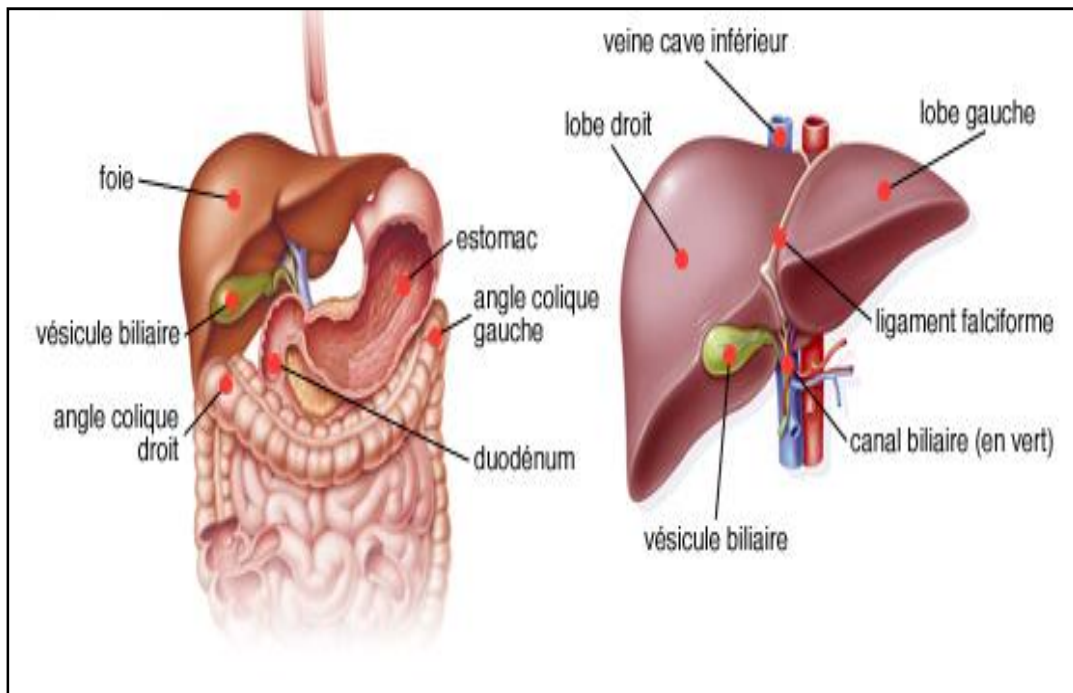


Figure3: Anatomie du foie (Esneault, 2009).

1.2.3.4. Les examens biologiques utiles au diagnostic de cancer du pancréas

Le CA19.9 a été suggéré comme étant un marqueur potentiel pour la sélection du traitement le plus approprié chez les patients ayant un cancer du pancréas (Duraker et al., 2007).

1.3. Le foie

1.3.1. Anatomie du foie

Le foie est un organe abdominal situé sous le diaphragme et masquant l'estomac. Pèse en moyenne 1,5 kilogramme (figure 3). En chirurgie, le foie est généralement subdivisé en 4 lobes en se basant sur les formes de surface. Le ligament falciforme (suspenseur), visible sur la face antérieure, divise le foie en deux : le lobe gauche et le lobe droit. Si le foie est retourné, nous pouvons observer sur sa surface viscérale deux lobes additionnels : le lobe caudé situé au dessus du ligament veineux et de la fissure transverse induite par la veine porte; et le lobe carré situé sous la fissure et le ligament (Esneault, 2009).

1.3.2. Physiologie

Le foie assure trois fonctions vitales : une fonction d'épuration, une fonction de synthèse et une fonction de stockage. Il effectue l'essentiel des fonctions métaboliques, traitant les métabolites issus du petit intestin et du reste du corps, enlevant les molécules toxiques du sang et assurant une importante fonction immunitaire. L'essentiel des fonctions métaboliques suivantes sont réalisées par les cellules du foie ou hépatocytes (Farazi et al., 2006):

- Décomposition de l'insuline et d'autres hormones.
- Formation de glucose à partir d'acides aminés et de glycogène.
- Synthèse des acides aminés.
- Synthèse du cholestérol (environ 1g/j)
- Dégradation du cholestérol en acides biliaires. Le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol.
- Production de triglycérides.
- Stockage des vitamines liposolubles (A, D, K, E) ainsi que le glycogène.
- Production des facteurs de coagulation.
- Destruction des toxines et médicaments.
- Conversion de l'ammoniac en urée.
- Synthèse des protéines de transport (Albumine, Céréoplasmine, Transferrine,....)

1.3.3. Cancer du foie

Le cancer du foie correspond à la formation d'une tumeur dans les tissus du foie. (Ligue suisse contre le cancer du foie, 2009 ; American Liver Fondation, 2009).

1.3.3.1. Les différents types de cancer du foie

Il existe différents types de cancers du foie selon la nature des cellules cancéreuses. Le carcinome hépatocellulaire en est la forme la plus fréquente et représente 90 % de tous les cancers du foie (Arvalli et al., 2008).

1.3.3.1.1. Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) est la principale tumeur maligne épithéliale du foie. Issue du compartiment cellulaire des hépatocytes, il se développe préférentiellement sur foie cirrhotique et sa prévalence augmente du fait de l'amélioration des traitements des autres complications. Son pronostic reste très mauvais, et seuls le dépistage et le traitement de lésions de petite taille, sans signe d'extension intra vasculaire ou extra-hépatique, permettent d'espérer une meilleure survie (Bernard et al., 2000).

1.3.3.1.2. Métastases hépatiques

Les Métastases hépatiques ou cancers secondaires du foie sont Les tumeurs qui se développent dans le foie, mais trouvant leur origine dans d'autres organes, comme le côlon, l'estomac ou les ovaires (Esneault, 2009).

Selon Esneault., 2009 et Farazi et al., 2006 Les autres principaux types de cancers du foie comprennent:

- Carcinome fibrolamellaire.

Un type rare de cancer du foie qui survient principalement chez les jeunes patients. Cette variante a généralement des contours bien délimités par rapport au carcinome hépatocellulaire dont la croissance est plus agressive.

- Les cancers qui se forment dans les vaisseaux sanguins du foie sont appelés Angiosarcomes et Hémangiosarcomes.
- Les cancers qui se forment dans les voies biliaires sont appelés cancers des voies biliaires ou Cholangiocarcinomes.

1.3.3.2. Epidémiologie

Selon les estimations du Globocane (2002), le cancer du foie se situe en premier rang pour les deux sexes. Le sexe masculin on estime à 728 cas avec mortalité à 674. Pour le sexe féminin en estime à 107 cas, avec mortalité à 101 décès.

1.3.3.3. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque pour le cancer primitif du foie sont selon Borie et al., 2008 et Société canadienne du cancer. 2013:

- L'âge plus de 50 ans et le sexe masculin.
- La cirrhose ; des lésions au foie causées par une hépatite, la consommation excessive d'alcool durant une longue période ou certains facteurs héréditaires.
- Une infection chronique du foie (hépatite B ou C).
- Une importante consommation d'alcool.
- Le tabagisme.
- L'exposition à l'aflatoxine ; une moisissure se développant sur les noix et les céréales dans de mauvaises conditions d'entreposage (phénomène plus fréquent en Afrique et en Asie).
- L'exposition au dioxyde de thorium une substance chimique (auparavant utilisée pour la radiographie).
- L'exposition au chlorure de vinyle (industries des plastiques).
- Certains troubles du métabolisme, tels que l'hémochromatose (emmagasiner excessif de fer par le foie).
- La prise de contraceptifs oraux pendant plus de cinq ans.
- Une infection à l'Opisthorchis viverrini, un parasite qui infecte le foie (courant dans certaines régions d'Afrique et d'Asie).
- Une cholangite sclérosante primitive (Maladie des canaux biliaires).
- Une stéatohépatite non alcoolique (Maladie du foie gras non alcoolique).
- L'exposition au plutonium (industries nucléaires).
- Le diabète.
- L'obésité.

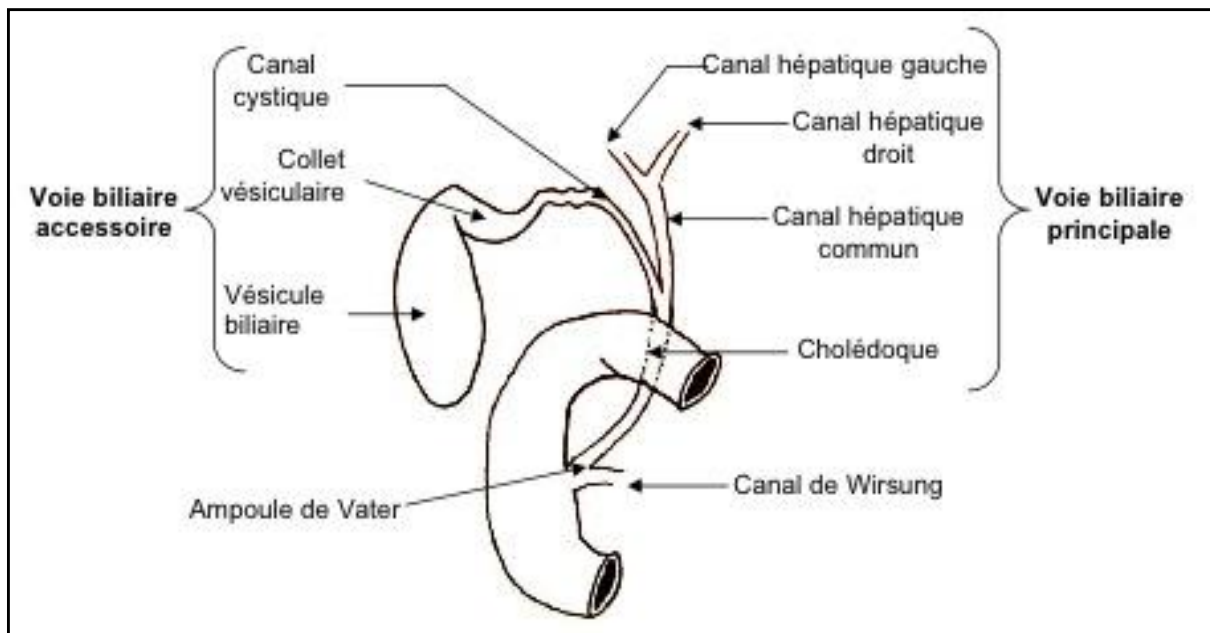


Figure 4: Anatomie des voies biliaires (Morris et al ., 2007).

1.3.3.4 Les examens biologiques utiles au diagnostic du cancer du foie

Les examens biologiques sont peu spécifiques lorsque l'AFP dont la valeur diagnostique est incontournable quand sa concentration > 400 ng/ml (Pham et., 2006).

1.4. Les voies biliaires

1.4.1. Anatomie des voies biliaires

C'est l'ensemble des conduits excréteurs de la bile qui sera déversée dans le tube digestif. (figure 4) (Martini, 2009; Valle et al., 2010).

On distingue deux type de vois biliaires :

- Voies biliaires intra-hépatiques.
- Voies biliaires extra-hépatiques. Elles sont représentées par :

Voies biliaires principales :

- deux canaux hépatiques droit et gauche.
- canal hépatique commun.

1.4.2. Cancer des voies biliaires

Le cancer des voies biliaires touche la vésicule, le canal cystique vers le hile du foie ou le canal cholédoque jusqu'à l'ampoule de Vater vers le duodénum. Il représente moins de 0,5 % de l'ensemble des cancers et concerne surtout les femmes de 60 à 70 ans (Lepage et al., 2010).

1.4.2.1. Les types de cancers des voies biliaires

Les cancers des voies biliaires se répartissent en deux localisations principales : les cancers de la vésicule biliaire et les cholangiocarcinomes de localisations intra et extra-hépatiques. (Eckel et al., 2007).

1.4.2.2. Epidémiologie

Les cancers biliaires sont relativement rares, avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an en Algérie, soit environ 3% des cancers digestifs, est en augmentation, notamment

- Canal cholédoque.

Voies biliaires accessoires :

- Vésicule biliaire.
- Canal cystique.

1.4.3. Physiologie

Les canaux biliaires extrahépatiques font partie d'un réseau de canaux qui transportent la bile du foie et de la vésicule biliaire vers l'intestin grêle. La bile est un liquide vert jaunâtre qui est sécrété par le foie. La bile part du foie et passe dans les canaux hépatiques, puis dans le canal cystique et la vésicule biliaire où elle est emmagasinée. La bile aide à digérer les matières grasses contenues dans les aliments.

Si la bile n'est pas requise pour la digestion, elle circule dans le canal cystique jusqu'à la vésicule biliaire où elle est emmagasinée. Lorsque la bile est requise pour la digestion, la vésicule biliaire se contracte et la libère dans le canal cystique. La bile se dirige ensuite dans le canal cholédoque et se vide dans l'intestin grêle où elle décompose les graisses (American Cancer Society, 2010).

pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques. L'incidence rapportée est de 2.5/100 000 chez l'homme avec un âge moyen de survenue de 59 ans et de 4.7/100 000 chez la femme avec 51 ans de survenue comme âge moyen (Graba et al., 2010).

1.4.3.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque les plus fréquents dans les cancers des voies biliaires sont (Toyonaga et al., 2003) :

- La lithiase vésiculaire.
- Pour certains, la taille des calculs serait un facteur prédictif de cancer.
- La consommation de tabac et d'alcool ainsi qu'un régime hypercalorique.
- L'inflammation chronique de la vésicule biliaire.

1.4.3.4. Les examens biologiques utiles au diagnostic de cancer des voies biliaires

Il n'existe pas de marqueurs spécifiques des cancers biliaires. Le carbohydrate antigène CA 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80% (étudiées surtout en cas de cholangite sclérosante primitive). L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) sont moins sensible (30-50%) et pas spécifique. Tous les deux peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes. Une élévation persistante après drainage biliaire est évocatrice de cancer (Malka, 2014).

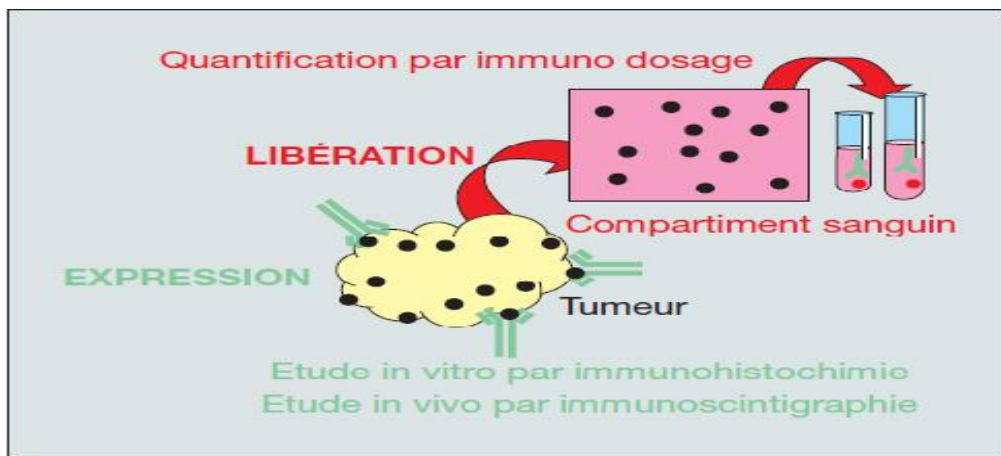


Figure 5 : Concept de marqueur tumoral (Riedinger et al., 2005).

2. Les marqueurs tumoraux

2.1. Historique des marqueurs tumoraux

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, 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 (Riedinger et al., 2005).

2.2. Définition des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire utilisés pour surveiller la progression des cancers, évaluer la réponse au traitement et de pister les rechutes. Ils sont sécrétés par la tumeur et présents dans le sang où ils peuvent être dosés (Lynn et al., 2012 ; Mercadal., 2015).

2.3. Le marqueur idéal

Un marqueur idéal serait :

- Une substance produite par la seule cellule cancéreuse et libérée dans un liquide biologique facilement accessible, sérum en particulier.
- Avoir une concentration qui reflète la masse tumorale et sa cinétique.
- Il devrait détecter avant toute autre méthode la présence d'une tumeur.
- 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 à mettre en œuvre, suffisamment rapide et peu onéreux.

A ce jour, aucun marqueur ne satisfait à l'ensemble de ces caractéristiques. A l'exception de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) chez l'homme, Il n'existe pas de marqueurs spécifiques de tumeurs ; mais il y a des molécules dont la présence à forte concentrations est associée au cancer. La plupart des marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques d'un organe. Seule peut être décrite une relative spécificité selon les types histologiques (Riedinger et al., 2005).

2.4. Classification des marqueurs tumoraux circulants :

De nombreuses substances présentes en quantité plus importante chez le sujet cancéreux que chez le sujet sain sont utilisées comme marqueur tumoral. Différant par leur origine, leur structure biochimique, leur mode d'activité, leur site d'action, les marqueurs tumoraux ont fait l'objet de multiples tentatives de classification toutes assez imparfaites.

La classification présentée dans le tableau (1) ne concerne que les marqueurs biologiques circulants, libérés par la tumeur ou par les tissus sains environnants (Riedinger et al., 2005).

Tableau 1 : Classification des marqueurs tumoraux circulants.

1-Glycoprotéines membranaires ou sécrétées.
- Mucines: CA15-3, CA19-9, CA125, CA72-4. - Molécules d'adhésion : ACE. - Transporteurs : AFP.
2-Enzymes et dérivés.
PAP, PSA, NSE, SCC.
3-Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques).
- HCG et hcg, Tg, CT, PTH, CgA. - Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, VIP, somastatine. - Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH. - Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA.
4-Molécules du cytosquelette.
Cyfra21-1, TPA, TPS, TATI.
5-Glycosaminoglycanes.
Acide hyaluronique.
6-Immunoglobulines monoclonales.
7-MT témoinnant d'une réaction de l'hôte à l'invasion tumorale.
CA125, enzymes (LDH, PAL, GT), ferritine, protéines inflammatoires, polyamines (spermidine, putrescine), 2microglobuline, marqueurs viraux associés à la prolifération.

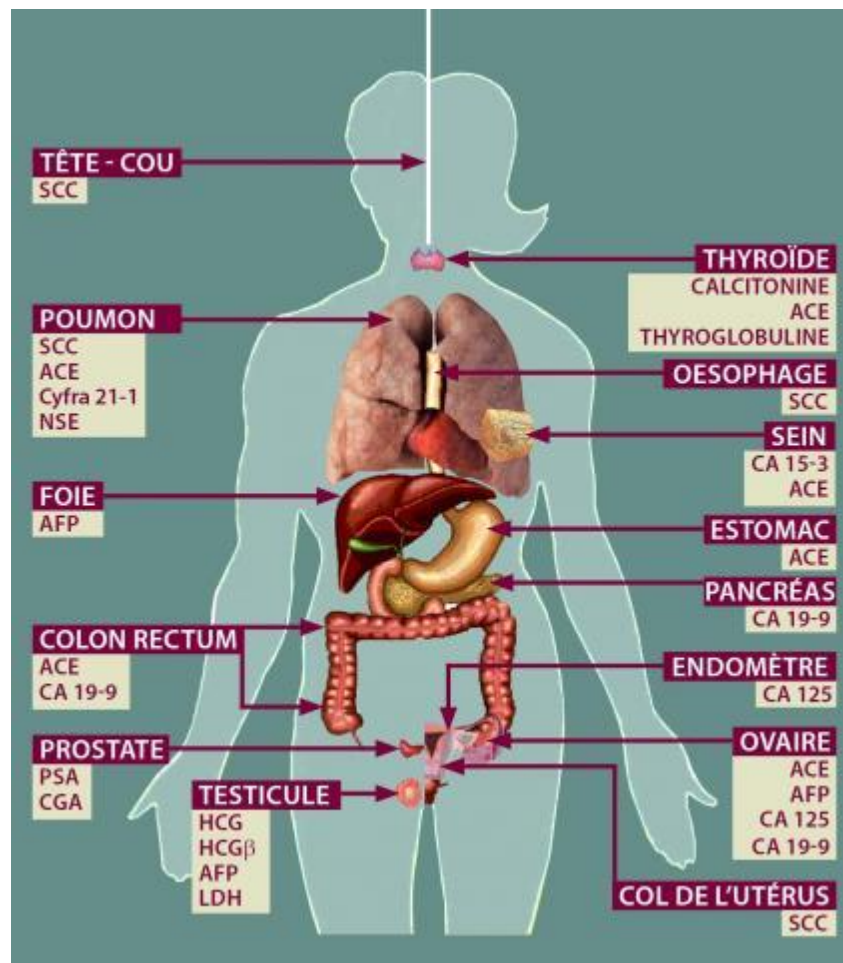


Figure 6 : Les principaux marqueurs tumoraux et les organes qui les produisent (Prost.et al . 2002).

2.5. Localisation des marqueurs tumoraux (Prost et al., 2002) (figure 06)

2.5.1. Marqueurs des tumeurs digestives

Le tableau (2) montre la localisation des tumeurs digestives et leurs types histologiques; ainsi que les marqueurs principaux et secondaires associés (Prost, 2002).

Tableau 2 : Tumeurs digestives et marqueurs associés.

Organe	Type histologique	Marqueur principal	Marqueur secondaire
Oesophage	Adénocarcinome	ACE	CA19-9
Estomac	Epidermoïde	SCCOu CYFRA 21-1 ou TPA	
	Adénocarcinome	CA72-4	CA19-9. ACE
	Carcinoïde	5- HIAAu	5-HTPu. 5-HT. NSE
Foie	Carcinome	AFP	
	Métastase	ACE. AFP. CA19-9. CA15-3. NSE	
Voie Biliaires	Adénocarcinome	CA19-9	ACE
Pancréas	Adénocarcinome	CA19-9	ACE. CA50
	Endocrine	Hormone digestives	NSE
Grêle	Carcinoïde	5-HIAAu	5-HT. NSE
Colon-Rectum	Adénocarcinome	ACE	CA19-9. CA50. CA195. CA72-4. TAG72.CA242. villine.
Anus	Epidermoïde	SCC ou CYFRA21-1 ou TPA	

2.6. Intérêt théorique des marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux peut être utile à différents stades de la prise en charge du patient : dépistage du cancer, diagnostic, détermination du stade du cancer (propagation) et du pronostic du patient (agressivité de la tumeur).

Le dosage des marqueurs tumoraux est également utile pour choisir et surveiller le traitement, évaluer son efficacité (réponse) ou encore estimer le risque de récurrence.

(Emile, 2011; kerbrat, 2011, Paik et al., 2009).

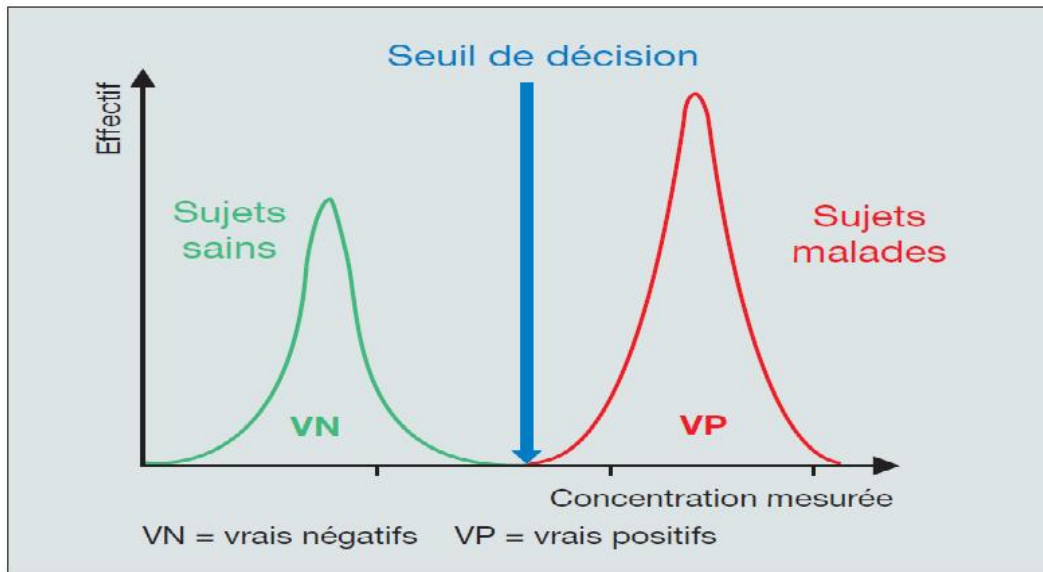


Figure 7 : Histogramme de distribution sans recouvrement des concentrations d'un paramètre mesuré chez des patients sains et malades (Riedinger *et al.*, 2005).

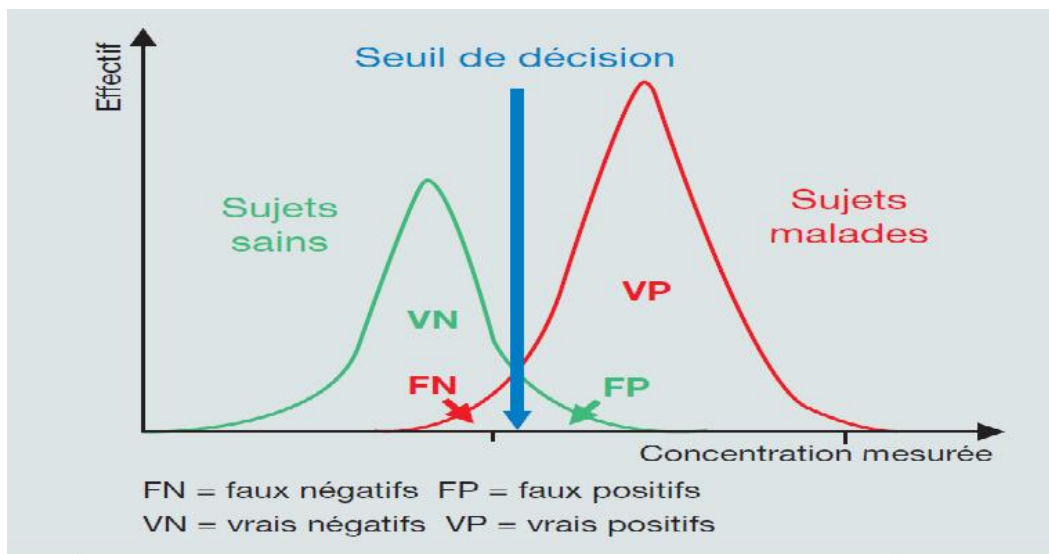


Figure 8: Histogramme de distribution avec recouvrement des concentrations de marqueurs tumoraux mesurées chez des patients sains et malades (Riedinger *et al.*, 2005).

Tableau3 : Principales indications des principaux marqueurs tumoraux sériques (Denis, 2006).

Localisation	Marqueur	Valeur Normal	Indications Cliniques		
			Diagnostic	Pronostic	Surveillance
Colon/rectum	ACE	5-10 ng/ml	0	+	++
Pancréas	CA19.9	37-120 U/ml	+	+	++
Foie	AFP	10-200UI /ml	+	++	+++

2.7. Seuil de décision

Test discriminant : Quand un test est parfaitement discriminant, la distribution des résultats observés chez les sujets malades et chez les sujets sains ne se chevauchent pas (figure 7). En l'absence de recouvrement, le seuil de décision est facile à déterminer.

✓ Ce serait le type de distribution dans le cas d'un marqueur tumoral idéal.

Du fait de la variabilité biologique et d'une production basale de marqueurs tumoraux mesurées chez les sujets malades et chez les patients sains se chevauchent (figure 8)

De part et d'autre d'une valeur seuil, les malades se répartissent en vrai positifs [VP] ou faux négatifs [FN] selon que le test biologique est positif ou négatif. Les sujets indemnes sont classés vrai négatifs [VN] quand le test est négatif et faux positif [FP] dans le cas contraire (Riedinger et al., 2005).

3. Les marqueurs tumoraux étudiés

3.1. L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)

3.1.1. Définition

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine de masse moléculaire d'environ 200 kDa, décrit par la première fois en 1965 par Gold et Freedman.

L'ACE est une protéine oncofoetale synthétisée essentiellement chez le fœtus (intestin, foie et pancréas) pendant les deux premiers mois de la gestation.

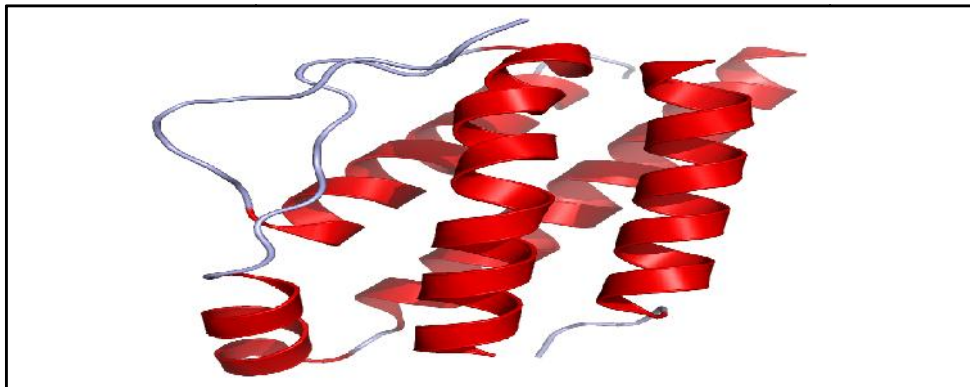


Figure 9: Structure de L'ACE (Boehm M.K., 2000).

C'est un antigène présent à la surface du pôle apical des cellules épithéliales embryonnaires du tube digestif. Chez l'adulte, on le retrouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du colon, du rectum, du pancréas, du poumon et du sein (Eche et al., 2001)..

3.1.2. Structure

L'ACE est une glycoprotéine monocaténaire (figure9) composée en moyenne de 45 % de protéines et de 55% de glucides. Elle appartient à la superfamille des immunoglobulines dans les groupes des molécules d'adhésion (Hackbarth, 2010).

3.1.3. Fonction

L'ACE joue un rôle dans les contacts cellulaires .l'adhésion a la matrice extracellulaire, la régulation de la croissance cellulaire et l'acquisition de phénotype métastatique.

L'ACE est une molécule dotée de propriétés adhésives, capable d'adhésion homotypique (ACE-ACE) ou hétéro typique (Hackbarth, 2010).

3.1.4. Caractéristiques

3.1.4.1. Spécificité et sensibilité

L'ACE est élevé dans de nombreux cancers d'origine épithéliale autres que le sein (dont ceux du tractus digestif, de l'ovaire, du poumon, du foie, de l'utérus et de la thyroïde) .certaines tumeurs neuroendocrine, lymphomes et mélanomes (Bertier, 2000).

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

3.1.4.2. Valeurs de références et demi-vie

Le seuil de normalité est de 5µg/L et la demi-vie de 6 à 8 jours (Maldonado et al., 2000).

3.1.4.3. Variations physiologiques

L'âge, la grossesse et le sexe ont une influence sur les taux sériques de l'ACE. En effet, l'ACE est en moyenne plus élevé chez les hommes, les sujets âgés et dans les deux premiers trimestres de la grossesse. Le tabagisme augmente notablement les taux de l'ACE qui sont corrélés à l'intensité du tabagisme (Coveney et al., 1995)

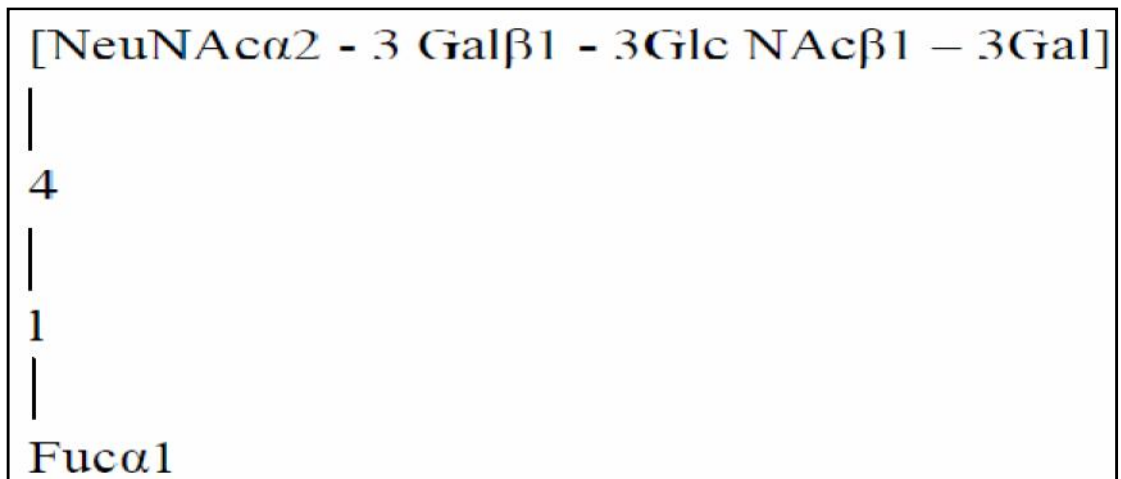


Figure 10: Structure primaire de CA 19.9 (Magnani *et al.*, 1983).

3.2. L'antigène carbohydate 19.9 (CA 19.9)

3.2.1. Définition

L'antigène carbohydate CA 19.9 ou GICA (Gastro Intestinal Carbohydate) a été décrit en 1979 par Kaprowski à partir d'une tumeur maligne du côlon (Gauchez et al., 2005).

Le CA19.9 est une glycoprotéine de haut poids moléculaire 10 kda, appartenant à la famille des mucines, utilisée comme marqueur tumoral, plus particulièrement en cas de cancer du pancréas. Il est synthétisé par le pancréas humain normal ainsi que par les épithéliales biliaire, gastrique, colique, œsophagien, endométrial et salivaire.

Le CA19-9 peut-être dosé dans différentes situations, mais le cancer du pancréas reste l'indication majeure (Gaillard, 2002).

3.2.2. Structure

C'est un antigène polysaccharidique (figure11) définie par sa reconnaissance par l'anticorps 1116-NS-19.9 (Rita et al., 2012). L'épitope répétitif reconnu par l'anticorps est un dérivé sialylé, lacto-N-fucopentaneose II, d'un pentasaccharide associé au groupe sanguin Lewis A (Aoki et al; 1991), Mais 7 % de la population ne portent pas l'Antigène du groupe Lewis A, et donc n'expriment pas le CA 19-9. Il conviendra, dans ce cas, d'utiliser l'ACE (Gauchez, 2005).

3.2.3. Fonction

Le CA 19.9 est un ligand pour la molécule endothéliale d'adhésion leucocytaire, Le CA 19.9 permet l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire et la dissémination hémotogène des cancers exprimant cet antigène. Il a été montré une corrélation entre l'intensité de son expression et la gravité du pronostic des cancers colorectaux (Gauchez, 2005).

3.2.4. Caractéristiques

3.2.4.1. Spécificité et Sensibilité

Au seuil de 37 UI/ml, la spécificité et la sensibilité du CA 19.9 pour le diagnostic d'adénocarcinome du pancréas étaient de 53 % et 95 % respectivement (Dubois et al., 2000). La présence d'une cholestase entraînait une augmentation significative du Ca 19.9 chez les malades

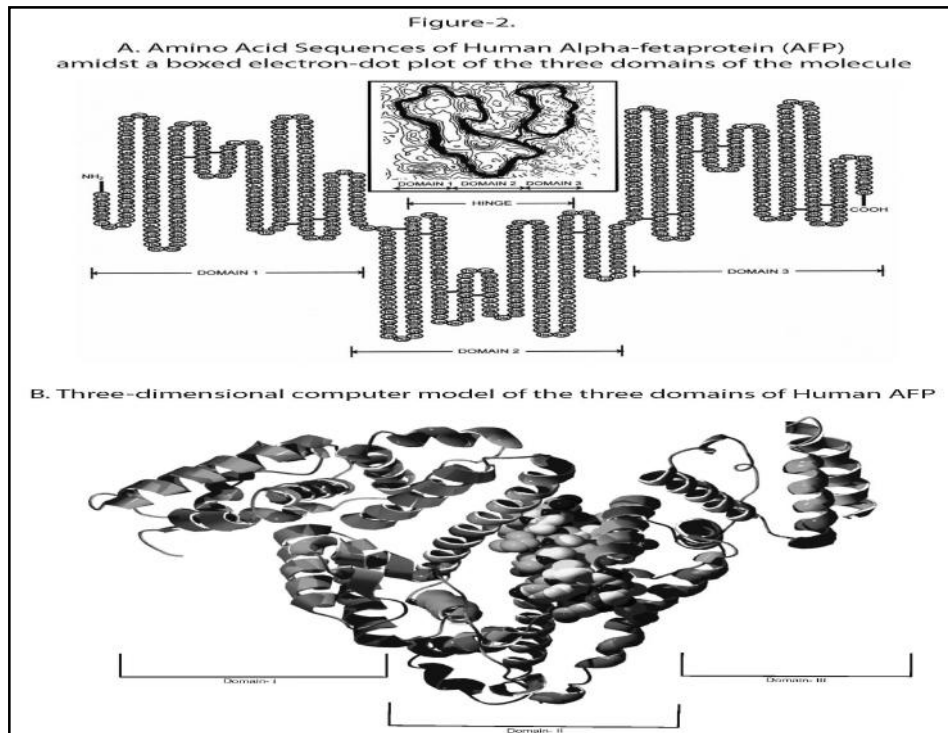


Figure 11: Structure de l'alpha foetoprotéine (AFP) (Loric et al., 2008).

Ayant une pancréatite chronique mais pas chez ceux ayant un adénocarcinome pancréatique. Au seuil de 300 UI/ml, la spécificité et la sensibilité du CA 19.9 étaient de 95 % et 81 % respectivement chez les malades sans cholestase, 87 % et 81 % chez les malades avec cholestase (Steinberg ,1990). Le diabète entraînait une augmentation significative du CA 19.9 uniquement chez les malades ayant une pancréatite chronique sans cholestase. Chez un malade ayant une affection pancréatique non définie, nous suggérons qu'un seuil de 300 UI/ml est le plus performant, qu'il y ait ou non cholestase (Dubois et al., 2000 ; Nouts, 2010).

3.2.4.2. Valeurs de références et demi -vie

La valeur de référence est de 37 UI/ml et la demie vie de est de 1 à 9 jours (Gaillard, 2002).

2.2.4.3. Variations physiologiques

Il n'est pas observé de variations importantes des taux de CA 19.9 en fonction de l'âge. Toutefois, des valeurs statistiquement plus élevées sont observées chez la femme avant 60 ans (Gaillard, 2002).

3.3. Alpha foetoprotéine(AFP)

3.3.1. Définition

L'alpha foetoprotéine (AFP) est une glycoprotéine foetale d'un poids moléculaire d'environ 69 KDa (figure 11), découverte par Bergstrand et Czar en 1957 (Loric, 2008). Elle est sécrétée au cours du développement, tout d'abord par les cellules du sac vitellin puis essentiellement par le foie jusqu'à la naissance et accessoirement par les cellules du tractus intestinal. Sa concentration sérique diminue rapidement après l'accouchement et sa synthèse est réprimée après la naissance. (Beaudeau, 2008).

3.3.2. Structure

L'AFP est constituée d'une chaîne polypeptidique de 590 acides aminés comportant 15 ponts disulfures (figure11). Ces ponts permettent de définir 3 domaines présentant entre eux 35% de similitude. Le gène codant pour l'AFP est comme celui de l'albumine sur le bras long du Chromosome 4. L'AFP existe sous forme mono, bi et trimère, et présente une grande hétérogénéité de glycosylation, en effet, elle comporte 4 à 5% de chaîne glycanes (Loric et al., 2008).

3.3.3. Fonction

Elle exerce différentes activités physiologiques comme transporteur et facteur de croissance cellulaire. Elle joue un rôle important pendant la vie embryonnaire comme transporteur d'ions, de la bilirubine, et des acides gras polyinsaturés et le maintien de la pression oncotique chez le fœtus. Elle pourrait aussi avoir un rôle immunosuppresseur en protégeant les antigènes paternels du fœtus des anticorps circulants maternels. Elle jouerait un rôle dans la différenciation sexuelle du cerveau (Christelle, 2005).

3.3.4. Caractéristiques

3.3.4.1. Spécificité et sensibilité

Sa sensibilité dans l'hépatocarcinome est globalement de 70 à 90%, mais elle est faible dans les tumeurs de petite taille. En effet, la concentration sérique est corrélée à la masse tumorale. Sa spécificité est faible. Le taux de l'AFP peut être élevé dans d'autres tumeurs, en particulier les tumeurs germinales ou d'autres tumeurs embryonnaires, plus rarement dans d'autres cancers (notamment gastriques). Le taux de l'AFP peut être augmenté en cas d'hépatopathie bénigne (hépatite, cirrhose) et enfin au cours de la grossesse (Kohlwes et al., 2003).

3.3.4.2. Valeurs de références et demi vie

Chez l'adulte le taux normale est inférieur à 20 ng/ml et chez la femme enceinte le taux est de 300 ng/ml à la 32^e semaine, et de 7000 à 20 000 dans le liquide amniotique et chez les nouveau nés le taux est de 10 000 à 100 000ng/ml à la naissance avec une décroissance au point que le taux adulte. La demi-vie de l'AFP étant de 4 à 6 jours (Denis, 2000).

3.3.4.3. Variations physiologiques

Chez la femme enceinte, la concentration sérique d'AFP augmente à partir de la 12e semaine de grossesse (l'AFP passe du fœtus dans le liquide amniotique) elle varie selon différentes circonstances normales ou pathologique, le poids de la mère, la présence associée d'un diabète de type 1, les troubles rénaux du fœtus et/ou la présence de malformations fœtales. Après l'accouchement, les valeurs reviennent rapidement à la normale. Chez le nouveau-né : la concentration sérique est élevée pendant les premiers mois de vie, en particulier chez le prématuré, puis diminue progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 8 mois (Kohlwes et al., 2003).

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'est déroulée du 15 mars jusqu'au 14 avril 2015 au niveau de l'hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, visant à déterminer la place des marqueurs tumoraux (ACE, CA19.9, AFP) dans le diagnostic des pathologies cancéreuses (cancer du foie, cancer des voies biliaires, cancer du pancréas). Une étude immunohistochimique à été également appliquée pour confirmer le diagnostic de cancer.

1. Échantillonnage

La population étudiée est constituée des patients ayant survécu à des pathologies cancéreuses au nombre de 33 patients âgés de 39 à 76 ans avec une moyenne d'âge 61 ans hospitalisés aux services de Gastrologie, de Médecine Interne et de Chirurgie.

- 11 patients pour les pathologies cancéreuses hépatiques :
 - 04 patients ont un carcinome hépatocellulaire.
 - 07 patients ont une métastase hépatique.
- 10 patients pour le cancer des voies biliaires.
- 12 patients pour le cancer de la tête du pancréas.

En ce qui concerne l'étude Immunohistochimie à était faite sur 01 patient ayant un cancer du foie.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Matériel

Tableau 4: Matériels et réactifs utilisés.

	Matériels	Réactifs
dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Tubes à essai (sec) - Automate Elecsys 2010 - micropipette - centrifugeuse 	<ul style="list-style-type: none"> - ACE (AC1, AC2) - CA19-9 (AC1, AC2) - AFP (AC1, AC2) - Microparticules tapissées de streptavidine,
Macroscopie	<ul style="list-style-type: none"> - Pincés - Bistouris - Porte bistouris - Hotte - Cassettes - Couteau grand calibre - Bocaux - Crayon - Règle - Gants 	<ul style="list-style-type: none"> - Formol
Microscopie	<ul style="list-style-type: none"> - Aiguille de 16 cm - Aiguille de 25 cm - Lames - Compresse 	<ul style="list-style-type: none"> - Hématoxyline éosine - Alcool
Immunohistochimie	<ul style="list-style-type: none"> - Cassettes - Appareil de déshydratation : technicum - Appareil d'inclusion - Moules métalliques - Microtome - Lames silanisées spécifiques - Bain marie - Congélateur - La gaze - Etuve - Porte lames - Baquets spéciaux - Plateau 	<ul style="list-style-type: none"> - Formol - Paraffine - Xylène - Solution de démasquage - Eau distillée - Solution TBS (tri-buffered saline) - Stylo en paraffine (Dakopen) - Inhibiteur de peroxydase H₂O₂ - Anticorps primaire - Anticorps secondaire - Solution DAB (diaminobenzidine) - Hématoxyline

2.2. Méthode de dosage des différents marqueurs tumoraux

2.2.1. Prélèvement sanguin

- La prise du sang s'effectue au niveau de la veine du pli du coude.
- Le prélèvement est réalisé sur un tube sec ou contenant un gel séparateur. Le tube est centrifugé 3 min à 3000 tours/min.
- Le dosage a été effectué par la technique électro-chimiluminescence de type sandwich sur l'analyseur Elecsys 2010 de Roche par s'appuyant sur les critères du consensus international :
 - ACE < 4.70 ng/ml
 - CA19.9 < 39 U/ ml
 - AFP < 5.8 UI/ml

2.2.2. La technique d'électro-chimiluminescence (ECLIA)

2.2.2.1. Principe

La durée totale du cycle analytique est de 18 minutes. On commence par mettre une prise d'essai de 10µl en présence de 2 anticorps monoclonaux spécifiques, marqués l'un à la biotine, l'autre au ruthénium il se forme alors un sandwich. Ensuite des 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, à ce stade les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

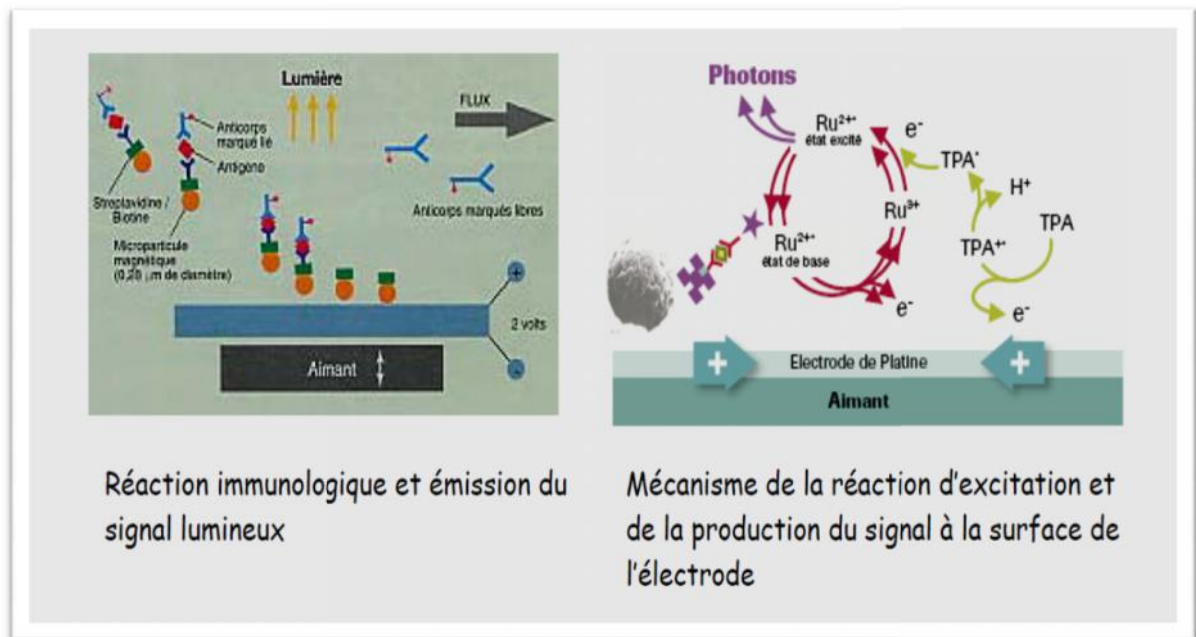


Figure 12 : Réaction immunologique et émission du signal lumineux.

On obtient les résultats à partir d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

2.2.2.1.1. Dosage de l'ACE

Une prise d'essai de 10 μL est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-ACE spécifique biotinylé et d'un anticorps polyclonal anti-ACE spécifique marqué au ruthénium.

2.2.2.1.2. Dosage de CA19.9

Une prise d'essai de 10 μl et mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-CA19.9 spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti CA19.9 spécifique marqué au ruthénium.

2.2.2.1.3. Dosage de l'AFP

Une prise d'essai de 10 μl et mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-AFP spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti AFP spécifique marqué au ruthénium.

2.3. Méthode d'immunohistochimie

L'examen immuno-histochimique (IHC) consiste à révéler sur coupe histologique, par réaction antigène-anticorps, la présence de récepteurs antigéniques cellulaires intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques.

Il existe deux stratégies utilisées pour la détection immunohistochimique des antigènes dans les tissus, la méthode directe et la méthode indirecte.

➤ Direct

La méthode directe est une méthode de mesure de coloration, et implique un anticorps marqués de réagir directement avec l'antigène dans des coupes de tissus. Cette technique utilise un seul anticorps, et la procédure est donc simple et rapide.

Cependant, elle cause des problèmes de sensibilité due à une faible amplification du signal et donc son utilisation est moins fréquente que celle des méthodes indirectes.

➤ Indirect

La méthode indirecte implique un anticorps primaire (première couche), qui réagit avec l'antigène du tissu, et un anticorps secondaire marqué (deuxième couche), qui réagit avec l'anticorps primaire. Cette méthode est plus sensible en raison de l'amplification du signal par le biais de plusieurs anticorps secondaire qui réagissent avec les différents sites antigéniques de l'anticorps primaire. La deuxième couche d'anticorps peut être marquée avec un colorant fluorescent ou une enzyme.

L'immunohistochimie est largement utilisée pour le diagnostic et/ou le suivi de cancer.

2.3.1. Type de prélèvement: biopsie d'un nodule hépatique.

2.3.2. Mode opératoire

Après avoir reçu la biopsie nous avons suivi les étapes suivantes :

1. Préparation des tissus

a. Placer les tissus prélevés dans des cassettes spéciales. En suite les mettre dans l'automate de fixation (1h) et de déshydratation (21h).

b. L'inclusion en paraffine

- Mettre les cassettes dans le bac de l'automate d'inclusion.
- Mettre l'échantillon dans le moule.
- Couvrir avec de la paraffine.
- Placer le moule sur la plaque froide et s'assurer que l'échantillon est bien fixé au fond.
- Coller les cassettes sur les moules.
- Recouvrir en paraffine.

- Laisser refroidir.

c. Réalisation des coupes histologiques

- Réalisation du film.
- Mettre le film dans un bain marie.
- Retirer à l'aide d'une lame.
- Egoutter les lames.
- Placer les lames dans un portoir et les mettre dans l'étuve.

2. Coloration hématoxyline éosine (HE)

Coloration simple utilisée en routine histopathologique. L'hématéine (colorant basique) colore les acides nucléiques en bleu noir, l'éosine (colorant acide) colore en rouge plus ou moins intense les cytoplasmes et certaines structures extracellulaires, qui sont dites « éosinophiles ».

a) Mode opératoire

Retirer le portoir des lames de l'étuve et le mettre dans des bacs contenant les solutions suivantes de manière successive :

Xylène.....	15 min.
Ethanol.....	15 min.
Eau.....	02 min.
Hématoxyline.....	08 min.
Eau.....	rinçage.
Eosine.....	03 min.
Eau.....	rinçage.
Ethanol.....	06 min.
Xylène.....	30 min.

3. Technique de l'immunohistochimie

Pour procéder à cette technique, il faut prendre le bloc correspondant à la lame suspecte et le recouper. Après avoir retiré les lames de l'étuve, nous avons entamé les étapes suivantes :

a) Le déparaffinage : mettre le portoir des lames dans des bacs contenant les solutions suivantes de manière successive :

Xylène.....	15 min.
Ethanol.....	15 min.
Eau distillée.....	10 min.

- Chauffer le bain marie à 95C°.
- Préchauffer la solution de démasquage pendant 10 min.

b) Le démasquage

Ebouillanter les lames pendant 40 min dans la solution de démasquage.

Laisser refroidir sur paillasse pendant 10 min. puis mettre successivement dans :

Eau distillée.....5 min.

TBS.....5 min.

• Egoutter la lame et encercler la partie où l'échantillon est déposé au Dako pen, pour que les réactifs ne se dispersent pas.

✓ Intérêt du démasquage

Il semble que dans de nombreux cas les antigènes présents dans les tissus soient peu ou pas accessible, soit qu'ils sont entourés (masquée) par d'autre molécules, soit qu'ils sont dans une configuration non reconnue par l'anticorps. Des traitements par des enzymes protéolytiques, par des agents dénaturants ou par la chaleur permettent de les révéler. Ces techniques sont généralement connues sous les noms variés de démasquage antigénique.

c) L'immunomarquage

Avant de procéder aux techniques d'immunomarquage (par application de l'anticorps primaire et du système révélateur), il faut tenir compte des réactions enzymatiques endogènes, notamment la réaction pseudo peroxydasique, en effet, les cellules contiennent des peroxydases endogènes et des molécules à activité peroxydasique (hémoglobine, cytochromes, catalase, etc.). Leur présence est source de réactions parasites lorsqu'on utilise la peroxydase comme traceur.

Ces réactions pseudo-peroxydasiques sont gênantes parce qu'elles peuvent être confondues ou colocalisées avec les marquages recherchés, toute fois on peut les inhiber par « blocage de la peroxydase endogène ».

- Le blocage des peroxydases :

Recouvrir le fragment avec de l' H₂O₂ (peroxydase).....10 min.

Eau distillée.....

TBS.....05 min.

Matériel et Méthodes

L'anticorps primaire :

Ac I30 min.

Eaurinçage.

TBS05 min.

L'anticorps secondaire:

Ac II	30 min.
Eau	Rinçage.
TBS	05 min.

La solution DAB :

DAB	10 min.
Eau	Rinçage.
Contre coloration à l'HE	04 min.

➤ La peroxydase est généralement révélée en présence d'eau oxygénée et d'un chromogène (le DAB) incolore qui par oxydation devient coloré (prend une coloration brune). Ce chromogène est plus ou moins rapidement auto-oxydables à l'air libre : il doit donc être conservé au réfrigérateur ou au congélateur en flacons bien bouchés. Les solutions devront être préparées juste au moment de l'emploi.

2.4. Analyse statistiques

L'analyse statistique est effectuée par : calcul des moyennes et des écarts types par l'Excel 2007, les corrélations et les significations des moyennes sont établies par le logiciel XLSTAT

- Les différentes formules utilisées :

- La moyenne :

$$= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_i x_i$$

- L'écart-type d'une variable est la racine carrée positive des variances et se définit comme suit :

$$\sigma_x = \sqrt{\text{Var}(X)}$$

- Le coefficient de corrélation : est un coefficient statistique permettant de mettre en évidence, une liaison entre deux types de séries de données statistiques.

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

✓ N : le nombre d'individus.

✓ Var (X) : La variance.

Le coefficient de corrélation est compris entre 1 et -1 et on considère généralement que si sa valeur absolue est supérieure à 0.95, il y a une liaison forte entre les deux séries.

Si la valeur est proche de 1, les séries évoluent dans le même sens, si elle est proche de - 1, elles évoluent en sens opposé.

✓ La présence d'une corrélation n'est pas forcément la preuve d'une liaison de cause à effet, car les deux séries de données peuvent être influencées conjointement par une troisième.

➤ **Sensibilité et Spécificité**

La qualité du diagnostic d'un marqueur tumoral est défini par sa sensibilité (Se) et sa spécificité (SP) (Riedinger et al., 2005).

Tableau 5 : La méthode du calcul de la Sensibilité et la Spécificité.

Se	Pourcentage de test positif chez les sujets malades.	$Se = VP / [VP + FN]$
SP	Pourcentage de test négatif chez les sujets sains.	$Sp = VN / [VN + FP]$

Résultats et Discussion

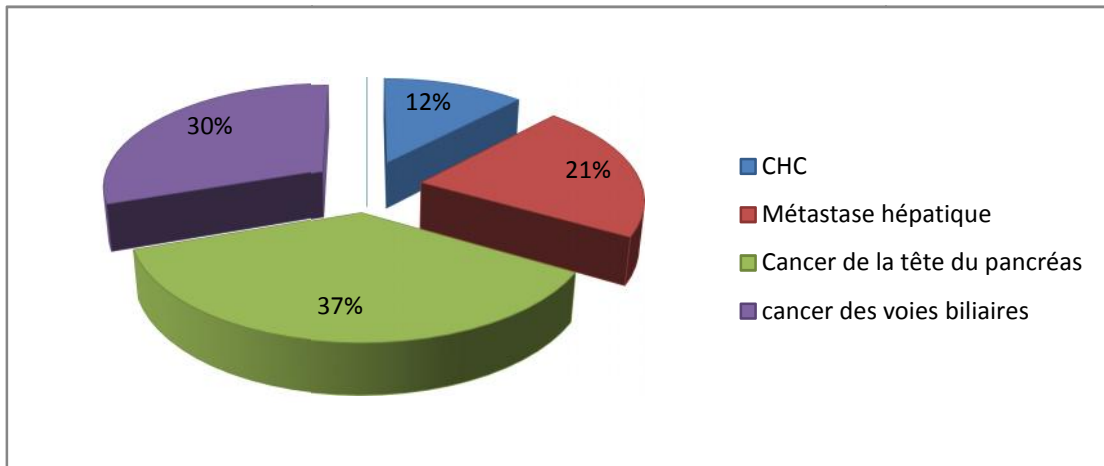


Figure 13: Les pathologies cancéreuses rencontrées chez la population étudiée.

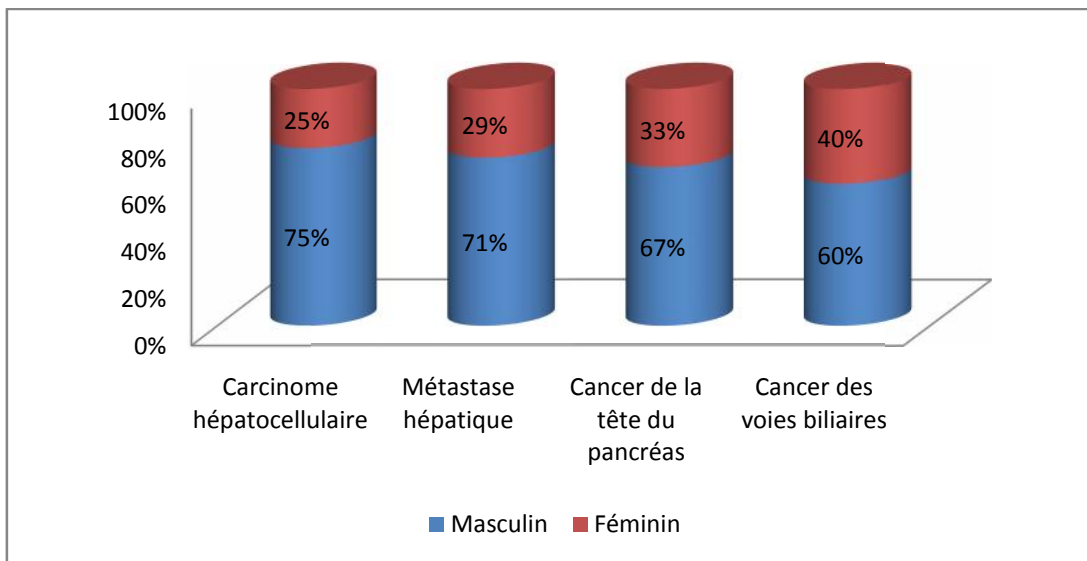


Figure 14 : Répartition des pathologies cancéreuses étudiées selon le sexe

Notre étude est rétrospective regroupe 33 cas : 11 cas de cancer hépatique, 12 cas de cancer de la tête du pancréas et 10 cas de cancer des voies biliaires.

3.1. Les pathologies cancéreuses rencontrées chez la population étudiée :

La figure 13 montre que le cancer de la tête du pancréas constitue le principal type de cancer digestif de tous nos patients avec un pourcentage de 37%. Viennent ensuite le cancer des voies biliaires (30%), la métastase hépatique et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (21%, 12%) respectivement.

3.2. Répartition des pathologies cancéreuses étudiées selon le sexe

La population est composée de 33 patients, répartis comme suit (Figure14):

- Le CHC sont présentes à 75 % \pm 12.5 chez les hommes et 25 % \pm 12.5 chez les femmes ; soit une sexe-ratio (H/F)= 3.
- Les métastases hépatiques sont présentes à 71% \pm 6.96 chez les hommes et 29 % \pm 6.96 chez les femmes ; soit une sexe-ratio (H/F)= 2.5.
- Le cancer des voies biliaires et présent à 60 % \pm 5.16 chez les hommes et 40 % \pm 5.16 chez les femmes ; soit une sexe-ratio (H/F)= 1.5.
- Le cancer de la tête du pancréas est présent à 67 % \pm 4.10 chez les hommes et 33 % \pm 4.10 chez les femmes ; soit une sex-ratio (H/F) = 2.03.

La dominance du sexe masculin observée dans le cancer du foie dans notre étude est en accord avec les données de la littérature (Naugler, 2007). Cette prédominance est due aux facteurs environnementaux, notamment la consommation d'alcool et / ou du tabac. La cirrhose a une prédominance masculine (Bruix, 2012). Par ailleurs, le cancer du pancréas le principal facteur de risque est le tabagisme, on considère qu'il est responsable de la survenue d'un tiers des adénocarcinomes pancréatiques (Lynch, 2009; Hopkins, 2012).

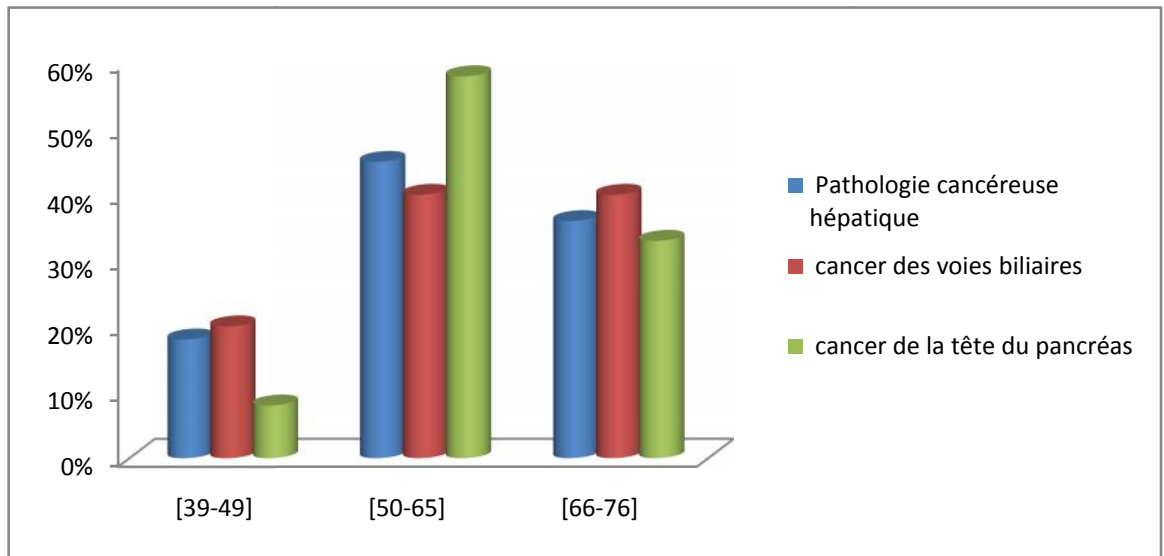


Figure 15 : Répartition des pathologies digestive cancéreuses selon les tranches d'âge.

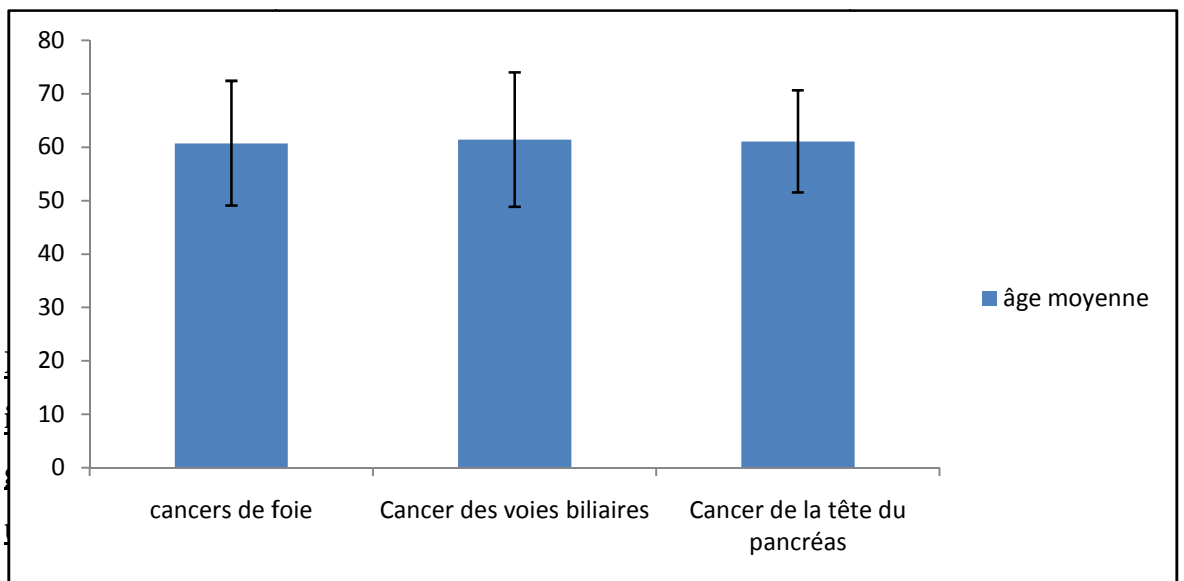


Figure 16 : Moyenne et écart-type d'âge de deux sexes.

3.3. Répartition des pathologies digestives cancéreuses selon l'âge.

Notre étude s'étale entre un âge minimal de 39 ans et un âge maximal de 76 ans. La moyenne d'âge des pathologies cancéreuses digestives (Figure16) est : $60,72 \pm 11,67$ pour le cancer du foie ; $61,4 \pm 12,6$ pour le cancer des voies biliaires et $61,08 \pm 9,55$ pour le cancer de la tête du pancréas. Ce résultat est en accord avec l'étude faite par Berkane (2009).

La figure 15 montre que la tranche d'âge de [50-65 ans] est la plus touchée avec 45%, 40% et 58% dans le cancer du foie, le cancer des voies biliaires et le cancer de la tête du pancréas respectivement.

La prévalence des cancers (hépatique, voies biliaires, tête du pancréas) est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 50 ans. En effet, le vieillissement implique le ralentissement des processus de régénération (moléculaire et cellulaire) et physiologique (diminution de la capacité à réagir face aux stress environnementaux et dérèglement génétiques) favorisant la carcinogénèse et l'apparition du cancer (Andre et al., 2008 ; Diarra, 2012).

Le cancer du pancréas et du foie augmentent avec l'âge, s'ils sont favorisés par d'autres facteurs de risques.

Tableau 6: la sensibilité des marqueurs tumoraux digestifs.

Pathologie cancéreuse.	ACE	CA19-9	AFP
Cancer du foie (métastase hépatique ; CHC)	71%	63%	91%
Cancer des voies biliaires.	57%	90%	60%
Cancer de la tête du pancréas.	83%	92%	20%

3.4. La Sensibilité des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux étudiés étaient l'ACE, le CA19.9 et l'AFP, marqueurs habituellement utilisés en cancérologie digestif.

Les cliniciens peuvent choisir 1 ou 2 marqueurs pour un type de cancer et comparer plus de marqueur et plus de type de cancer.

Dans notre étude nous avons choisi 3 marqueurs tumoraux pour 3 types de cancers digestifs et pour chaque cancer nous avons comparé la sensibilité de ces 3 marqueurs.

➤ D'après le tableau 6 nous constatons que :

La sensibilité de l'AFP est très élevée, elle est de 91% dans les cancers hépatiques (CHC et métastase hépatique) mais elle manque de spécificité car retrouvée élevée dans le cancer de la tête du pancréas et des voies biliaires (tableau 6). Ce résultat concorde avec les études faites par (Kohlwes, 2003) qui indiquent que la sensibilité dans l'hépatocarcinome est globalement de 70 à 90%, alors que la spécificité est faible. Le taux d'AFP peut être élevé dans d'autres tumeurs, en particulier les tumeurs germinales ou d'autres tumeurs embryonnaires, plus rarement dans d'autres cancers (notamment gastriques) (Bruix, 2011).

La sensibilité du CA19.9 est très élevée, 92% dans le cancer de la tête du pancréas et de 90 % dans le cancer des voies biliaires. Mais il manque de spécificité car il est également élevé dans le cancer du foie (tableau 6).

Le CA19.9 est un marqueur qui oriente également vers des tumeurs digestives et plus spécifiquement vers une origine bilio-pancréatique. D'après Levy et al., 2009, la sensibilité du CA19.9 pour le cancer du pancréas est de 81 % à un seuil de 37 UI/ml.

La présence d'une choléstase, d'un ictère, d'une hémochromatose ou d'une tumeur bénigne pancréatique peut être responsable d'une augmentation modérée (en général inférieure à 3 fois la normale) réduisant sa spécificité pour les seuils peu relevés. Pour les cholangiocarcinomes (cancer des voies biliaires) et les carcinomes de la vésicule biliaire, la sensibilité est de 80 %. Elle est beaucoup plus faible pour les cancers colorectaux, les cancers gastriques ou les carcinomes hépatocellulaires. Seul le diagnostic histologique permet de porter un diagnostic de certitude (Eche, 2004 ; Phelip et al., 2013).

De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet. La sensibilité du CA19.9 dépend comme dans tous les cas de la taille de la tumeur. Pour des tumeurs de diamètre inférieur à 2 cm, la sensibilité est de 10 à 63%. Pour un diamètre tumoral allant jusqu'à 3 cm, la sensibilité est en

moyenne de 45 % avec des extrêmes atteignant 78%. Au-delà de ce seuil, la sensibilité dépasse 70% et atteint souvent 90%. (Phelip et al., 2013).

- ✓ Il faut signaler que dans notre étude nous avons trouvé un patient présentant un taux élevé de CA19.9 avec un diabète, que l'on considère comme un facteur de risque, d'après l'étude de kim et al., 2014 qui a mentionné la responsabilité potentielle du diabète dans l'augmentation du taux sérique de l'antigène CA19-9.

Petit et al (1994); ont trouvé une corrélation positive entre le taux d'hémoglobine glyquée et la concentration sérique de l'antigène CA19.9. Ils supposent que l'élévation du taux sérique de l'antigène CA19-9 serait secondaire à une augmentation du taux de glycosylation de nombreuses protéines plasmatiques et tissulaires en situation d'hyperglycémie chronique dont certaines pourraient exprimer à leur surface l'antigène CA19.9. (kim et al., 2014).

- ✓ Il faut noter que 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 CA19.9 sérique est nul. Cette situation n'est pas rare puisque environ 7-10% de la population générale est dans ce cas (Levy, 2009).

L'ACE, n'est ni suffisamment spécifique ni suffisamment sensible pour être utilisée dans le diagnostic des cancers digestifs étudiés car il élevé dans tous les différents types de cancers. Néanmoins il peut être utilisé pour la surveillance thérapeutique (Chaussade, 2004 ; Bast, 2005).

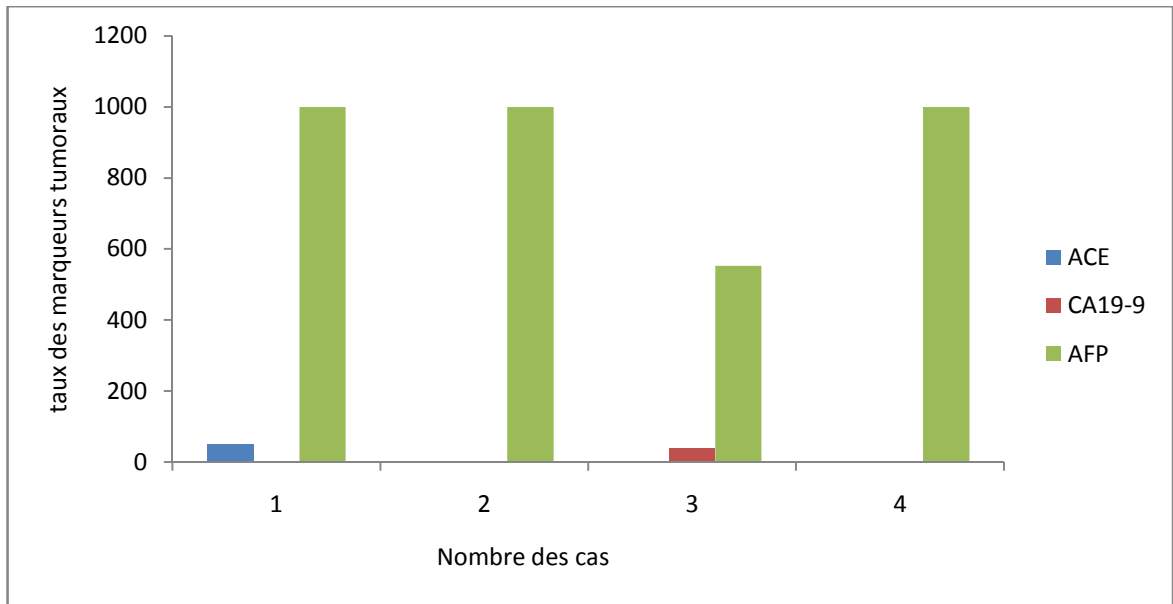


Figure 17 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui atteignent d'un carcinome hépatocellulaire.

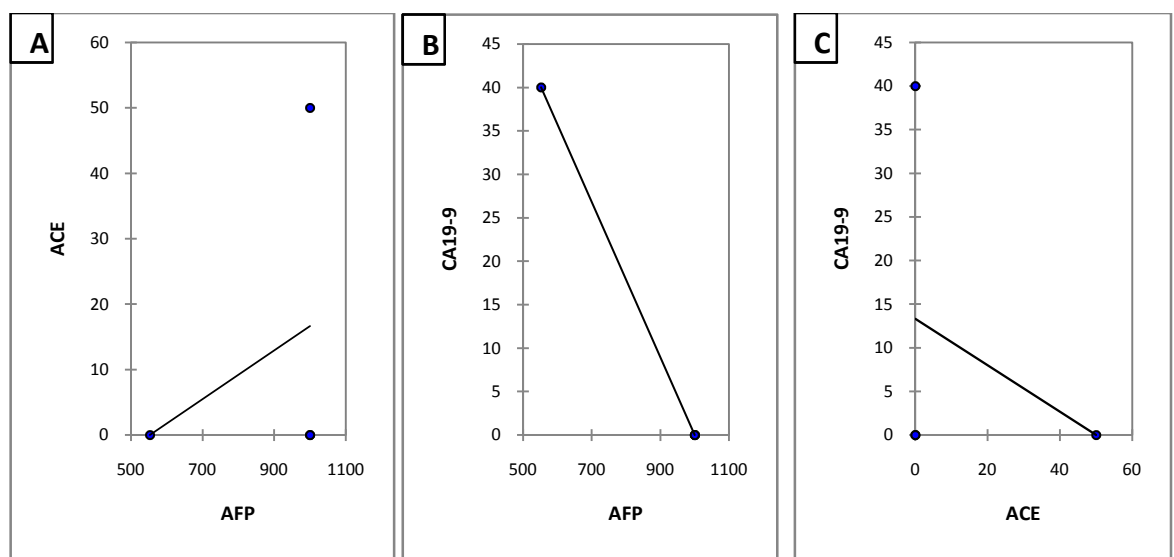


Figure18 : Analyse statistique des résultats des marqueurs tumoraux [AFP, CA19.9, ACE] au carcinome hépatocellulaire (Nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).

3.6. Répartition du taux des marqueurs tumoraux selon le type de pathologie cancéreuse

3. 5.1. Les marqueurs tumoraux et carcinome hépatocellulaire

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 (annexe 2) et la figure 17.

Dans la figure 17 nous avons remarqué que le taux sérique de l'AFP est élevé chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire par rapport aux taux faibles de l'ACE et CA 19.9. Ces résultats concordent avec les travaux de Eche, 2004 ; Denis, 2000, qui indiquent que l'intérêt majeur de l'AFP réside dans ses fréquentes augmentations au cours du carcinome hépatocellulaire (CHC).

On peut dire que le marqueur de référence des carcinomes hépatocellulaires est l'alpha-foetoprotéine (AFP).

L'AFP est augmentée dans 75 % des carcinomes hépatocellulaires et d'autant plus souvent que la tumeur est volumineuse. Un taux d'AFP > 500 ng/ml peut être considéré comme presque spécifique du carcinome hépatocellulaire. Une augmentation de l'AFP, généralement < 500 ng/ml peut s'observer dans quelques cas de cancers des voies biliaires, de cholangiocarcinome périphérique ou de cancer de l'estomac (Yves, 2005).

Les résultats de l'analyse statistique de l'association des marqueurs tumoraux (l'ACE, CA19.9 et l'AFP) dans le CHC (figure 18) montrent une faible corrélation positive ($r = 0.333$) non significative ($P=0.667 > 0.05$) entre l'AFP et l'ACE (fig. A). D'un autre côté la figure C montre une faible corrélation négatif ($r = - 0.333$), non significative ($P = 0.667 > 0.05$) entre Le taux de CA19.9 et l'ACE. Par contre, la figure B montre que l'AFP et CA19.9 sont hautement significative ($P < 0.0001$) et sont fortement corrélés négativement ($r = -1$).

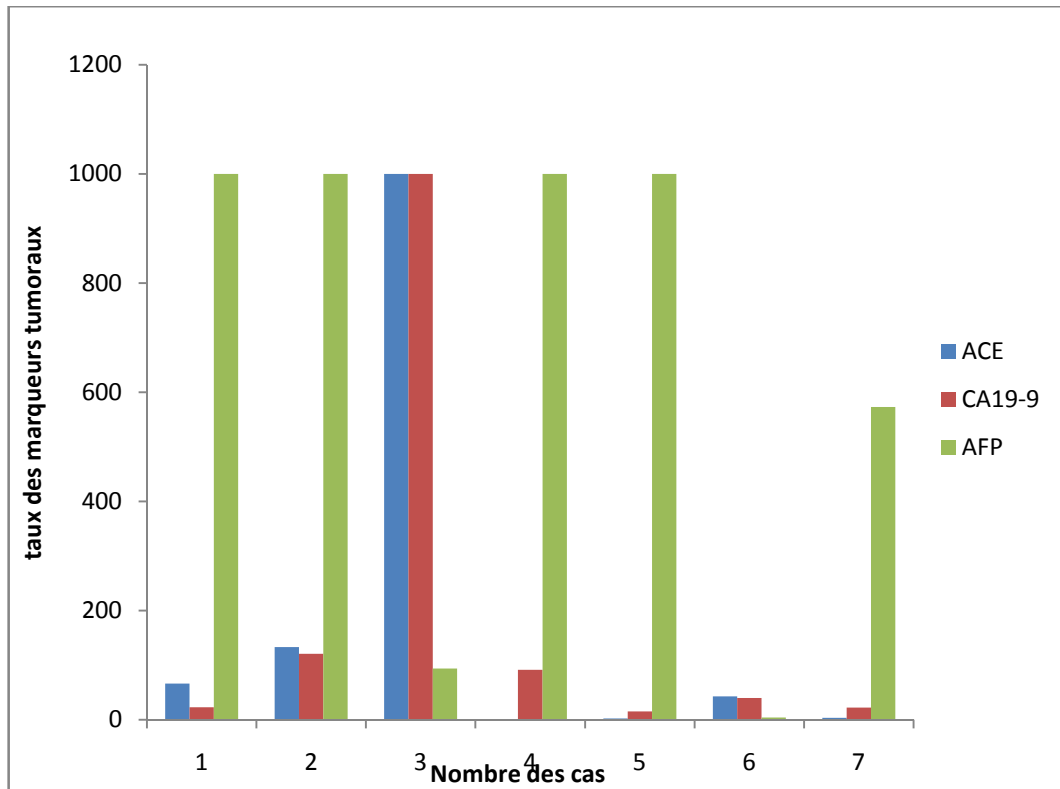


Figure 19 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont des métastases hépatiques.

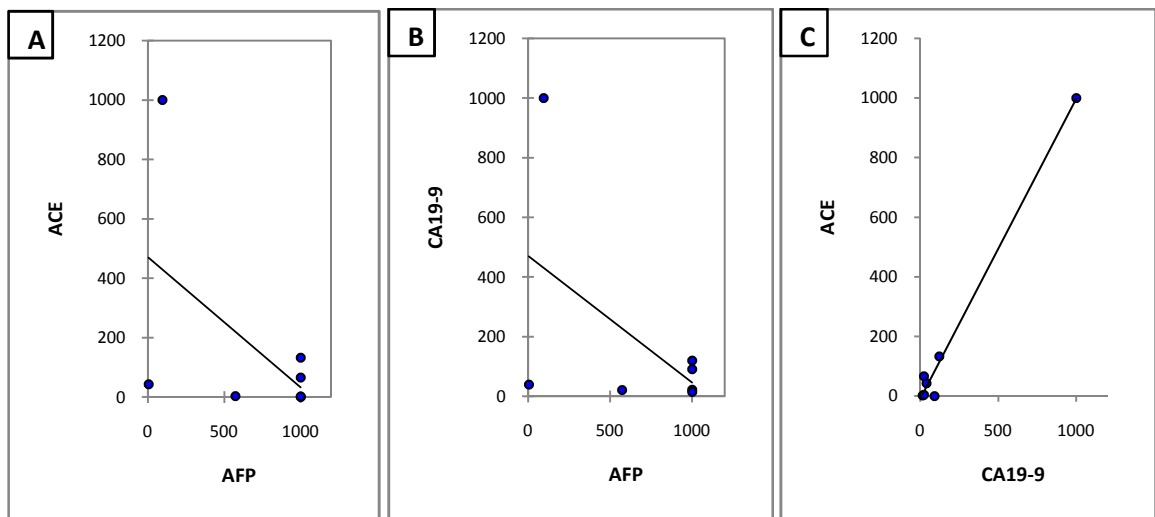


Figure 20: Analyse statistique des résultats de marqueurs tumoraux [AFP, CA19-9, ACE] à la métastase hépatique (nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).

3.5.2. Les marqueurs tumoraux et métastases hépatiques

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3 (annexe 2) et dans la figure 19.

La figure 19 montre que le taux de l'AFP est très élevé chez les patients ayant une métastase hépatique avec des taux modérément élevés de l'ACE et de CA19.9. D'après Ychou, (2002) devant des métastases hépatiques, l'augmentation de l'ACE ou du CA 19.9 orientent plutôt vers une origine digestive.

L'ACE est élevé dans 80 % environ des métastases hépatiques des cancers digestifs, colorectaux ou autres. Une élévation progressive du taux a une bonne valeur diagnostique (Yves, 2005). Le diagnostic de métastase peut être confirmé par l'ascension des marqueurs tumoraux (l'ACE, CA 19.9) ou par ponction biopsie (Yves, 2005).

Les résultats de l'analyse statistique de l'association des marqueurs tumoraux (l'ACE, CA19.9 et l'AFP) dans la métastase hépatique la figure 20 montrent une faible corrélation négative ($r = -0.542$, $r = -0.532$) et non significative ($P = 0.209 > 0.05$, $p = 0.219 > 0.05$) entre l'ACE et l'AFP (Fig. A), l'AFP et CA19.9 (Fig. B) respectivement. La figure C montre une différence statistiquement hautement significative ($p < 0.0001$) entre le taux de l'ACE et CA19.9 avec une forte corrélation positive ($r = 0.994$). Nos résultats sont similaires aux études de Bagaria et al., 2014 qui ont observé que l'ACE et CA19-9 sont corrélées de manière significative avec la profondeur de l'invasion de la métastase hépatique.

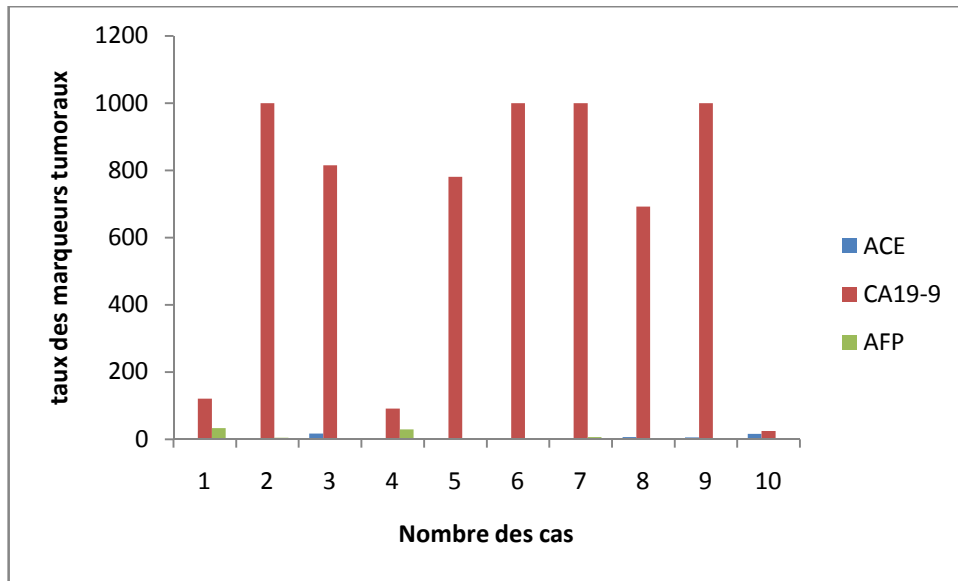


Figure 21 : les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont un cancer des voies biliaires.

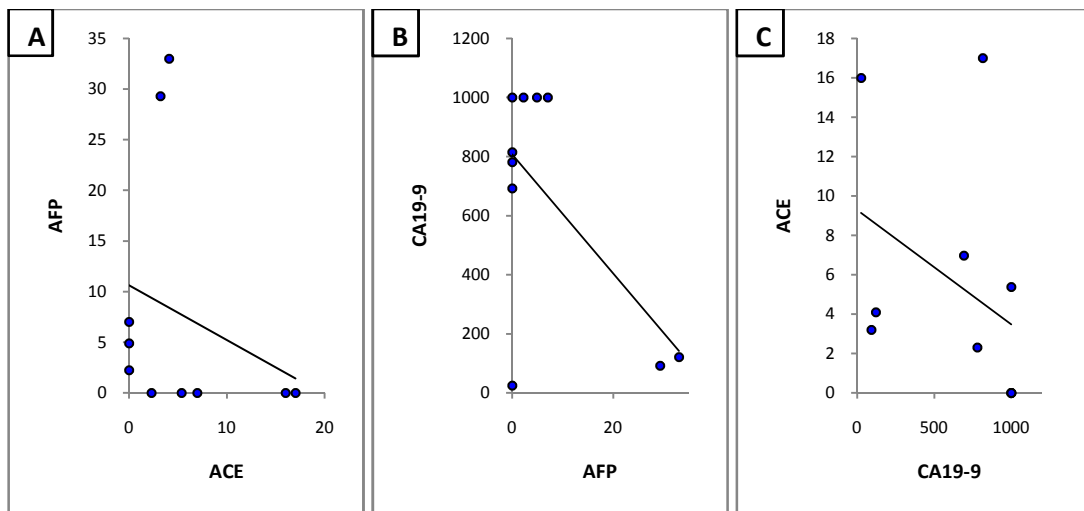


Figure 22: Analyse statistique des résultats de marqueurs tumoraux [AFP, CA19-9, ACE] au cancer des voies biliaires (Nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).

3.5.3. Les marqueurs tumoraux et le cancer des voies biliaires

Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 4 (annexe 2) et la figure 21. Les résultats obtenus (figure 21) montrent que le taux de CA19.9 est élevé par rapport aux taux faible des autres marqueurs tumoraux l'ACE et l'AFP. D'après l'étude de Phelip et al., 2013 le CA19.9 sérique est le marqueur tumoral glycoprotéique le plus souvent utilisé pour le diagnostic du cancer des voies biliaires. Il est retrouvé à des taux élevés chez 85% des patients. Une élévation des taux de l'ACE et l'AFP sont aussi notée.

Les résultats de l'analyse statistique de l'association des marqueurs tumoraux (l'ACE, CA19.9 et l'AFP) dans le cancer des voies biliaires (figure 22) montrent une faible corrélation négative ($r = - 0.268$, $r = - 0.621$, $r = - 0.381$) et non significative ($p = 0.454 > 0.05$, $p = 0.055 < 0.05$, $p = 0.278 > 0.05$) entre l'ACE et l'AFP (Fig. A), l'AFP et CA19.9 (Fig. B), l'ACE et CA19.9 (Fig. C) respectivement.

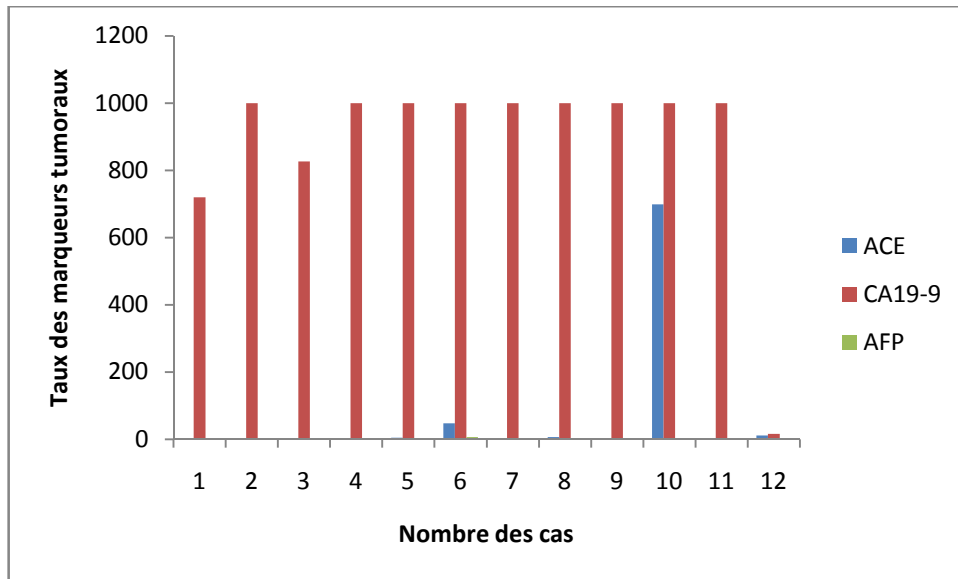


Figure 23 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont un cancer de la tête du pancréas.

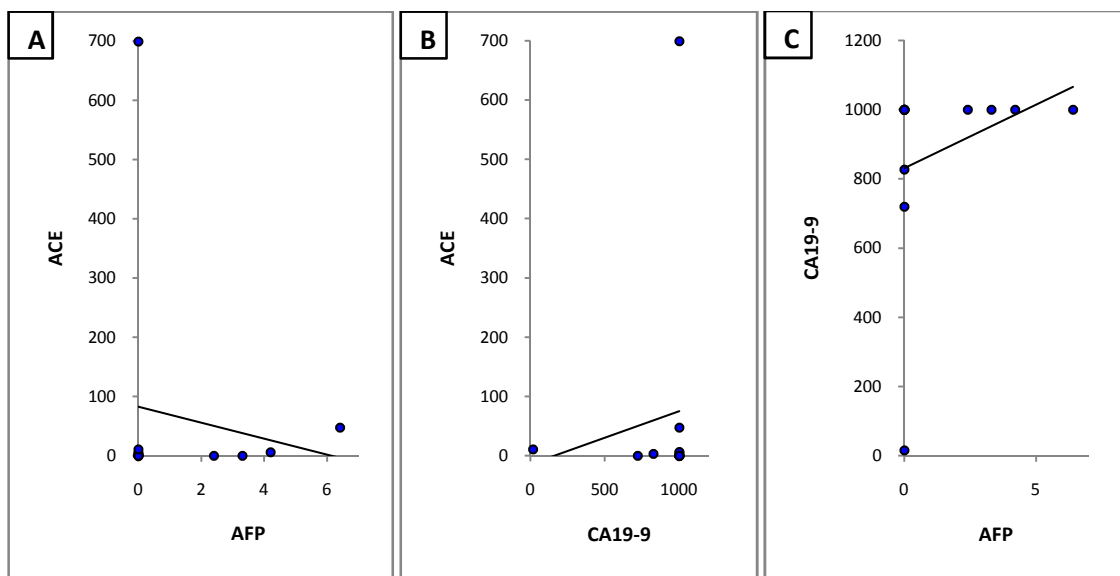


Figure 24 : Analyse statistique des résultats de marqueurs tumoraux [AFP, CA19.9, ACE] au cancer de la tête du pancréas (Nuages de point, test de corrélation linéaire Pearson).

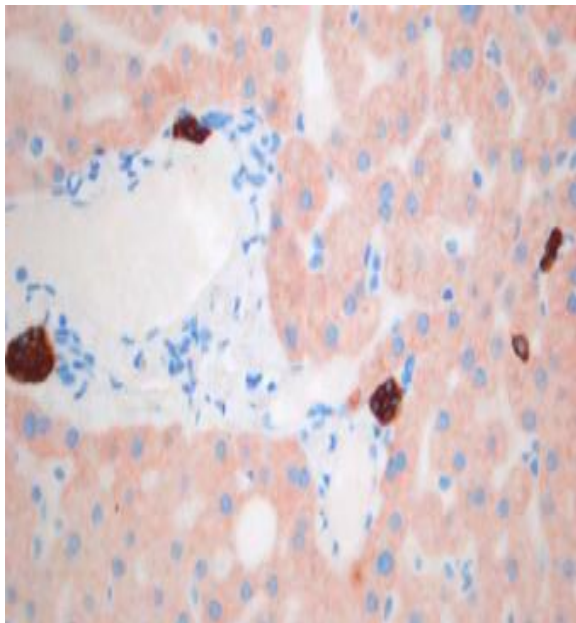
3.5.4. Les marqueurs tumoraux et le cancer de la tête du pancréas

Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 5 (annexe 2) et dans la figure 24. La figure 23 indique que le taux de CA19.9 est très élevé par rapport aux taux faibles de l'ACE et l'AFP. Ces résultats sont en accord avec (Eche, 2004) qui indique que Le marqueur de référence de l'adénocarcinome du pancréas est le CA 19.9.

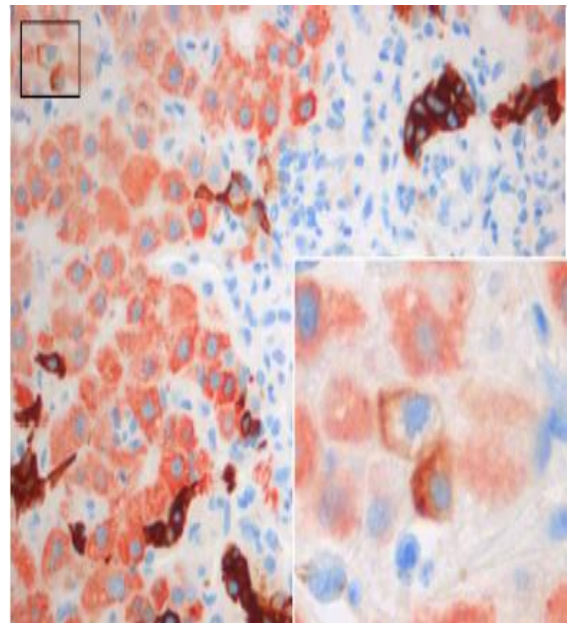
Le CA 19.9 serait un peu plus spécifique des métastases des cancers du pancréas et des cancers des voies biliaires comme le cholangiocarcinome périphérique. Une élévation modérée peut être observée en cas de cholestase (Yves, 2005 ; Jelic, 2014).

Le CA19.9 est une protéine présente chez les adultes en bonne santé dans le foie, le pancréas, les poumons et la vésicule biliaire. Cette protéine est également décelable, en de très faibles quantités, à la surface de certaines cellules cancéreuses.

Les résultats de l'analyse statistique de l'association des marqueurs tumoraux (l'ACE, CA19.9 et l'AFP) dans le cancer de la tête du pancréas (figure 24) montrent que le taux de l'ACE et l'AFP (Fig. A) sont faiblement corrélés négativement ($r = -0.149$). Et non significative ($p = 0.645 > 0.05$). Par ailleurs, Les résultats obtenus pour l'association de l'AFP et CA19.9 (Fig. B), ACE et CA19.9 (Fig. C) montrent une faible corrélation positive ($r = 0.282$, $r = 0.128$) et non significative ($p = 0.325 > 0.05$, $p = 0.691 > 0.05$) respectivement.



Foie normal



Foie pathologique

Figure 25 : Expression immunohistochimique de cytokeratine 7 dans le foie normal et pathologique (Nault et al., 2004).

3.7. Etude immunohistochimique

L'immunohistochimie est également utilisée afin d'approfondir le diagnostic. Cette étape permet d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion et le cas échéant d'aboutir à la dénomination de la tumeur, basée sur le type de cellule d'origine. Nous avons pris comme exemple un homme âgé de 51 ans dont le prélèvement été une biopsie d'un nodule hépatique. Dans notre exemple le médecin a recommandé un test immunohistochimique avec l'anticorps anti c-kit 7 (le seul anticorps disponible au niveau du Laboratoire d'Anatomopathologie). Cependant, il existe d'autres anticorps utilisés pour le diagnostic du carcinome hépatocellulaire.

D'après la figure 25 nous avons observé la différence entre le foie normal et le foie pathologique par expression immunohistochimique de cytokératine 07

➤ Cytokératine (c-kit)

Les cytokératines sont les constituants des filaments intermédiaires de kératine, ce sont des polymères de kératine.

Leur localisation spécifique dans les tissus épithéliaux permet l'identification des cellules cancéreuses d'origines épithéliales (par exemple les carcinomes) grâce à des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps anti-cytokératine. La cytokératine constitue donc un marqueur histochimique de la différenciation des cellules épithéliales.

Selon l'étude de Nault et al., 2004 qui indique que chez les patients atteints de cirrhose virale C, l'expression aberrante de la cytokératine 7 par les hépatocytes est un facteur de risque de survenue du carcinome hépatocellulaire.

Conclusion

L'étude porte sur une population de 33 individus répartis en 03 groupes, 11 patients avec cancer hépatique, 10 patients un cancer des voies biliaires et 12 patients un cancer de la tête du pancréas hospitalisés aux services de Médecine Interne, de Chirurgie et de Gastrologie de l'hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

L'objectif de cette étude est la détermination de l'intérêt des principaux marqueurs tumoraux (l'ACE, CA19.9 et l'AFP) utilisés en oncologie digestive.

Il s'agit d'une étude rétrospective. Au terme de ce travail, il apparaît que les pathologies cancéreuses digestives étudiées touchent les personnes âgées de plus de 50 ans, avec une prédominance du sexe masculin (Naugler, 2007).

Par ailleurs, les résultats obtenus pour le dosage des marqueurs tumoraux (l'ACE, CA19.9, l'AFP) indiquent que le taux de l'AFP est élevé dans le cas du cancer du foie par rapport aux faibles taux de CA19.9 et de l'ACE. En revanche, le taux de CA19.9 est supérieur dans le cas du cancer des voies biliaires et de la tête du pancréas en le comparant au faible taux de l'ACE et de l'AFP.

La qualité du diagnostic d'un marqueur tumoral est définie par sa sensibilité (Se) et sa spécificité. En effet, les résultats du calcul de la sensibilité de l'AFP et du CA19.9 dans les 03 pathologies étudiées sont respectivement 91%, 90% et 92%. En revanche, il y a un manque de spécificité car ces marqueurs peuvent apparaître également dans les autres types de cancers.

L'analyse statistique des résultats de taux des marqueurs tumoraux, indique une corrélation négative hautement significative entre le taux de l'AFP et le taux de CA19.9 dans le carcinome hépatocellulaire. Cependant, dans la métastase hépatique une corrélation positive hautement significative est établie entre le marqueur CA19.9 et l'ACE.

Pour confirmer le diagnostic de cancer, nous nous sommes basés sur la technique d'immunohistochimie qui reste une étape essentielle dans la démarche du diagnostic.

Il en résulte que la majorité de ces marqueurs est d'utilisation limitée au suivi thérapeutique et à l'appréciation du risque de rechute mais l'espoir reste ouvert quant à leur utilisation dans le but de diagnostic ou de dépistage du cancer.

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'anticorps monoclonaux spécifiques permettra un dosage simple et fiable.

Résumé

Le cancer est un problème majeur de santé est en passe de devenir la première cause de décès dans le monde. Les cancers digestifs (pancréas, foie, voies biliaire) sont parmi les plus fréquents.

Les marqueurs tumoraux sont des marqueurs de présence de nombreuses tumeurs, leurs sensibilités et leurs spécificités sont variables, leurs utilisations sont diverses : diagnostic, suivi thérapeutique, élément de pronostic.

Dans cette optique, notre étude porte sur l'évaluation de quelques marqueurs tumoraux à savoir : l'ACE, CA 19.9 et l'AFP par les services cliniques de l'hôpital Militaire Régionale, Nouvelle ville Ali Mendjeli Constantine, pour déterminer la place de ces marqueurs dans l'oncologie digestif.

Au cours de cette étude, nous avons démontré que l'alpha foetoprotéine caractérise les tumeurs hépatiques elle est élevée dans le cancer des voies biliaires et du pancréas. L'antigène carbohydate 19-9 (CA19-9) caractérise à divers degrés les tumeurs du pancréas, des voies biliaires, et de cancer du foie. Là encore, seul le diagnostic histologique (immunohistochimie) permet de confirmer le diagnostic d'un cancer.

Une nette prédominance masculine a été mise en évidence avec un sexe ratio de 2 ± 0.064 . De plus, les cancers digestifs (cancer du foie, des voies biliaires et de la tête du pancréas) touchent beaucoup plus les personnes âgées.

L'analyse statistique des résultats de taux des marqueurs tumoraux, indique une corrélation négative hautement significative entre le taux de l'AFP et le taux de l' CA19.9 dans le carcinome hépatocellulaire. Cependant, dans la métastase hépatique on remarque une corrélation positive hautement significative entre le marqueur CA19.9 et l'ACE.

L'indication des marqueurs tumoraux sont limitées dans le diagnostic et le dépistage des tumeurs digestives. Leur intérêt réside surtout dans la surveillance des patients après intervention à visée curative ou sous traitement pour apprécier l'efficacité de celui-ci.

Mots –clés : Cancers digestifs, ACE, CA19:9, AFP, immunohistochimie.

Cancer is a major health problem is becoming the leading cause of death worldwide. Digestive cancers (pancreas, liver, biliary tract) are among the most common. The presence of tumor markers are markers of many tumors, their sensitivities and specificities vary, their uses are varied: diagnosis, therapeutic monitoring, prognosis element.

In this regard, our study focuses on the evaluation of some tumor markers namely: CEA, CA19.9 and AFP by the clinical services of the Regional Military Hospital, New Town Mendjeli Ali Constantine, to determine the place of these markers in the digestive oncology.

During this study, we demonstrated that alpha-fetoprotein characterized hepatic tumors it is elevated in cancer of the biliary tract and of the pancreas. The carbohydrate antigen 19.9 (CA19.9) characterized to varying degrees by tumors of the pancreas, biliary tract, and liver cancer. Only the histological diagnosis (immunohistochemistry) to confirm the diagnosis of cancer.

A male predominance was highlighted with a sex ratio 2 ± 0.064 . In addition, digestive cancers (liver cancer, biliary tract and pancreas head) receive much older people.

Statistical analysis of the results of the rate of tumor markers shows a highly significant negative correlation between the AFP rate and the rate of CA19.9 in hepatocellular carcinoma. However, in hepatic metastasis is noted a highly significant positive correlation between the marker and CA19.9 ACE.

The identification of tumor markers is limited in the diagnosis and detection of gastrointestinal tumors. Their interest lies primarily in monitoring patients after curative intervention or under treatment to assess the effectiveness of it.

Key word: digestive cancers, CEA, CA19. 9, AFP , immunohistochemistry.

يعتبر السرطان مشكلة صحية كبيرة، إذ أصبح السبب الرئيسي للوفاة في العالم حيث تصنف سرطانات الجهاز الهضمي من بين السرطانات الأكثر شيوعاً، نكر منها: سرطان الكبد، البنكرياس، القنوات الصفراوية.

المؤشرات الحيوية السرطانية هي مؤشرات تدل على وجود العديد من الأورام أو السرطانات بحيث أن حساسيتها وخصوصيتها للسرطان تكون مختلفة، أما استعمالاتها تكون على النحو التالي: التشخيص، الرصد العلاجي، وكعنصر للتكهن بوجود سرطان.

في هذا الصدد ركزنا دراستها على تقييم بعض المؤشرات الحيوية السرطانية: ACE, CA 19.9 , AFP خدمات الطبية للمستشفى الإقليمي العسكري المدينة الجديدة علي منجلي قسنطينة لتحديد أهمية تواجد هذه العلامات في أورام الجهاز الهضمي.

خلال هذه الدراسة وجدنا بأن AFP يميز أورام الكبد، ويكون أيضا بنسبة مرتفعة في سرطان القنوات الصفراوية والبنكرياس. CA 19.9 يتميز بدرجات متفاوتة في أورام البنكرياس تليها القنوات الصفراوية . ولتأكيد وجود سرطان قمنا بالتشخيص النسيجي (مناعية) لتأكيد وجود أو تشخيص السرطان.

نلاحظ كذلك أن أمراض سرطانات الجهاز الهضمي المدروسة تصيب بكثرة شريحة العمر الأكثر من 50 سنة، مع سيادة للجنس الذكري. نلال التحليل الإحصائي لنتائج معدل المؤشرات الحيوية السرطانية يظهر وجود ارتباط سلبي كبير للغاية بين معدل CA 19.9 ACE (CHC).

(سرطان غير محلي) لاحظنا وجود علاقة إيجابية هامة للغاية بين

. ACE CA19.9

أهداف المؤشرات الحيوية تكمن أساسا في تابعة مرضى السرطان بعد العلاج من أجل معرفة فعالية العلاج، ولكنها تكون محدودة في التشخيص والكشف عن الأورام.

الكلمات المفتاحية: AFP , CA19.9 , ACE ، سرطان الجهاز الهضمي ودراسة نسيجية مناعية.

Références bibliographiques

AMERICAN CANCER SOCIETY. (2010). Bile Duct (Cholangiocarcinoma) Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society.

AMERICAN CANCER SOCIETY. (2014). Pancreatic Cancer Overview.

AMERICAN LIVRE FONDATION. (2009). Le cancer du foie, 1-800.

ANDRE T., HAMMEL P. (2014).Le cancer du pancréas en question, : 19.

AOKI Y., YANAGISAWA Y., OHFUSA H., KAWA S., OGUCHI H., FURUTA S. (1991). Elevation of serum CA 19-9 in parallel with HbA1c in a diabetic female with the Lewis (a+b-) blood group. *Diabetes Res Clin Bract*, 13: 77-81.

ARVALLI R., STEER C., CRESSMAN E. (2008).Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma *Hematology*.

AUNE D., GREENWOOD D.C., CHAN D.S., VIEIRA A.R., CADE JE E., BURLEY V.J., NORAT T. (2012), Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk, 45: 87-93.

BAGARIA B., BAGARIA A., SHARMA R et al. (2014).Significance of correlation between levels of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and alpha-1 antitrypsin in gastric and colon cancer patients, 3(4): 293-298.

BEAT G. (2007). Les maladies du pancréas, groupe suisse d'entraide pour les maladies du pancréas GSP, Beme, 4 : 13.

BEAUDEUX J.L. (2008). Biochimie médicale, Marqueurs actuels et perspectives (2e ed.), 575 : 425.

BERKANE S., ABID L. (2009). Epidemiologie des cancers digestifs. Service de chirurgie viscérale et oncologique. HopitalBologhine-Alger, : 60.

BERNARD P.H., JEAN B., BRIGITTE L et al. (2000).Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique, un regain d'intérêt.

BERTIER J.S. (2000). Intérêt des dosages de l'ACE et du CA15-3 dans les cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie cytotoxique: à propos de 96 patientes prise en charge au C.R.L.C de Montpellier. Th :Médecine : Montpellier I, 11023.

BOEHM M.K. (2000). Structural models for carcinoembryonic antigen, *FEBS Lett*, 475: 11-6.

BORIE F., BOUVIER AM., HERRERO A. (2008). Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J SurgOncol*, 98: 505-9.

- BRAND F.X., GAUCHEZ A.S. (2010).** Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colo rectal(CCR). Médecine nucléaire – imagerie fonctionnelle et métabolique, 29: 82-83.
- BRUIX J., SHERMAN M. (2012).** Management of hepatocellular carcinoma An Update. European Association for the Study of the liver, 59.
- BRUIX P., FERENCI, FRIED M.J et al., (2011).** Carcinome hépatocellulaire (CHC): une approche globale. World Gastroenterology Organisation. : 15.
- CHRISTELLE M. (2005).** Etude de la fonction de l'Alpha-foetoprotéine, Université libre de Bruxelles.
- COVENEY E.C. (1995).** GERAGHTY J.G., SHERRY F., MCDERMOTTE E.W., FENNELLY J.J., OHIGGINS N.J ANDRE A.L The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int J Biol Markers, 10: 35-41.
- DENIS I., BEAUDONNET A., PICHOT J., ROUBILLE M., GELINEAU M.C. (2000).** Mise au point d'une méthode de dosage de l'alpha-foetoprotéine fucosylée et évaluation dans le diagnostic biologique du carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose. Ann Bio Clin, 581 : 85-90.
- DENIS M. (2006).** Biochimie clinique des marqueurs tumoraux : 9.
- DIARRA M., KONATE A., TRAORE C.B., SOUCKHO-KAYA A., DIARRA CA., DIALLO G., TRAORE HA., MAIGA MY. (2012).** Epidémiologie des cancers digestifs en milieu hospitalier à Bamako, 2 (1).
- DIXON E., VOLMER C.M., SAHAJPAL A. (2005).** An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North.
- DUBOIS J.B., GRENIER J. (2000).** Les marqueurs tumoraux, De la théorie à la pratique. Montpellier. Éditions Espaces, 34.
- DURAKER N., HOT S., POLAT Y., HOBEK A., GENCLER N., URHAN N. (2007).** CEA, CA 19-9, and CA125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. J Surg Oncol, 95(2) : 142-7.
- ÉMILE C. (2011).** Bon usage des marqueurs tumoraux, : 187.
- ECHE N. (2004).** Marqueurs des cancers digestifs : côlon-rectum, pancréas, foie. Institut Claudius Regaud, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse-cedex, France, : 20-24.
- ECHE N., PICHON M.F., QUILLIEN A., GORY-DELABAERE G., RIEDINGER J.M., BASUYAU P. (2001).** Standards options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer, Bull Cancer, 88: 1177-206.
- ECKEL F., SCHMID M. (2007).** Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: A pooled analysis of clinical trials, Br J Cancer, 96: 896-902.

- ELENA J.W. (2012).** Diabetes and risk of pancreatic cancer, a pooled analysis from the pancreatic cancer. *Cancer causes control*, 24(1): 13-25.
- ELIANE N. (2008).** Livre de biologie humain, principe d'anatomie et de physiologie. 8^{em} édition, 496-508.
- EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. (2013).** Cancer du pancréas: un guide pour les patients.
- ESNEAULT S. (2009).** Planning pour la thérapie de tumeur du foie par ultrasons haute intensité. Université de Rennes 1, Thèse soutenue à Rennes, : 187.
- FARAZI P.A., DEPINHO R.A. (2006).** Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment *Nat Rev Cancer*, 6: 674-87.
- FERENCI P., FRIED M., BRUIX J ET AL. (2009).** Carcinome hépatocellulaire (CHC): une approche globale. *World Gastroenterology Organization*. : 15.
- FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER. (2011).** Les cancers du pancréas. Larousse Médicale, : 729.
- GAILLARD O. (2002).** Fiche immun analytique du CA19-9 Service de Biochimie.
- GAUCHEZ A., BRAND F. (2005).** Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colorectal (CCR). Département de Biologie Intégrée CHU A. Michallon – Grenoble. Radiopharmaceutiques Biocliniques Université J Fourier Faculté de Médecine - La Tronche.
- GLOBOCAN.(2002).** Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World Version 2 IARC.Cancer base.Lyon, (5).
- GOLD P., FREEDMAN. (2008).** Determination of tumor- specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *Journal of Experimental Medicine*, 121: 439.
- GRABA A., ATTIGE M., BOUZID C et al. (2010).** Cancer de la vésicule biliaire. Service de chirurgie oncologie C-P-M-C. Symposium internationale de cancérologie digestive.
- GROVER L. (2010).** Hereditary pancreatic cancer.
- HACKBARTH J.S., MURATA K., REILLY W.M., ALGECIRAS-SCHIMNICH A. (2010).** Performance of CEA and CA 19-9 in identifying pleural effusions caused by specific malignancies. *Clin Biochem*, 43 : 1051–5.
- HAMRITA B., NASRA H., KABBAGE M., HAMANN P., KUHN L. (2011).** L'apport thérapeutique des approches protéomiques dans les cancers, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 39: 87–9.

- HELLMAN B et al. (2005).** Oscillations de l'insuline-rythme cliniquement importante antidiabétiques doivent augmenter la composante pulsatile de la sécrétion d'insuline, *lakartidningen*, 104, 32-33.
- HOPKINS J. (2012).** Medicine University .What is risk factors for pancreatic cancer.
- HEZEL A et al. (2006).** Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcioma, *Genes Dev*, 1218-1249. in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *GastroenterolClinBiol*, 22,152-9.
- INSTITUTE NATIONALE DU CANCER. (2012).** Les traitements du cancer du pancréas.
- JACQUES L. (2009).** Constantes biologiques Savoir les interpréter, Wolters Kluwer France, : 87.
- JELIC S., ECKEL F., BRUNNER T. (2014).** ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22 (6): 40-4.
- KERBRAT P. (2011).** Que faire des marqueurs tumoraux, Centre Eugène Marquis, Université de Rennes 1.
- KIM S.H., BAEKC.O., LEEK A., PARK T.S., BAEK H.S., JIN H.Y. (2014).** Clinical implication of elevated CA 19-9 level and the relationship with glucose control state in patients with type 2 diabetes. *46(2): 249-55.*
- KOHLWES J., GUPTA S., BENT S. (2003).** Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C, A systematic review and critical analysis, *139: 46-50.*
- LAMERZ R., (2010).** Role of tumor markers, cytogenetics. *Ann Oncol*, 10:145.
- LEPAGE C.M., COTTET V., CHAUVENET M., et al. (2011).** Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population based study, *JHepatol*, 54:306.
- LEVY P., NOUYS A., VOITOT H et al. (2009).** Diagnostic value of serum CA19:9 antigen.
- LIGUE SUISSE CONTRE LE CANCER. (2009).** Le cancer du foie, carcinome hépatocellulaire.
- LORIC S., Moutereau O., (2008).** Laboratoire de biochimie et génétique, hôpital Henri-Mondor, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.
- LYNCH S. (2009).** Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer.

- LYNN N., DANIEL F., HAYES B (2012).** Cancer biomarkers, University of Michigan
- MALKA D. (2014).** Cancer des voies biliaires, Service d'Oncologie Digestive, Département de Médecine Oncologique.
Comprehensive Cancer Center, *molecular oncology*, 4 (6): 140-1.
- MAGNANI J.L., STEPLEWSKI Z., KOPROWSKI H., GINSBURG V. (1983).**
Identification of the Gastrointestinal and Pancreatic Cancer-associated Antigen Detected by Monoclonal Antibody 19-9 in the Sera of Patients as a Mucin1, *Cancer research*, 43: 5489-5492.
- MALDDONADO A., SANCHO F., CERDAN J., et al. (2000).** FDG-PET in the detection of
- MARTINI., F. H., TIMMONS, M. J., TALLITSCH., R. B. (2009).** Human Anatomy. (6th Edition). San Francisco, Pearson Benjamin Cummings.
- MERCADAL L. (2015).** Marqueurs tumoraux dans l'insuffisance rénale chronique. (771), 3:53.
- MICHAUD L., DUJARDIN F., CAZALS X, ISART D et al. (2010).** Tumeur pseudopapillaire et solide du pancréas : à propos d'un cas, *Médecine Nucléaire*, 34 : 103–107.
- MORRIS B.S., BALPANDE P.R., MORANI A.C., CHAUDHARY R.K et al.(2007).** The CT appearances of gallbladder perforation. *Br J Radiol*, 80: 898-901.
- NAUGLERW E., TOSHIHARU S.,SUNHWA KIM1.,SHIN M et al. (2007).** Gender Disparity in Liver Cancer Due To Sex Differences In Myd88-Dependent Il-6 Production, 317 (5834): 121-124.
- NOUTS A. (2010).** Diagnostic value of Ca 19-9 antigen in patients with chronic pancreatitis or pancreatic adenocarcinoma, effects of complications.
- NAULT J.C., KONTCHOU G. N., MAHMOUDI A., BOURCIER V., GANNE-CARRIE N et al. (2004).** Chez les patients atteints de cirrhose virale C, l'expression aberrante de la cytokératine 7 par les hépatocytes est un facteur de risque de survenue du carcinome hépatocellulaire, : 17.
- OUKKAL M., BOUZID K. (2012).** Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas.
- PAIK S., SIMON R., PAIK S., HAYES D. (2009).** Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J. Natl. Cancer Inst*, 101 : 1446-1452.
- PHAM P., RAPHAEL S., MAAMAR R.,MOHAMED T., ANTOINETTE L., BRIGITTE D. (2006).** Dépistage, diagnostic et suivi biologique du carcinome hépatocellulaire, : 5.

- PHILIP J.M., CLAVEL L., RINALDI L. (2013).** Serictumoral markers in digestive oncology.20 (88) : 641-648.
- PROST P., YCHOU M., AZRIA D., TOPART D. (2002).** Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal Encyclopédie médico-chirurgicale, : 9.
- RIEDINGER J., ECHE N., BASUYAU P., PICHON M. (2005).** Marqueurs tumoraux des tumeurs solides Cahier de formation Bioforma. (32), : 181.
- RITA P., MARIA C., CASSATELLA C., SARA B., MICHELA S., RADICE D et al. (2012).** Pitfalls of CA19-9, Routine Testing and Comparison of Two Automated Immunoassays in a Reference Oncology Center, American Journal of Clinical Pathology, 138 : 281-287.
- SMITH W., SPIEGELMAN D., FOLSOM A., YAUN S et al. (2003).** Role in cell cycle regulation and DNA repair perhaps through transcription. J CellBiochem, 88: 1084– 91.
- SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER. (2013).** Les facteurs du risque du cancer du foie.
- STEINBERG W. (1990).** The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen.Am J Gastroenterol, 85: 350-5.
- TIAB A., ABDOU M., FOURNIER S. (2013).** L'immunohistochimie: des lunettes pour mieux. 15 (5).
- TOYONAGA T., CHIJIWA K., NAKANO H., et al (2003).** Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma.World J Surg, 27: 266-71.
- UNITE CANCER ET ENVIRONNEMENT. (2014).** Cancer du pancréas : 2-3.
- VALLE J., WASAN H. PALMER D.H., et al. (2010).** Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. New Engl J Med, 362: 1273-81.
- VINCENT D. (2012).** Rôle du Transforming Growth Factor- (TGF) au cour de la tumorigenèse pancréatique,thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat,université Clauden Bernard, Lyon, France.
- YCHOU M., PROST P., AZRIA D., TOPART D. (2002).** Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal Encyclopédie médico-chirurgicale : 9.
- www.liberte-algerie.com.htm, 2012. Cancer des voies biliaire en Algérie. (05-06-2015)

Annexes

Annexe 1

Tableau 1 : Réactifs du dosage des marqueurs tumoraux

	AFP	CA19-9	ACE
R1	<p>Ac anti-AFP~biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 mL :</p> <p>anticorps (monoclonaux de souris) anti-AFP biotinylés 4,5 mg/L ;</p> <p>tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur.</p>	<p>Ac anti-CA 19-9~biotine, 1 flacon contenant 10 mL (bouchon gris) :</p> <p>anticorps (monoclonaux de souris) anti-CA 19-9 marqués à la biotine</p> <p>3 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,5 ; conservateur.</p>	<p>Ac anti-ACE~biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 mL :</p> <p>anticorps monoclonal (humain/souris) anti-ACE biotinylé 3,0 mg/L ;</p> <p>tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur.</p>
R2	<p>Ac anti-AFP~Ru (bouchon noir), 1 flacon contenant 10 mL :</p> <p>anticorps (monoclonaux de souris) anti-AFP marqués au ruthénium</p> <p>12,0 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur.</p>	<p>Ac anti-CA 19-9~Ru , 1 flacon contenant 10 mL (bouchon noir) :</p> <p>anticorps (monoclonaux de souris) anti-CA 19-9 marqués au ruthénium</p> <p>4 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,5 ; conservateur.</p>	<p>Ac anti-ACE~Ru (bouchon noir), 1 flacon contenant 8 mL :</p> <p>anticorps (monoclonal de souris) anti-ACE marqué au ruthénium</p> <p>4,0 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,5 ; conservateur.</p>
Microparticules	<p>Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant</p> <p>6,5 mL (bouchon transparent) :</p> <p>microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL, conservateur.</p>	<p>Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant</p> <p>6,5 mL (bouchon transparent) :</p> <p>microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL ; conservateur.</p>	<p>Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant</p> <p>8 mL (bouchon transparent) :</p> <p>microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL, conservateur.</p>

Annexe 2**Tableau 2** : les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont un carcinome hépatocellulaire.

						Marqueurs tumoraux		
Pathologie hépatique	service	Nombre des malades	âge	sexe	Date de prélèvement	ACE	CA19.9	AFP
CHC	Gastrologie	04	73	Fém.	08/01/2014	+	/	++
			59	Mas.	19/01/2014	/	/	++
			76	Mas.	23/01/2014	/	+	+
			69	Mas.	06/02/2014	/	/	++

Tableau 3 : Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont des métastases hépatiques.

						Marqueurs tumoraux		
Pathologie hépatique	service	Nombre des malades	âge	sexe	Date de prélèvement	ACE	CA19.9	AFP
Métastases hépatiques	Gastrologie	04	42	Mas.	03/03/2014	+	N	++
			42	Mas.	03/04/2014	+	+	++
			71	Fém.	21/09/2014	++	++	+
			63	Mas.	04/11/2014	/	+	++
	Chirurgie	02	62	Fém.	13/01/2015	N	N	++
			60	Mas.	31/03/2015	+	+	N
	Médecine Interne	01	51	Mas.	21/03/2014	N	N	+

N : Taux normal

ACE < 4.7 ng/ml.

CA19.9 < 39 U/ml.

AFP < 5.8 UI/ml.

+ : taux modérément élevé

< 1000UI/ml et > taux normal.

< 1000U/ml et > taux normal.

< 1000U/ml et > taux normal.

++ : Taux très élevé

>1000 ng/ml.

>1000 U/ml.

>1000 UI/ml.

Tableau 4: Les taux des marqueurs tumoraux chez les malades qui ont un cancer des voies biliaires.

						Marqueurs tumoraux		
Pathologie pancréatique	service	Nombre des malades	âge	sexe	Date de prélèvement	ACE	CA19.9	AFP
Cancer des voies biliaires	Gastrologie	08	42	Mas.	13/09/2014	N	+	+
			71	Mas.	30/09/2014	/	++	N
			61	Fém.	07/10/2014	/	+	/
			63	Mas.	22/11/2014	N	+	+
			39	Mas.	18/01/2015	N	+	/
			75	Mas.	18/03/2015	/	++	N
			58	Fém.	21/05/2015	/	++	+
			70	Fém.	27/05/2015	+	+	/
	Chirurgie	02	60	Fém.	16/05/2015	+	++	/
			75	Mas.	08/06/2015	+	N	/

N : Taux normal

ACE < 4.7 ng/ml.

CA19.9 < 39 U/ml.

AFP < 5.8 UI/ml.

+ : taux modérément élevé

< 1000UI/ml et > taux normal.

< 1000U/ml et > taux normal.

< 1000U/ml et > taux normal.

++ : Taux très élevé

> 1000 ng/ml.

> 1000 U/ml.

> 1000 UI/ml.

Tableau 5 : Les taux des marqueurs tumoraux chez malades qui ont un cancer de la tête du pancréas.

						Marqueurs tumoraux		
Pathologie pancréatique	service	Nombre des malades	âge	sexe	Date de prélèvement	ACE	CA19.9	AFP
Tumeur de la tête du pancréas	Gastrologie	08	72	Fém.	13/09/2014	N	+	/
			58	Mas.	18/01/2015	/	++	N
			44	Fém.	26/03/2015	N	+	/
			53	Mas.	29/03/2015	/	++	N
			60	Mas.	17/05/2015	+	++	/
			61	Fém.	20/05/2015	+	++	+
			50	Mas.	23/05/2015	/	++	/
			68	Fém.	25/05/2015	+	++	N
	Médecine Interne	03	75	Mas.	17/02/2015	/	++	/
			72	Mas.	06/05/2015	+	++	/
			64	Mas.	28/05/2015	/	++	/
Chirurgie	01	56	Mas.	21/10/2014	+	N	/	

N : Taux normal

ACE < 4.7 ng/ml.

CA19.9 < 39 U/ml.

AFP < 5.8 UI/ml.

+ : taux modérément élevé

< 1000UI/ml et > taux normal.

< 1000U/ml et > taux normal.

< 1000U/ml et > taux normal.

++ : Taux très élevé

>1000 ng/ml.

>1000 U/ml.

>1000 UI/ml.

Nom et Prénom : BOUDIAR CHAHRA MAHCENE AHLEM	Date de soutenance : 02 juillet 2015
Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie option : Analyse Protéomique et Santé	
Thème : Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers digestifs (pancréas, foie, voies biliaires)	
<p>Résumé</p> <p>Le cancer est un problème majeur de santé est en passe de devenir la première cause de décès dans le monde. Les cancers digestifs (pancréas, foie, voies biliaire) sont parmi les plus fréquents.</p> <p>Les marqueurs tumoraux sont des marqueurs de présence de nombreuses tumeurs, leurs sensibilités et leurs spécificités sont variables, leurs utilisations sont diverses : diagnostic, suivi thérapeutique, élément de pronostic.</p> <p>Dans cette optique, notre étude porte sur l'évaluation de quelques marqueurs tumoraux à savoir : l'ACE, CA 19.9 et l'AFP par les services cliniques de l'hôpital Militaire Régionale, Nouvelle ville Ali Mendjeli Constantine, pour déterminer la place de ces marqueurs dans l'oncologie digestif.</p> <p>Au cours de cette étude, nous avons démontré que l'alpha foetoprotéine caractérise les tumeurs hépatiques elle est élevée dans le cancer des voies biliaires et du pancréas. L'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9) caractérise à divers degrés les tumeurs du pancréas, des voies biliaires, et de cancer du foie. Là encore, seul le diagnostic histologique (immunohistochimie) permet de confirmer le diagnostic d'un cancer.</p> <p>Une nette prédominance masculine a été mise en évidence avec un sexe ratio de 2 ± 0.064. De plus, les cancers digestifs (cancer du foie, des voies biliaires et de la tête du pancréas) touchent beaucoup plus les personnes âgées.</p> <p>L'analyse statistique des résultats de taux des marqueurs tumoraux, indique une corrélation négative hautement significative entre le taux de l'AFP et le taux de CA19.9 dans le carcinome hépatocellulaire. Cependant, dans la métastase hépatique on remarque une corrélation positive hautement significative entre le marqueur CA19.9 et l'ACE.</p> <p>L'indication des marqueurs tumoraux sont limitées dans le diagnostic et le dépistage des tumeurs digestives. Leur intérêt réside surtout dans la surveillance des patients après intervention à visée curative ou sous traitement pour apprécier l'efficacité de celui-ci.</p>	
Mots clés : Cancers digestifs, ACE, CA19:9, AFP, immunohistochimie.	
Laboratoire de recherche : service biochimie, hôpital militaire régional universitaire de Constantine	
<p>Devant le jury :</p> <p>Président: Mme MERAIHI Z. (Professeur - UFM Constantine).</p> <p>Rapporteur : Mme BENNAMOUN L. (MAA- UFM Constantine).</p> <p>Co-Rapporteur : Mme BENNAMIRA F. (MAA- HMRU Constantine).</p> <p>Examineur : Mr NOUADRI T. (MCA- UFM Constantine).</p>	